



Den dyslipidæmiske hjertepatient

*En oversigt over baggrunden for
og fremgangsmåden ved diagnose og behandling
af dyslipidæmi hos hjertepatienter*

Dansk Cardiologisk Selskab

Ad hoc-redaktion:

Anne R. Thomassen,
Ole Færgeman,
Peer Grande,
Torben Haghfelt,
Bent Østergaard Kristensen,
Mogens Lytken Larsen,
Arne Leth,
Erik Berg Schmidt &
Jørgen Videbæk

Den dyslipidæmiske hjertepatient

En oversigt over baggrunden for og fremgangsmåden ved diagnose og behandling af dyslipidæmi hos hjertepatienter

Resumé

Kolesterol udgør en væsentlig bestanddel af lipidkernen i aterosklerotiske karlæsioner. Eksperimentelt er det påvist, at blodets indhold af kolesterol er af signifikant betydning for endotelfunktion og atherogenese.

Udbredelse af aterosklerose ved autopsi er korreleret til serumkolesterol. Epidemiologiske studier har bekræftet, at risikoen for udvikling af iskæmisk hjertesygdom og kardiovaskulær død øges ved forhøjet serumkolesterol især hos mænd under 60 år. Hos mænd, der allerede har iskæmisk hjertesygdom, er risikoen for koronar død 6-7-fold højere end hos raske mænd, og korrelationen til serumkolesterol er endnu mere markant.

En række angiografiske undersøgelser har dokumenteret, at reduktion af serumkolesterol med 25-40% ledsages af en vis regression, men primært af en hæmmet progression og nydannelse af koronarsklerose samt forbedret endotelfunktion. Klinisk er det påvist, at en sænkning af serumkolesterol med gennemsnitligt 25% hos patienter med iskæmisk hjertesygdom medfører signifikant reduceret forekomst af kardial død, død i det hele taget, akut myokardieinfarkt, apopleksi og behov for bypass-operation. Der er ikke påvist kønsforskel i den angiografiske eller kliniske effekt af kolesterolreduktion.

På denne baggrund anbefales det, at dyslipidæmi diagnosticeres og behandles hos alle patienter <70 år med dokumenteret iskæmisk hjertesygdom og en forventet levetid ud over få år. Behandlingsmålet er serumtotal kolesterol ≤ 5 mmol/l, lav densitet lipoprotein-kolesterol $\leq 3,5$ mmol/l, triglycerid $\leq 2,0$ mmol/l. Behandlingen bør primært bestå i kostændring, og såfremt dette ikke har tilstrækkelig effekt, suppleres den med lipidsænkende medicin.

Der skønnes at være ca. 150.000 danskere med iskæmisk hjertesygdom. Heraf forventes, at ca. 50.000 bør sættes i målrettet diætisk og evt. medikamentel lipidsænkende behandling. På baggrund af dette skøn er der foretaget en vurdering af de sundhedsøkonomiske konsekvenser af den anbefalede behandlingsstrategi. □

Iskæmisk hjertesygdom er fortsat den hyppigste dødsårsag, der tegner sig for ca. 25% af alle dødsfald i Danmark trods faldende tendens i de sidste ti år (1). Sygdommen medfører tillige massive udgifter for sundheds- og socialsektorerne til diagnostik, behandling, sygedagpenge og pension. Reduktion af såvel dødelighed som sygelighed er derfor en væsentlig offentlig og lægelig opgave.

Udvikling af iskæmisk hjertesygdom er tæt associeret til en række risikofaktorer (2), herunder højt serumkolesterol (3, 4), tobaksrygning (5), abdominal fedme (6), fysisk inaktivitet (7), forhøjet blodtryk (8) og diabetes mellitus (9). Forebyggelsesindsatsen har i Danmark hidtil primært været rettet mod den raske befolkning, såkaldt primær præ-

vention, idet man gennem sundhedsoplysning har ønsket at inducere en sundere livsstil hos befolkningen som helhed (massestrategi) og gennem måling af blodtryk, kolesterol etc. har søgt at identificere og behandle personer med særlig høj risiko (højrisikostrategi) (10, 11). Reduktion af risikofaktorerne hos befolkningen menes at være en væsentligt medvirkende årsag til den faldende incidens og dødelighed af hjerte-kar-sygdom, der er observeret i Danmark såvel som i det øvrige Vesteuropa og Nordamerika. Primær prævention i form af massestrategi anses da også fortsat for at være meget vigtig i forebyggelsen af iskæmisk hjertesygdom i Danmark (12).

Patienter, der allerede har erkendt iskæmisk hjertesygdom, har til enhver tid meget større risiko for at dø af sygdommen og for recidiv eller forværring af kliniske symptomer end raske personer. Tidligere har mange anset det for formålsløst at gøre en forebyggende indsats hos patienter, der allerede er syge, såkaldt sekundær prævention, idet »skaden jo er sket«. De seneste års forskning har imidlertid vist, at den største effekt på dødelighed og sygelighed netop opnås ved intervention over for patienter, der har manifest hjertesygdom (13). Som følge heraf har patienter med tegn på hjertesygdom fået højeste prioritet i de nye europæiske retningslinier for forebyggelse af iskæmisk hjertesygdom (14). Der lægges i disse retningslinier vægt på, at man hos den enkelte patient søger at minimere samtlige tilstedeværende risikofaktorer. Ud over livsstilsændringer bør medikamentel reduktion af kolesterol føjes til den række af medicinske behandlinger – med acetylsalicylsyre, betablokere og angiotensin-1-konverteringshæmmere – der hver for sig har dokumenteret gunstig effekt på koronar død og overlevelse hos udvalgte patienter med iskæmisk hjertesygdom (13, 15). Nærværende oversigt, der er udarbejdet på initiativ af Dansk Cardiologisk Selskab, vil koncentrere sig om baggrunden og vejledende retningslinier for fremgangsmåden ved diagnose og behandling af dyslipidæmi hos hjertepatienter. Der findes i forvejen danske rekommandationer for måling af serumlipider (16) og behandling af hyperlipidæmi hos børn (17).

Relation mellem atherogenese og lipider

Endoteldysfunktion menes i dag at indgå som et tidligt led i udviklingen af aterosklerose (18). Endotelet regulerer kationus og opretholder karvæggens integritet ved frigørelse af biologisk aktive substanser. Dysfunktion af endotelet kan opstå ved påvirkning fra de kendte risikofaktorer, herunder hyperkolesterolæmi og rygning (18-21). Ved dysfunktionen opstår der blandt andet en ændret kontrol af kationus som følge af nedsat produktion af det vasodilaterende stof nitrogenoxid. Hyperkolesterolæmi synes netop at hæmme endotelcellernes optagelse af L-arginin der omdannes til nitrogenoxid (22-24).

I eksperimentelle studier på aber er det vist, at man kan

inducere ateroskleroselignende forandringer i bl.a. koronararterierne med ledsagende reduktion i det vasodilaterende respons ved at fodre dyrene med kolesterolrig kost, samt at disse forandringer kan regrediere i løbet af 2-3 år efter overgang til normal kost (25-27). I kaninstudier er det fundet, at high density lipoprotein (HDL)-kolesterol både synes at hindre progression i den aterosklerotiske proces og at inducere regression (28, 29).

I udvikling af aterosklerosen indgår der flere celletyper, hvoraf den glatte muskelcelle og endotelceller stammer fra karvæggen, mens trombocytter og inflammatoriske celler tilføres med blodet. Flere af disse celletyper frigør en række biologisk aktive substanser, som på forskellig vis bidrager i den aterosklerotiske proces (25, 30, 31).

Blodets lipider er ligeledes en væsentlig faktor i aterosklogenese. De mellemstore lipoproteiner lav densitet lipoproteiner (LDL) og meget lav densitet lipoproteiner (VLDL) er små nok til, at en lille del af dem trænger ind mellem endotelcellerne og ned i intima. Normalt fjernes de igen til arterielumen, men hvis de ændres ved fx oxidation, tilbageholdes de lettere i karvæggen (32, 33). De oxiderede lipoproteiner tiltrækker monocytter, der trænger ind i karvæggen, hvor de omdannes til makrofager. Makrofagerne optager de oxiderede lipoproteiner, som reesterificeres, hvorved cellen omdannes til en skumcelle. Til sidst dør skumcellen, og dens indhold af lipid frigøres som ekstracellulær kolesterol og kolesterolestre, der udgør lipidkernen i det aterosklerotiske plak (18).

Relation mellem lipider, aterosklerose og iskæmisk hjertesygdom i humanstudier

I humane autopsistudier, hvor der ante mortem er foretaget undersøgelser af de kendte risikofaktorer, har man fundet en positiv korrelation mellem serumkolesterol og graden af aterosklerose, herunder koronarsklerose (34-38). Hos kvinder er forekomsten af aterosklerose fundet betydelig lavere end hos mænd i samme aldersgruppe og korrelationen til serumkolesterol svag eller manglende.

Aterosklerotiske plak har traditionelt været inddelt i fire morfologiske typer: Gule fedtstriber, ateromatøse plak, fibrotiske og forkalkede plak. I nyere studier (39-41) er den morfologiske inddeling ændret i overensstemmelse med de nu påviste associationer til individets alder og de kliniske syndromer. De tidligste forandringer består overvejende af makrofager især i form af skumceller. Hos børn op til puberteten ses udelukkende disse typer (42). De gule fedtstriber består overvejende af skumceller, med beskeden lipidaflejring i få glatte muskelceller, samt spredte områder af ekstracellulært lipid. I puberteten er disse forandringer dominerende. I årene herefter øges mængden af ekstracellulært lipid kraftigt og fører til ødelæggelse af den normale karvægstruktur under dannelse af en central, grødet masse, ateromet, som ind mod karlumen er dækket af en kappe bestående af glatte muskelceller og kollagen (43).

Sammensætningen af plak ved iskæmisk hjertesygdom. Autopsistudier af patienter med stabil angina pectoris har vist, at 60% af de aterosklerotiske plak er fibrøse, mens 40% har en lipidholdig kerne bestående af kolesterol og kolesterolestre (44). Der er hidtil ikke fundet nogen korrelation mellem hyperkolesterolemie og sammensætningen af plak (45-47). Plakmateriale opnået ved koronaraterektomi hos

patienter med ustabil angina pectoris synes at indeholde flere makrofager end materiale fra patienter med stabil angina pectoris (48). Disse celler indeholder en lang række proteolytiske systemer, der kan bidrage til plakruptur (48-50). Fundet støtter den gældende antagelse, at stabil angina pectoris er relateret til forsnavninger i koronarkarrene forårsaget af det aterosklerotiske plak eller spasmer, mens de akutte iskæmiske syndromer, ustabil angina pectoris og akut myokardieinfarkt involverer trombotiske mekanismer, som i de fleste tilfælde synes forårsaget af plakruptur (39, 40, 51, 52).

Risikoen for udvikling af iskæmisk hjertesygdom er vurderet i en række store prospektive kohorte- og populationsstudier, der alle har vist en positiv korrelation mellem serumkolesterol og incidens af såvel dødelig som ikkedødelig iskæmisk hjertesygdom (53-61). Risikoen for iskæmisk hjertesygdom er fundet at korrelere til hele den undersøgte spændvidde af serumkolesterol på 3,9-7,8 mmol/l (57). Endvidere er det påvist, at personer, der er familiært disponeret til kardiovaskulære sygdomme, har signifikant højere serumkolesterol end personer uden en sådan disposition (62). *Law et al* har i en metaanalyse af ti kohortestudier omfattede knap en halv million mænd beregnet, at en ændring af serumkolesterol med ca. 10% (0,6 mmol/l) er associeret med en ændring i risikoen for iskæmisk hjertesygdom på 27% (63).

Ovennævnte sammenhænge mellem serumkolesterol og iskæmisk hjertesygdom gælder først og fremmest for mænd og er mest udtalt i de yngre aldersklasser (63). Oftest er kvinder underrepræsenteret eller endda slet ikke inkluderet i studier over sammenhængen mellem serumkolesterol og iskæmisk hjertesygdom. De begrænsede data, der er tilgængelige om kvinder, tyder dog på, at ændring af serumkolesterol ledsages af en procentvis ændring i risikoen for iskæmisk hjertesygdom af samme størrelse som hos mænd. Kvinders absolutte risiko for udvikling af iskæmisk hjertesygdom er imidlertid meget lavere end hos mænd, hvorfor den absolutte effekt af ændringer i serumkolesterol hos kvinder også er meget lav, specielt før menopause (63-65). Hos mænd er den relative betydning af serumkolesterol for udvikling af iskæmisk hjertesygdom størst i de yngre aldersklasser, mens den aftager hos de ældre. *Law et al* fandt således, at en ændring i serumkolesterol på 0,6 mmol var associeret med en reduktion i risikoen for udvikling af iskæmisk hjertesygdom på 40% hos 40-årige, men kun ca. 20% ved en alder ≥ 70 år (63). Imidlertid er den absolutte risiko for udvikling af iskæmisk hjertesygdom kraftigt stigende med alderen (12), hvorfor selv en mindre procentvis reduktion kan have væsentlig kvantitativ betydning.

Resultaterne fra studier over sammenhængen mellem lipoproteintyperne LDL, HDL og triglycerider og incidensen af iskæmisk hjertesygdom har været ret varierende (66-75). I PROCAM-studiet af 4.559 raske mænd i alderen 40-64 år fandtes en positiv sammenhæng mellem serumkolesterol, LDL-kolesterol og triglyceridkoncentration og seks års incidens af iskæmisk hjertesygdom, medens der fandtes en negativ til serumkoncentration af HDL-kolesterol. 25% af de iskæmiske episoder forekom hos de ca. 4%, som havde høj triglycerid/HDL-ratio (74). En korrelation til triglyceridkoncentrationen er også fundet i store prospektive svenske ar-

bejder (72). Hos svenske kvinder fulgt i 20 år fandtes der ingen korrelation til kolesterolkoncentrationen, medens kvinder med serumtriglycerid på >1,4 mmol/l havde to gange højere risiko for iskæmisk hjertesygdom end kvinder med koncentrationer under 1,1 mmol/l (61). I en undersøgelse af mere end 2.000 raske mænd og kvinder over 65 år fandtes triglycerider svagt positivt og HDL-kolesterol svagt negativt associeret til udvikling af iskæmisk hjertesygdom hos begge køn (60).

Serumlipider ved manifest iskæmisk hjertesygdom. I et nyligt publiceret israelsk tværnsnittsstudie af lipoproteinprofiler hos mænd og kvinder i alderen 40-72 år med dokumenteret iskæmisk hjertesygdom fandtes antallet af infarkter, graden af hjerteinsufficiens og sværhedsgraden af angina pectoris at være positivt associeret til triglyceridkoncentration og negativ til serum-HDL-kolesterol (75). I et finsk studie af den prædiktive værdi af serumkolesterol, LDL- og HDL-kolesterol for udvikling af iskæmisk hjertesygdom over en tiårig periode hos 2.541 mænd i alderen 40-69 år fandt *Pekkanen et al* (76), at de 17% (n=471), som havde tegn på kardiovaskulær sygdom ved indgangen i studiet, havde en risiko for såvel letal som ikkeletal iskæmisk hjertesygdom, som steg fra 3,8 til 19,6% ved serumkolesterolværdier fra under 5,2 til over 6,2 mmol/l. For mænd uden kardiovaskulær sygdom ved indgangen var de tilsvarende procenter 1,7-4,9. Som det fremgår af Fig. 1 (fra reference 76), fandtes tilsvarende positive, resp. negative associationer mellem koronar dødelighed og serum-LDL-kolesterol og -HDL-kolesterol. I et andet studie omfattende 260 mænd og 114 kvinder med akut myokardieinfarkt fandtes ligeledes øget risiko for reinfarkt og død hos både mænd og kvinder med højt serumkolesterol (>7,1 mmol/l) sammenlignet med dem, der havde lavt serumkolesterol (<5,2 mmol/l) (77). Differencen var størst hos personer ≥ 65 år.

Regression af aterosklerose

Såvel dyreeksperimentelt som i humanstudier er det nu påvist, at nedsættelse af serumkolesterol kan hæmme progression og endda fremkalde regression af aterosklerotiske karvægsforandringer.

Dyreeksperimentelt er det fastslået, at mængden af lipidmateriale i aterosklerotiske kar nedsættes, når kolesterolindtaget reduceres hos hyperkolesterolemiske aterosklerotiske aber (78-80). Ligeledes er det sandsynliggjort, at den fibrøse kappe over ustabile arteriosklerotiske karlæsioner/plak kan blive mere stabil som følge af reduceret serumkolesterol, hvorved risikoen for plakkfissur og -ruptur og deraf følgende akutte iskæmiske episoder kan reduceres (81). I lyset af den hypotese, at inflammationen synes at spille en afgørende rolle for tendensen til ruptur af aterosklerotiske plak, er det herudover væsentligt at påpege, at antallet af inflammatoriske celler i arteriosklerotiske læsioner kan reduceres betydeligt (82).

Strukturelle karændringer i humanstudier. Talrige randomiserede, kontrollerede angiografiske undersøgelser har vist, at diætetisk, kirurgisk (partial ilial bypass) og især farmakologisk sænkning af serumkolesterol kan hæmme progression og i en del tilfælde fremkalde regression af koronararteriosklerotiske forandringer (83-95). Serumkolesterolværdien ved inklusion var oftest mellem 5 og 8 mmol/l. I et enkelt studie (95) inkluderedes dog kun patien-

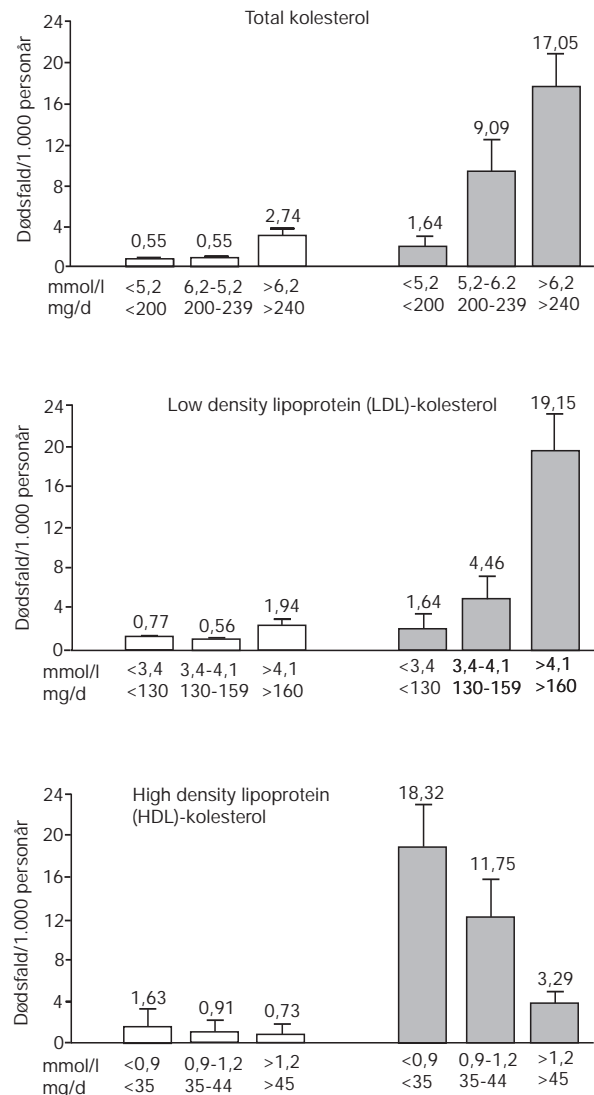


Fig. 1. Alderskorrigerede hyppigheder af død som følge af koronar sygdom per 1.000 personer i opfølgingsperioden, relateret til lipidniveau og hos mænd henholdsvis med og uden tegn på kardiovaskulær sygdom ved undersøgelsens start. Mænd uden kardiovaskulær sygdom ved undersøgelsens start repræsenteres ved de åbne søjler, mens mænd med kardiovaskulær sygdom ved undersøgelsens start repræsenteres ved de lukkede søjler. Stregerne angiver middelfejl.

ter med lave udgangsværdier på 4,7-6,7 mmol/l. De fleste undersøgelser inkluderede både mænd og kvinder, men sidstnævnte udgjorde sjældent mere end 20% af populationen. Alderen var oftest 40-75 år. Patienterne blev typisk fulgt i 2-4 år med henblik på kliniske begivenheder, serumkolesterolværdier og gentagne koronarangiografiske undersøgelser, der blev vurderet kvantitativt (96). Den gennemsnitlige værdi af serumkolesterol var uændret i kontrolgrupperne, men faldt med 25-40% i behandlingsgrupperne, både hvad angik totalcholesterol og LDL-kolesterol.

I ovenstående undersøgelser på nær én (87) fandtes en signifikant, om end minimal regression, men først og fremmest en væsentlig hæmning i progression og nydannelse af aterosklerotiske plak i koronararterierne hos patienter i aktiv behandling sammenlignet med kontrolpatienterne. Ef-

fekten på henholdsvis moderate og svære læsioner varierer betydeligt mellem de forskellige undersøgelser, og noget tyder på, at forskellige lipoproteiner har forskellig betydning for progression af nye og ældre læsioner (97). Endvidere er der visse holdepunkter for, at en øgning i serum-HDL-kolesterol er væsentlig for at opnå regression, mens en reduktion i serum-LDL-kolesterol er af størst betydning for at hæmme progression af aterosklerotiske plak (78).

Funktionelle karændringer i humanstudier. I ovenstående angiografiske studier fandtes i den aktivt behandlede patientgruppe en ca. 50% reduktion af kardiale »begivenheder« såsom pludselig død, akut myokardieinfarkt og behov for revaskulariserende indgreb (se senere afsnit). Denne betydelige kliniske effekt af kolesterolreduktion menes ikke alene at være betinget af de observerede strukturelle forandringer, men også at skyldes inducerede funktionelle ændringer i karvæggen (98-100). *Brown et al* (99) finder det mest sandsynligt, at den opnåede kliniske gevinst skyldes en »stabilisering« af »ustabile« vulnerable plak, der ud over øget tendens til plakblødning og plakfissurering med efterfølgende trombedannelse er karakteriseret af at indeholde en lipidkerne og derfor formentlig netop er mest påvirkelige af kolesterolreduktion.

En anden sandsynlig gunstig effekt af nedsat serumkolesterol er forbedring af den vasodilatoriske kapacitet som følge af bedre endotelfunktion (98). *Gould et al* (101) har således hos patienter med iskæmisk hjertesygdom kunnet påvise, at myokardiets gennemblødning forbedredes signifikant i løbet af 90 dages intensiv kolesterolsænkende behandling, men atter forværredes i løbet af 60 dage efter ophørt behandling. I to nylige arbejder er det tillige angiografisk påvist, at reduktion af serumkolesterol hos patienter med iskæmisk hjertesygdom kan normalisere koronararteriernes dilatatoriske kapacitet (102, 103).

Betydning af alder, køn og udgangsværdi af serumkolesterol. Umiddelbart synes der ikke at være alders- eller kønsrelaterede forskelle i behandlingseffekten i ovennævnte studier. I en enkelt undersøgelse omfattende patienter med familær hyperkolesterolemie og ligelig kønsfordeling fandt man efter reduktion af serumkolesterol signifikant regression af koronarsklerose hos kvinderne, men ikke hos mændene (104). Antallet af inkluderede kvinder er dog i de øvrige angiografiske studier generelt for lavt til at belyse eventuelle kønsforskelle. Udgangsværdien for serumkolesterol lå på 5-8 mmol/l i de studier, der viste effekt af kolesterolreduktion. I en mindre undersøgelse (95), hvor udgangsværdien var lavere, på 4,7-6,5 mmol/l, sås ingen angiografisk effekt af kolesterolreduktion.

Interventionsstudier, klinisk effekt

Den vigtigste evidens for gavnlig effekt af kolesterolreduktion stammer fra klinisk randomiserede undersøgelser med kliniske endepunkter som myokardieinfarkt og død.

I de tidligere omtalte kontrollerede angiografiske undersøgelser (83-95) var der ca. 30% færre dødsfald + myokardieinfarkter i behandlingsgrupperne end i kontrolgrupperne, der i alt omfattede ca. 2.800 patienter. Et sådant resultat skal dog tages med forbehold, fordi kliniske begivenheder i de fleste tilfælde ikke var forud definerede endepunkter, og fordi undersøgelserne almindeligvis var for små til at afgøre dette spørgsmål.

Der er foretaget et stort antal undersøgelser, der er tilrettelagt med henblik på at vurdere effekten af en reduktion af serumkolesterol på kardial død eller ikkedødelige myokardieinfarkter. Disse studier var derimod ikke designet til at vurdere total dødelighed. *Law et al* foretog en metaanalyse af 28 sådanne undersøgelser, omfattende 46.254 mænd med 4.241 begivenheder. Hovedresultatet var, at en 10% reduktion af serumkolesterol er forbundet med reduktionen af risikoen for kardial død og ikkedødeligt myokardieinfarkt på 18% (63). Effekten indtrådte efter to års behandling og var maksimal efter fem år. Der var ingen forskel på, om reduktion af serumkolesterol blev opnået diætetisk eller medikamentelt. Den procentmæssige risikoreduktion var lige stor hos mænd uden som hos mænd med allerede tilstedeværende iskæmisk hjertesygdom, men den absolutte reduktion var størst hos sidstnævnte på grund af deres meget større risiko for død og myokardieinfarkt.

Mens effekten af reduktion af serumkolesterol på koronar hjertesygdom og koronar død således er klar, har der indtil for nylig ikke kunnet dokumenteres nogen effekt på total dødelighed. Dette skyldes en stigning i ikkekardiovaskulær dødelighed i nogle studier. Især en ældre, meget stor undersøgelse med clofibrat som middel til reduktion af serumkolesterol (105) viste øget ikkekardiovaskulær dødelighed i behandlingsgruppen. Nogle forfattere har derfor frarådet en generel anvendelse af medikamenter til reduktion af serumkolesterol. *Law et al* (106) analyserede dette spørgsmål på grundlag af de samme ovenfor omtalte 28 undersøgelser. Bortset fra seks dødsfald i den omtalte clofibratundersøgelse, som skyldtes operativ dødelighed i forbindelse med operationer for galdesten, der er en kendt bivirkning af clofibrat, var der ingen holdepunkter for, at den øgede ikkekardiovaskulære dødelighed kunne tilskrives kolesterolreduktion i sig selv. Der er eksempelvis ikke fundet øget dødelighed ved kolesterolreduktion ved hjælp af diæt, resiner, nikotinsyre eller statiner. En eventuel marginal øgning af ikkekardiovaskulær dødelighed vil i praksis ikke have nogen betydning ved sekundær prævention, hvor kardial dødelighed er altdominerende (76).

Uanset ovennævnte metaanalyser har der været behov for en formel afprøvning af effekten af reduktion af serumkolesterol på den samlede dødelighed. En sådan afprøvning skete i Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S), som blev udført i de fem nordiske lande (13). Der indgik 4.444 mænd og kvinder med koronar hjertesygdom og serumkolesterol mellem 5,5 og 8,0 mmol/l. Serumtriglycerid var under 2,5 mmol/l efter diætetisk behandling. Simvastatinbehandling medførte et 25% fald i serumkolesterol og i løbet af fem et halvt år 42% færre dødsfald af hjerteinfarkt (189 vs. 111), et resultat som er i god overensstemmelse med de ovenfor omtalte erfaringer fra tidligere undersøgelser. Der var ingen forskel i ikkekardiovaskulær død mellem behandlings- og kontrolgrupperne (49 vs. 46), og det betød, at den samlede dødelighed i behandlingsgruppen blev nedsat med 30% (256 vs. 182) ($p = 0,0003$). Behandlingen nedsatte tillige med 37% såvel ikkeletale myokardieinfarkter (502 vs. 353) som behovet for myokardial revaskularisering (bypass-operationer + ballondilatationer) (383 vs. 252). Knap 20% af patienterne var kvinder, og behandlingen reducerede deres risiko for letalt eller ikkeletalt myokardieinfarkt med 35%, men der var få dødsfald hos kvinderne (52 af de i alt 438),

og der kunne ikke dokumenteres nogen effekt på kvinders samlede dødelighed. Både med hensyn til samlet dødelighed og letale og ikkeletale myokardieinfarkter var effekten af behandlingen den samme hos patienter over og under 60 år. Den fjerdedel af patienterne, der havde de laveste værdier af serumkolesterol på under 6,2 mmol/l, udviste samme procentvise reduktion i total dødelighed som følge af behandling med simvastatin som patienterne med højere serumkolesterolværdier. Det tyder på, at patienter med selv ret lave koncentrationer af kolesterol i serum kan have gavn af yderligere reduktion heraf. Spørgsmålet vil imidlertid blive nærmere belyst i en igangværende undersøgelse med pravastatin som kolesterolsænkende lægemiddel (107). »4S«-undersøgelsen kan ikke afklare, om samme effekt kan opnås ved reduktion af serumkolesterol hos patienter, der som væsentligste dyslipidæmi har forhøjet serumtriglycerid (>2,5 mmol/l). Et tredje uafklaret spørgsmål er, om patienter med lavt serum-HDL-kolesterol som eneste lipidabnormitet gavnnes af medikamentel forøgelse af serum-HDL-kolesterol. Spørgsmålet er genstand for en undersøgelse (108).

Lipidværdier hos danske hjertepatienter

Den danske befolknings serumkolesterolværdier er kendt fra flere store befolkningsundersøgelser som Østerbro og Glostrup (109, 110). Der er over de sidste 20-30 år sket et fald i serumkolesterol både for mænd og kvinder. Middelværdien for serumkolesterol var 7,5-7,0 mmol/l hos midaldrende mænd i 1960'erne, faldende til 6,5-6,0 mmol/l i 1980'erne, svarende til et fald på ca. 15%. Hos midaldrende kvinder er faldet procentvis større, idet der for kvinder var en middelværdi på 7,0-7,5 mmol/l i 1960'erne, faldende til et middeltal under 6 mmol/l i 1980'erne. Der er ikke langtidsobservationer af befolkningens serum-HDL- og -LDL-kolesterol. Det vides ikke, om det observerede fald i kolesterol er lineært eller eksponentielt. Det mest sandsynlige er et eksponentielt fald, med den største ændring i 1970'erne og et gradvis aftagende fald i 1980'erne og i årene fremover. Der er endnu ikke offentliggjort store danske materialer med angivelse af serumkolesterol hos patienter med hjertesygdomme. Det vides ligeledes ikke, om det ovenfor beskrevne fald i den danske befolknings serumkolesterol også kan ekstrapoleres til hjertepatienter.

På kardiologisk afdeling, Rigshospitalet, (Rolf Steffensen, personlig meddelelse) blev alle angina pectoris-patienter i 1991 konsekutivt undersøgt for en række risikofaktorer, heriblandt serumkolesterolværdier. Hos mænd over 30 år fandtes en medianværdi af serumkolesterol, der er meget tæt på Østerbroundersøgelsens middelværdi, således 6,2 mod 6,1 mmol/l. I undersøgelsen indgår 1.035 mænd med angina pectoris; af disse havde 75% et serumkolesterol over 5,5 mmol/l. For de 377 kvinder i undersøgelsen var der i modsætning til mændene en aldersrelateret stigning i serumkolesterol. Kvinderne i 50-60-årsalderen havde et serumkolesterolniveau, der svarer til jævnaldrende mænd, men herfra steg medianværdien for kvinder, således at der var mere end 75% af kvinderne over 50 år, der havde et serumkolesterol over 5,5 mmol/l.

I TRACE-undersøgelsen (111) blev der fra januar 1991 til juni 1993 rekrutteret 1.749 danske patienter med akut myokardieinfarkt og nedsat venstre ventrikel-funktion. Der blev

taget fasteværdier af total- og HDL- samt beregnet LDL-kolesterol ved inklusionen, i gennemsnit fem døgn efter infarkt, samt efter en og tre måneder og efterfølgende hver tredje måned til i alt 48 måneder for de patienter, der er fulgt længst. Ifølge personlig meddelelse fra the TRACE-Study Group lå serumkolesterol på inklusionstidspunktet – få dage inde i forløbet af et akut myokardieinfarkt – på 5,7 mmol/l, serum-HDL-kolesterol på 0,9 mmol/l og serum-LDL-kolesterol på 3,9 mmol/l. Efter en måneds observation var de tilsvarende værdier 6,2 mmol/l i serumkolesterol, medens serum-HDL-kolesterol var steget til 1,0 mmol/l og serum-LDL-kolesterol til 4,2 mmol/l. Efter tre måneders observation nåede alle kolesterolværdierne en maksimumsværdi, der for serumkolesterol var 6,4 mmol/l \pm 1,0 (SD), HDL-kolesterol var 1,1 mmol/l \pm 0,3, medens de tilsvarende værdier for LDL-kolesterol var 4,3 mmol/l \pm 0,4. Dette er i overensstemmelse med tidligere erfaringer, der har vist serumkolesterol-, LDL-kolesterol- og HDL-kolesterol-fald, mens serumtriglycerid stiger i den akutte fase efter et akut myokardieinfarkt, men er normaliseret to måneder senere (112). Mellem 75 og 80% af alle patienterne havde tre måneder efter deres infarkt en total serumkolesterolværdi over 5,5 mmol/l. Undersøgelsen inkluderede alle aldersgrupper over 18 år; gennemsnitsalderen var således 67 år, og mand/kvinde-ratio var 0,67.

I en analyse af forekomsten af hyperlipidæmi hos 272 danske patienter under 60 år, indlagt til observation for akut myokardieinfarkt (113), fandtes, at 56% af patienterne med enten infarkt eller tegn på iskæmisk hjertesygdom havde serumkolesterol over 6,0 mmol/l mod 17% af patienterne uden tegn på hjertelidelse.

Klassifikation af dyslipidæmi

Dyslipidæmier kan skyldes arvelige eller eksogene (overvejende kostbetingede) faktorer, men i mange tilfælde drejer det sig om en kombination heraf. Uanset årsag kan det fra et behandlingsmæssigt synspunkt være rationelt at inddele dyslipidæmier som vist i Fig. 2. Det skal tilføjes, at patienter med hypertriglyceridæmi ofte tillige har lavt HDL-kolesterol (114).

En række medikamenter og (sygdoms)tilstande kan i nogle tilfælde give anledning til dyslipidæmi (115). De hyppigste årsager til såkaldt *sekundær dyslipidæmi* er angivet i Tabel 1.

Behandling af dyslipidæmi ved kostændring

Blodets indhold af kolesterol bestemmes af fødeindtagelsen, organismens produktion af kolesterol samt af ekskretionen. Såvel kostens sammensætning som de enkelte kostfaktorerers gensidige påvirkning er af betydning.

Dansk gennemsnitskost indeholder typisk 10-15% protein, 40-50% kulhydrater og 40-45% fedt (18% mættet fedt, 16%

Hyperkolesterolæmi (forhøjet LDL-kolesterol).

Hypertriglyceridæmi.

Samtidig hyperkolesterolæmi og hypertriglyceridæmi.

Isoleret nedsat HDL-kolesterol.

Fig. 2. *Klassifikation af dyslipidæmi.*

Tabel 1. Hyppige årsager til sekundær dyslipidæmi.

	Kolesterol ↑	Triglycerid ↑
Diabetes mellitus (især ikkeinsulinkrævende)		+
Hypothyreoidisme (især ældre ♀)	+	
Nyreinsufficiens		+
Nefrotisk syndrom	+	
Kolestase	+	
Adipositas		+
Graviditet		+
Østrogen		+
Thiazider (høje doser)		+
β-blokkere (uden ISA)*		+
Ciclosporin	+	
Glukokortikoid		+
Alkohol		+

*) ISA = Intrinsisk sympatomimetisk aktivitet, også kaldet egenstimulerende effekt.

monoumættet fedt, 11% polyumættet fedt). Det daglige indtag af kolesterol er ca. 500 mg (116).

Kostfaktorer og kolesterol

Kostens energiindhold i forhold til energiforbruget samt mængden af mættet fedt i kosten er af størst betydning for serumkolesterol. En række andre kostfaktorer har mindre indflydelse på serumkolesterol. Den effekt, der opnås ved ændring af de enkelte faktorer, anføres nedenfor.

1. Energiindhold. Nedsættes kostens energiindhold med vægttab til følge, ses overvejende et fald i serumtriglycerid med mindre fald i serumkolesterol og stigning i HDL-kolesterol til følge (117).
2. Mættet fedt. Markant reduktion i mættet fedt til et indhold på 10 og 20% af kosten medfører nedsættelse af serumkolesterol med 24-33%. Personer, der lever på vegetarkost (med et noget højere fedtindhold), har gennemsnitligt 13% lavere værdier for kolesterol end personer, der spiser normal dansk kost.
3. Kolesterol. En række studier (117, 118) har vist, at serumkolesterol varierer med fødens indhold af kolesterol, men ændringerne er beskedne, omkring 0,08 mmol/l for hver 100 mg kolesterol der tilsættes kosten. Disse tal repræsenterer gennemsnitsværdier, og flere arbejder viser betydelige interindividuelle variationer (118).
4. Monoumættet fedt. Tilskud af monoumættet fedt i form af oliesyre kan sænke serumkolesterol med 5-8%, medens HDL-kolesterol forbliver uændret (119, 120).
5. Polyumættet fedt. Ved øget indhold af polyumættet fedt reduceres kolesterol med ca. 8%, medens effekten på HDL-kolesterol kan variere. Ekstremt højt indhold af polyumættet fedt i kosten har vist en reduktion i kolesterol på 12-19% (121).
6. Omega 3-fedtsyrer. Polyumættede fedtsyrer i form af såkaldte omega 3-fedtsyrer, der overvejende kommer fra fisk eller ved fiskeolie tilskud, reducerer triglycerid med 20-50%, medens LDL- og HDL-kolesterol ikke ændres nævneværdigt (122).
7. Fibre. Kosttilskud, der øger indholdet af vandopløselige

fibre, nedsætter resorptionen af galdesure salte og reducerer serumkolesterol med 5-10% (117, 120, 123).

8. Alkohol. Indtagelse af alkohol af størrelsesordenen 2-3 genstande daglig kan øge HDL med ca. 10%. Moderat indtagelse af vin, men ikke af øl og stærk spiritus er fundet associeret med reduceret total dødelighed i et dansk prospektivt populationsstudie (124).
9. Andre faktorer. En række fødeemner, blandt andet visse surmælksprodukter, guar, hvidløg og udvalgte nødder, er i nogle undersøgelser fundet at reducere totalcholesterol med ca. 10% (114, 125, 126). Yderligere dokumentation af effekt og praktisk anvendelighed er imidlertid påkrævet.

Kolesterolsænkende kost (diæt)

The European Atherosclerosis Society har på basis af ovenstående rekommanderet følgende kostsammensætning til reduktion af forhøjet kolesterol (14):

Energiindtag svarende til normal vægt.

Fedtenergi procent <30%.

Kolesterol <300 mg.

Mættet, polyumættet og monoumættet ligeligt fordelt med 10% hver.

Komplekse kulhydrater 55-60% og protein 15-10%.

Undersøgelser med kolesterolsænkende kost

Ændringer i blodets lipider er undersøgt gennem korttids- og langtidsstudier samt i forbindelse med primær og sekundær prævention for iskæmisk hjertesygdom (127). I de tidligste studier var indholdet af polyumættet fedt (PUFA) generelt meget højt med en ratio mellem polyumættet og mættet fedt (P/S) omkring 1,5-2. I studier inden for de sidste 10-20 år er der generelt anvendt ovennævnte rekommandation for kostens sammensætning.

Korttidsstudier: I velkontrollerede korttidsstudier opnås fald i serumkolesterol, der er korreleret til reduktion i kostens indhold af mættet fedt. Serumkolesterolreduktionen varierer fra 20 til 30% ved en energiprocent for mættet fedt på 10-30 (117). I studier med den anbefalede fedtenergi procent på 30 er serumkolesterol gennemsnitligt sænket med 10-15% såvel i mindre (123, 128) som i større befolkningsstudier (129). Studier med egentlig vegetarkost medførte tilsvarende reduktion i serumkolesterol på 10-24% (89, 130).

Langtidsstudier omhandler primær og sekundær intervention for iskæmisk hjertesygdom. Studier over mindre patientgrupper (131, 132) har vist fald i serumkolesterol på 20-29% over 2-8 års observationstid. Tilsvarende fandtes i patientgrupper på 100-200 fald i serumkolesterol på 10-18% over 2-11 år (133-137). I meget velkontrollerede studier på institutionsanbragte patienter medførte kost med lavt fedt og meget højt indhold af PUFA reduktioner i serumkolesterol på 13-20% (138-140). I ni studier med en observationstid på 2-11 år fandtes reduktionen af serumkolesterol på 7-19% (128, 129, 135, 136, 138). Andre store interventionsstudier omhandlende flere tusinde patienter fulgt i 1-6 år udviste kun beskedne fald i serum kolesterol på ca 5% (1-10%) (133, 138, 141, 142).

Konklusion: Ved anvendelse af The European Atherosclerosis Society's rekommandation vedrørende kolesterolsænkende kost vil man kunne forvente en reduktion i serumkolesterol på 20-25% i små patientgrupper, i korttidsstudier og under meget velkontrollerede omstændigheder.

Effekten af diætisk vejledning afhænger af behandlerens entusiasme og patientens motivation. Ved en fortsat kostvejledning opnås et fald i serumkolesterol på ca. 15%, og hos særlig motiverede patienter ses en reduktion i serumkolesterol på op til 20-25%. En enkelt rådgivning uden opfølgning resulterer i et fald i serumkolesterol på ca. 5%, uafhængigt af om vejledningen er givet af en klinisk diætist ud fra kostenamnese, af en sygeplejerske eller ved hjælp af en postbesørgt skriftlig vejledning (143).

Undersøgelser med diæt uden kolesterolsænkende effekt

Ændringer i kostens sammensætning synes også at kunne påvirke morbiditet og mortalitet af iskæmisk hjertesygdom, uafhængigt af ændring i serumkolesterol. I det britiske DART-studie (144) blev 2.033 mænd med nyligt akut myokardieinfarkt i et faktorielt design randomiseret til fedtindtagelse under 30% af den totale energi med en øget mængde polyumættet i forhold til mættet fedt, øget fiberindtagelse eller en kost med fed fisk to gange ugentlig. Kolesterol i serum faldt med 3-4% hos personer med nedsat fedtindtagelse, men blev ikke ændret i de to andre grupper. Der var en signifikant 29% reduktion af total mortalitet efter to år i gruppen, der spiste fisk, mens der ingen effekt var på total mortalitet eller kardiale begivenheder i de to øvrige grupper. I et fransk studie af 605 patienter med nyligt overstået akut myokardieinfarkt blev halvdelen randomiseret til en typisk »middelhavsdiet« bestående af brød, frugt, grønsager og fisk samt mindre kød (resulterende i en nedsat indtagelse af mættet fedt og øget indtagelse af monoumættet fedt, vitamin E og C samt omega 3-polyumættede fedtsyrer) eller en kontrolgruppe (145). Efter 27 måneders observation var der et signifikant fald i behandlingsgruppen af kardiale dødsfald (tre vs. 16) svarende til en risikoreduktion på 81% og af ikkeletale myokardieinfarkter (fem vs. 17), svarende til en risikoreduktion på 90%. Denne gunstige effekt optrådte, uden at der var forskel i serumkolesterol, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol eller triglycerid imellem de to grupper. Disse undersøgelser bekræfter, at kosttiltag kan påvirke risikoen for iskæmisk hjertesygdom via mekanismer, der ikke er relateret til lipider eller lipoproteiner.

Motion

Motion påvirker serumlipiderne i gunstig retning, specielt HDL-kolesterol og især såfremt der opnås væggtab (14, 114). Motion påvirker også andre risikofaktorer for hjertesygdom i gunstig retning og indebærer desuden psykologiske fordele, således at kontrolleret regelmæssig motion indgår som et naturligt led i behandlingen af dyslipidæmi hos patienter med iskæmisk hjertesygdom (14, 114, 146).

Medicinsk behandling af dyslipidæmi

De i Danmark registrerede lægemidler til behandling af dyslipidæmi kan opdeles i fire grupper: Hydroxymethylglutaryl coenzym (HMG CoA)-reduktasehæmmere (simvastatin, lovastatin, pravastatin, fluvastatin), anionbyttere (colestipol, cholestyramin), nikotinsyrepræparater (nikotin-

syre, acipimox) og fibrater (gemfibrozil, bezafibrat). Valget af præparat afhænger af den tilgrundliggende dyslipidæmi, som vurderes på baggrund af gentagne målinger af serumlipider.

Medikamentel behandling af primær hyperkolesterolæmi. Statiner (HMG CoA-reduktasehæmmere) betragtes som førstevalgspræparat hos patienter med iskæmisk hjertesygdom og hyperkolesterolæmi efter offentliggørelsen af den skandinaviske 4S-undersøgelse (13) samt efterhånden 8-10 års kliniske erfaringer med brugen af statinerne (147). Anionbyttere og nikotinsyre kan også anvendes som førstevalgspræparater hos patienter med forhøjet serumkolesterol og LDL-kolesterol på grund af deres tidligere påviste evne til at reducere kardiovaskulær morbiditet og mortalitet.

Statinerne (HMG CoA-reduktasehæmmere) er effektive til at reducere serumkoncentrationen af LDL-kolesterol hos patienter med heterozygot familiær hyperkolesterolæmi (FH), familiær kombineret hyperlipidæmi (FKH), familiær defekt apolipoprotein B (FDB) og andre, mindre velkarakteriserede tilstande med primær hyperkolesterolæmi (148, 149). Sædvanligvis ses en reduktion af serum-LDL-kolesterol med 30-40%, men effekten er dosisafhængig (147). Også reduktioner i serumtriglycerid på 10-30% er observeret under behandling med statiner sammen med en tendens til øgning af serum-HDL-kolesterol med 2-15%. Bivirkninger er sjældne og omfatter udslæt, dyspepsi, søvnløshed og hovedpine. Kreatinfosfokinase og aminotransferaser stiger hos få procent af patienterne, og i sjældne tilfælde ses myositis (specielt ved samtidig behandling med ciclosporin, fibrater, nikotinsyre og erythromycin).

Anionbyttere som cholestyramin og colestipol medfører generelt et fald i serumkoncentrationen af LDL-kolesterol på 15-30%. En beskeden stigning på 3-8% i serum-HDL-kolesterol kan ses, men vigtigere er, at behandling med anionbyttere kan forværre en let hypertriglyceridæmi med 10-50% på grund af øget hepatisk triglycerid og VLDL syntese (150). Anionbyttterne kan formindske absorptionen af andre lægemidler som statiner, antikoagulantia, thyroxin, hjerteglykosider og thiazider. De almindeligste bivirkninger er gastrointestinale gener.

Nikotinsyre har vist sig effektivt til behandling af voksne patienter med såvel primær hyperkolesterolæmi som kombineret hyperlipidæmi (151). I disse patientgrupper ses en reduktion af serum-LDL-kolesterol med 20-35% samtidig med en øgning af serum-HDL-kolesterol på 10-20% og en reduktion af plasmatriglycerid med 20-40%. Nikotinsyre har også som det eneste af de her omtalte lipidsænkende midler vist sig at kunne reducere koncentrationen af lipoprotein(a) hos patienter med primær hyperkolesterolæmi. Glukoseintolerance og plasmaurinsyre øges af nikotinsyre, men ikke af acipimex. Mange patienter kan ikke tolerere nikotinsyre, især på grund af hudsymptomer i form af rødme og kløe. Disse gener kan imidlertid mindskes, evt. helt elimineres, hvis en lille dosis acetylsalicylsyre (75 mg) indtages forud for nikotinsyre.

Fibrater har kun en moderat sænkende effekt på serum-LDL-kolesterol hos patienter med primær hyperkolesterolæmi (5-10%) og betragtes derfor ikke som førstevalgspræparat hos denne gruppe (151). Nyere fibrater som bezafibrat har imidlertid vist sig mere potente (152) og kan

sænke serum-LDL-kolesterol med 24-31%. Bivirkninger er relativt sjældne og omfatter gastrointestinale gener, i sjældne tilfælde myositis, især ved nyreinsufficiens.

Kombinationsbehandling gennemføres mest sikkert med en anionbytter i kombination med et statin eller nikotinsyre. Disse kombinationer har kunnet reducere serumkoncentrationen af LDL-kolesterol med 47-64% i kliniske studier (147).

Medikamentel behandling af kombineret hyperlipidæmi. Det drejer sig især om voksne med familiær kombineret hyperlipidæmi eller den mere sjældne type III-hyperlipidæmi (dysbetalipoproteinæmi). Hos patienter med vedvarende kombineret hyperlipidæmi trods diætetisk behandling er førstevalgspræparaterne nikotinsyre, statiner og fibrater.

Nicotinsyre medfører typisk et fald i serum-LDL-kolesterol på 10-30%, mens triglyceridniveauet falder mellem 30 og 80%, ledsaget af en 10-25% stigning i HDL-kolesterol hos disse patienter (151). Valget mellem statiner og fibrater i denne patientgruppe må baseres på patientens lipoproteinmønster (lipidprofil). Er dette domineret af en LDL-forhøjelse, bør man vælge et statin, mens man ved mere dominerende hypertriglyceridæmi (serumtriglycerid >5 mmol/l) og eventuelt nedsat HDL-kolesterol ofte med fordel kan anvende et fibrat. Statinerne har vist sig at kunne reducere plasmakoncentrationen af LDL-kolesterol hos patienter med kombineret hyperlipidæmi med 25-45% samtidig med en reduktion af triglycerid med 20% og en 5-10% forhøjelse af HDL-kolesterol (148, 153). Fibraterne sænker triglyceridkoncentrationen meget effektivt hos patienter med kombineret hyperlipidæmi (48-54%), og hos denne patientgruppe ses også meget ofte en betydelig stigning i HDL-kolesterol (10-25%) ved fibratbehandling. Derimod kan forandringerne i serum-LDL-kolesterol variere meget, fra et fald på 25% til moderate stigninger (154, 155).

Medikamentel behandling af hypertriglyceridæmi. Medicinsk behandling kan overvejes hos udvalgte højrisikopatienter, hvis ikke korrektion af sekundære årsager (overvægt, diabetes, alkoholforbrug) har kunnet normalisere triglyceridniveauet. Nikotinsyre (hos ikkediabetikere) og fibrater er førstevalgspræparater og kan reducere serumtriglycerid hos disse patienter med 50-75%, ofte med en forbedring af serum-HDL-kolesterol (156). Hos patienter med svær hypertriglyceridæmi (serumtriglyceridværdier over 8-10 mmol/l) er hensigten med en lipidsænkende behandling at forhindre udviklingen af hepatomegali, splenomegali og leversteatose samt at forebygge udviklingen af pancreatitis. Førstevalgspræparatet til denne patientgruppe er fibrat. Gemfibrozil har kunnet reducere serumtriglycerid med 70-90% hos patienter med svær hypertriglyceridæmi (157). Et kosttilskud med 2-4 g omega 3-polyumættede fedtsyrer kan forsøges hos patienter, hos hvem den medikamentelle behandling har uacceptable bivirkninger eller ikke medfører den ønskede effekt (122).

Medikamentel behandling af lavt HDL-kolesterol. Lave koncentrationer af HDL-kolesterol kan ses som et isoleret fænomen, men optræder oftest i sammenhæng med hypertriglyceridæmi, adipositas, cigaretrykning, fysisk inaktivitet og forskellige medikamina. Den ikkefarmakologiske behandling er derfor af stor betydning. Selv om forekomsten af isoleret lavt HDL-kolesterol i dag betragtes som en selvstændig risikofaktor, foreligger der ikke undersøgelser, der

har vist gavnlig effekt af behandling af lavt HDL-kolesterol uden andre lipoproteinabnormiteter (158). Medicinsk behandling, der alene sigter mod at øge koncentrationen af HDL, er således næppe berettiget. I udvalgte tilfælde, såsom yngre, motiverede patienter med iskæmisk hjertesygdom og isoleret lavt HDL uden andre kendte risikofaktorer, kan man overveje en behandling, der tager sigte på at øge HDL-koncentrationen, men også reducerer de øvrige kendte aterogene lipoproteiner. Førstevalgspræparater vil i sådanne tilfælde være nikotinsyre eller fibrater, eventuelt statiner (147).

Hormonal substitutionsterapi

Omfattende kliniske og epidemiologiske data giver holdepunkter for, at kvindelige kønshormoner har en gavnlig indflydelse på serumlipiderne og beskytter imod udvikling af iskæmisk hjertesygdom.

Frekvensen af iskæmisk hjertesygdom hos kvinder stiger betydeligt efter overgangsalderen (12, 65). Tidlig mangel på endogene hormoner ved langvarig amenore hos præmenopausale kvinder, tidlig menopause eller ooforektomi er forbundet med øget risiko for iskæmisk hjertesygdom (159).

I tilslutning til menopausen og østrogenmangel i øvrigt indtræder der en stigning i LDL-kolesterol og et fald i HDL-kolesterol (160). Behandling med østrogen alene eller i kombination med gestagen medfører et fald i LDL-kolesterol og en stigning i HDL-kolesterol på 10-15% (161, 162). Triglycerid stiger lidt.

Metaanalyse af store observationelle studier har angivet, at risikoen for iskæmisk hjertesygdom reduceres med 50% hos postmenopausale kvinder, der behandles med østrogen alene (163). Nyere observationelle undersøgelser tyder på, at kombinationsbehandling med østrogen/gestagen har en beskyttende effekt af samme størrelse (164, 165). Kombinationsbehandling bør vælges til kvinder med intakt uterus, for at endometrie-cancer kan undgås. Kvinder, der fra behandlingens begyndelse havde manifest kardiovaskulær sygdom, syntes at have størst gevinst af behandlingen med hensyn til overlevelse sammenlignet med kvinder uden kardiovaskulær sygdom (160). Tværnsnitsundersøgelser af kvinder med angiografisk påvist koronarstenose har yderligere vist, at østrogenbehandling var associeret med signifikant nedsat risiko for recidiv eller død af kardiovaskulær sygdom (166). Der er således grund til at forvente en gavnlig effekt af hormonsubstitutionsterapi hos postmenopausale kvinder med iskæmisk hjertesygdom, men der er behov for, at effekten dokumenteres ved en klinisk kontrolleret undersøgelse.

Praktiske retningslinier for diagnostik og behandling af dyslipidæmi hos hjertepatienter i Danmark (Tabel 2)

Lipider bør måles hos alle patienter, mænd såvel som kvinder ≤ 70 år, der har dokumenteret iskæmisk hjertesygdom i form af angina pectoris, aktuel eller tidligere akut myokardieinfarkt. Udredning og behandling af dyslipidæmi vil dog kun være relevant hos patienter, der har en forventet levetid ud over få år (13).

Hvilke blodprøver skal der tages?

Ideelt bør alle patienter have målt serumkolesterol, HDL-kolesterol og triglycerid med beregning af LDL-kolesterol

(total kolesterol – HDL-kolesterol – (0,45 × triglycerid) = LDL-kolesterol). Hvor dette ikke er muligt, kan den første vurdering tage udgangspunkt i total kolesterol. Hvis serumkolesterol er >5 mmol/l, bør det gentages med måling af alle parametre. Denne grænse er valgt på grund af måleusikkerheden ved en enkelt måling. Ved akut myokardieinfarkt er måling af serumkolesterol i første døgn efter sygdomsdebut pålidelig, men derefter bør måling først foretages 6-8 uger senere. Hvis den initiale serumkolesterolværdi er >7,5 mmol/l, eller inden der foretages eventuel medikamentel behandling, screenes patienten endvidere for sekundær hyperlipidæmi. Screeningen kan eksempelvis omfatte bestemmelse af serum-thyreoidestimulerende hormon, plasmaglukose, serum-ALAT, serum basiske fosfater, serumkreatinin og urinprotein.

Behandlingsmål

Følgende lipidværdier bør tilstræbes: Serumkolesterol ≤5 mmol/l, LDL-kolesterol ≤3,5 mmol/l, HDL-kolesterol ≥1 mmol/l, triglycerid ≤2,0 mmol/l. Hos visse patienter med høje udgangsværdier kan det være nødvendigt at acceptere et mindre optimalt behandlingsresultat, men serumkolesterol såvel som LDL-kolesterol bør reduceres med 25-30%, for at en klinisk effekt kan forventes.

Behandlingsmetoder

Kostændring

Alle patienter med initialt serumkolesterol ≥5,5 mmol/l bør

instrueres i en kost med lavt indhold af energi og mættet fedt. Instruksen bør dels være mundtlig, dels skriftlig i form af pjecer.

Motion

Anbefales specielt til yngre mennesker med en lav serum-HDL-kolesterolkoncentration og til overvægtige.

Medikamentel behandling

Medikamentel behandling bør overvejes som supplement til ikkefarmakologisk behandling, hvis sidstnævnte ikke efter ca. tre måneder har ført til, at ovennævnte behandlingsmål er opnået. Det forudsætter, at sekundær dyslipidæmi er udelukket eller bedst muligt korrigeret, og at der foreligger 2-3 målinger af serumlipider.

Hyperkolesterolemia (forhøjet serum-LDL-kolesterol). Der anbefales behandling med et statin. Dosisjustering hver tredje måned og om nødvendigt supplerende behandling med en anionbytter.

Hypertriglyceridæmi. Som tidligere anført er der ikke sikker dokumentation for, at medikamentel lipidregulerende behandling bedrer prognosen hos denne patienttype. Behandling med fibrat eller nikotinsyre kan dog overvejes. Ligeledes kan der overvejes et tilskud af omega 3-fedtsyrer, selv om langtidseffekten og bivirkningsfrekvensen er ukendt.

Kombineret hyperkolesterolemia og hypertriglyceridæmi. Ved serum-LDL-kolesterol >3,5 mmol/l og serumtriglycerid

Tabel 2. Anbefalinger vedrørende diagnose og behandling af dyslipidæmi hos hjertepatienter i Danmark.

Patienter	Dokumenteret iskæmisk hjertesygdom. Alder ≤ 70 år. Forventet levetid ud over få år.
Blodprøver	Totalkolesterol. HDL-kolesterol. Triglycerid. LDL beregnes. Gentages hvis totalkolesterol > 5mmol/l. Udeluk sekundær dyslipidæmi ved forhøjede værdier.
Intervention ved	Totalkolesterol 5,5 mmol/l.
Behandlingsmål	Totalkolesterol ≤ 5,0 mmol/l. LDL-kolesterol ≤ 3,5 mmol/l. Triglycerid ≤ 2,0 mmol/l. HDL-kolesterol ≤ 1,0 mmol/l.
Behandlingsstrategi	
1. Kostændring	Energiindtag svarende til normal vægt. Fedtenergiprocent < 30. Kolesterol < 300 mg/dag. Mættet, polyumættet og monoumættet fedt ligelig fordelt med 10% hver. Komplekse kyllhydrater 55-60%. Protein 10-15%.
2. Motion	Specielt til yngre med lav HDL-kolesterol og til overvægtige.
3. Medikamentel behandling (ved utilstrækkelig effekt af ikkefarmakologisk behandling)	
Hyperkolesterolemia	(Høj LDL). Statin evt. kombineret med anionbytter.
Hypertriglyceridæmi	Evt. fibrat eller nikotinsyre. Effekt på prognosen er ikke dokumenteret.
Kombinationer	Højt kolesterol + triglycerid < 5 mmol/l: Statin.
Isoleret nedsat HDL-kolesterol	Højt kolesterol + triglycerid > 5 mmol/l: Fibrat eller nikotinsyre. Evt. fibrat eller nikotinsyre. Effekt på prognosen er ikke dokumenteret.
4. Hormonsubstitutionsterapi	Kan overvejes til postmenopausale kvinder. Effekt på prognosen er ikke sikker dokumenteret.

≤5,0 mmol/l foreslås behandling med et statin. Ved serumtriglycerid >5,0 mmol/l og forhøjet serumkolesterol (serum-LDL-kolesterol kan ikke beregnes, når serumtriglycerid >5,0 mmol/l), foreslås behandling med fibrat eller nikotinsyre.

Isoleret nedsat serum-HDL-kolesterol. Som tidligere anført er der ikke sikker dokumentation for, at medikamentel lipidregulerende behandling bedrer prognosen hos denne patientkategori. Hos yngre patienter med svært nedsat serum-HDL-kolesterol kan supplerende medikamentel behandling overvejes, enten i form af nikotinsyre eller et fibrat eller alternativt et statin, idet hensigten med sidstnævnte primært er at sænke serum-LDL-kolesterol.

Hormonal substitutionsterapi

Hormonal substitutionsterapi kan overvejes hos postmenopausale kvinder med iskæmisk hjertesygdom og forhøjet LDL-kolesterol og/eller lavt HDL-kolesterol. En gavnlig effekt på recidiv og dødelighed er dog ikke endeligt dokumenteret.

I hvilket regi bør diagnose og behandling foregå?

Udredning og behandling af hyperlipidæmi hos hjertepatienter kan og bør foregå såvel hos praktiserende læger som på hospitalsafdelinger, gerne i et tæt lokalt samarbejde mellem de to sektorer. Den instans, der først stiller diagnosen iskæmisk hjertesygdom, bør tage initiativ til undersøgelse for dyslipidæmi og give evt. kostinstruktion. Den videre behandling kan derefter som regel foregå hos den praktiserende læge. Patienter med sekundær hyperlipidæmi, eller hos hvem behandlingsmålet ikke kan opnås med simpel en eller to stofs medikamentel behandling, bør dog henvises til en hospitalsafdeling. Der tilrådes initial kontrol med 2-3 måneders interval, indtil behandlingen er velindstillet, derefter kontrol to gange årligt.

Sundhedsøkonomiske aspekter

Arbejdsgruppen har fundet det ønskværdigt at vurdere de sundhedsøkonomiske konsekvenser af den anbefalede behandlingsstrategi. Resultatet skal tages med forbehold på grund af den store usikkerhed, der er forbundet med de skøn og antagelser, der nødvendigvis må foretages i forbindelse med sådanne beregninger.

Antal patienter. Den samlede forekomst af patienter med iskæmisk hjertesygdom i Danmark kendes ikke nøjagtigt. Der udskrives årligt ca. 14.000 patienter med et akut myokardieinfarkt (12, 167). Ca. halvdelen af disse er under 70 år gamle, og mindst 80% forventes at være i live to år senere. Herudover skønnes der at være 90.000-100.000 danskere med andre manifestationer af iskæmisk hjertesygdom, typisk angina pectoris (168). Ca. 65% af disse vil være under 70 år. I alt vil der således være mindst 80.000 patienter under 70 år med iskæmisk hjertesygdom. Ca. 25% vil have et serumkolesterol, der ligger under interventionsgrænsen, og en ukendt del vil have en kort forventet levetid på grund af hjerteinsufficiens eller andre lidelser. Alt i alt skønnes der tilbage at være mindst 50.000 patienter med iskæmisk hjertesygdom, for hvem målrettet diætetisk og eventuel medikamentel reduktion af serumkolesterol vil være relevant.

Kontrol- og behandlingsregime. Patienter i diætetisk eller medikamentel kolesterolsænkende behandling bør typisk komme til samtale hos deres læge og få taget blodprøve til vurdering af lipidstatus to gange årligt. Diætbehandling alene forventes at være tilstrækkelig til at opnå behandlingsmålet hos 20% af patienterne (4S-gruppen, personlig meddelelse). De øvrige 80% (i alt ca. 40.000 patienter) vil have behov for medikamentel behandling. I 4S-undersøgelsen (13) kunne 63% af patienterne klare sig med 20 mg simvastatin, der var begyndelsesdosis, mens 37% blev øget til en maksimal dosis på 40 mg. Nogle patienter vil dog kunne klare sig med en endnu mindre dosis på 10 mg. De offentlige udgifter til medicin udgør apotekernes udsalgspris (160) fratrukket moms og patientens egen andel af betalingen, i alt 50%.

Besparelser. I nærværende beregning har vi taget udgangspunkt i den reduktion i forekomst af akut myokardieinfarkt, sengedagsforbrug og bypass-operationer, der blev opnået i behandlingsgruppen i 4S-undersøgelsen per 100 patienter (*John Kjekshus*, personlig meddelelse). Der skal dog tages visse forbehold. I 4S-undersøgelsen indgik højselektede patienter med ukompliceret iskæmisk hjertesygdom og derfor en lav risiko (12% mortalitet i kontrolgruppen på 5,5 år). Det er uvist, hvorledes effekten vil være, når behandlingen tilbydes en større gruppe med højere risiko. Endvidere har vi antaget, at effekten er uafhængig af behandlingsvarigheden, men 4S-undersøgelsen viste, at effekten først var målbar efter to års behandling og maksimal ved studiets ophør efter fem et halvt års observation. Hvad der sker ved en endnu længere behandlingsvarighed, er uvist.

Revaskularisering. I 4S-studiet var der ingen forskel i behandlinger med perkutan transluminal koronarangiografi, men en reduktion i behovet for bypass-operation fra 3,6 til 2,4 per 100 patientår. Ved behandling af 50.000 patienter vil ca. 600 af disse kunne undgå bypass-operationer årligt.

Trombolysbehandling. I 4S-undersøgelsen reduceres antallet af akutte myokardieinfarkter (definite/probable), der medførte hospitalisering, med 1,16 per 100 patientår. Ved en trombolysfrekvens på 40% vil der årligt kunne spares knap 250 trombolysbehandling i Danmark.

Sengedage. I 4S-studiet sparedes der per 100 patientår 47,1 sengedage til behandling af kardiovaskulær sygdom. Ud over de sengedage, der bruges i forbindelse med koronararteriografi/bypass-operation, vil man derfor i Danmark kunne spare ca. 18.000 sengedage per år.

Øvrige besparelser. Der er i nærværende analyse ikke søgt angivelse af øvrige forventede besparelser, omfattende øget medicinudgift op til en bypass-operation og efter et myokardieinfarkt, udgifter til genoptræning af apopleksipatienter og lignende, hvor usikkerheden om omfanget er stor, men der er ingen tvivl om, at der er væsentlige besparelser på flere områder end de beregnede.

Vundne leveår. I 4S-undersøgelsen blev der vundet (reddet) ca. 0,83 leveår per 100 patientår. Ved behandling af 50.000 patienter vil der derfor per år kunne »reddes« 415 leveår.

Litteratur

1. Danmarks Statistik. Statistisk tiårsoversigt. København, 1993.
2. Anderson KM, Wilson PWF, Odell PM, Kannel WB. An updated coronary risk profile. A statement for health professionals. *Circulation* 1991; 83: 356-62.
3. Davey-Smith G, Shipley MJ, Marmot MG, Rose G. Plasma cholesterol and mortality: The Whitehall Study. *JAMA* 1992; 267: 70-6.
4. Law MR, Wald NJ, Wu T, Hackshaw A, Bailey A. Systematic underestimation of association between serum cholesterol concentration and ischaemic heart disease in observational studies: data from the BUPA Study. *BMJ* 1994; 308: 363-6.
5. Wilhelmsen L. Coronary heart disease: epidemiology of smoking and intervention studies of smoking. *Am Heart J* 1988; 115: 242-9.
6. Larsson B. Obesity and body fat distribution as predictors of coronary heart disease. I: Marmot M, Elliott P, eds. *Coronary heart disease epidemiology. From aetiology to public health*. Oxford: Oxford University Press, 1992: 233-41.
7. Lakka TA, Venäläinen JM, Rauramaa R, Salonen R, Tuomilehto J, Salonen JT. Relation of leisure-time physical activity and cardiorespiratory fitness to the risk of acute myocardial infarction in men. *N Engl J Med* 1994; 330: 1549-54.
8. McMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J et al. Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990; 335: 765-74.
9. Pyörälä K, Laakso M, Unsitupa M. Diabetes and atherosclerosis: an epidemiologic view. *Diabetes Metab Rev* 1987; 3: 463-524.
10. Færgeman O, Hansen JF, Hilden T, Olesen ES, Strunge P. Hyperlipidæmi. *Ugeskr Læger* 1986; 148: 775-80.
11. Sundhedsstyrelsen, Hjerteforeningen, Dansk Selskab for Almen Medicin, Praktiserende Lægers Organisation. Forebyggelse af iskæmisk hjertesygdom. København: Sundhedsstyrelsen, 1991.
12. Sundhedsstyrelsen. Forebyggelse af iskæmisk hjertesygdom i Danmark. København: Sundhedsstyrelsen, 1994.
13. 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.
14. Pyörälä K, De Backer G, Graham I, Poole-Wilson P, Wood D. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. *Eur Heart J* 1994; 15: 1300-31.
15. Wood DA. Cholesterol lowering does have a role in secondary prevention. *Br Heart J* 1995; 73: 4-5.
16. Dyerberg J, Stender S, Andersen GE, Førgeman O, Haghfelt T, Hviid T et al. Rekommandationer for klinisk-kemisk afdelinger: lipid- og lipoproteinanalyser. *Ugeskr Læger* 1990; 152: 1434-7.
17. Skovby F, Dyerberg J, Færgeman O, Haghfeldt T, Stender TJ, Leth A et al. Hyperlipidæmi hos børn. *Ugeskr Læger* 1993; 155: 810-4.
18. Levine GL, Keaney J Jr, Vita JA. Cholesterol reduction in cardiovascular disease. Clinical benefits and possible mechanisms [review]. *N Engl J Med* 1995; 322: 512-21.
19. Celermajer DS, Sørensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992; 340: 1111-5.
20. Sørensen KE, Celermajer DS, Georgakopoulos D, Hatcher G, Betterridge DJ, Deanfield JE. Impairment of endothelium-dependent dilation is an early event in children with familial hypercholesterolemia and is related to the lipoprotein (L-level). *J Clin Invest* 1994; 93: 50-5.
21. Reddy KG, Nair RN, Sheehan HM, Hodgson JM. Evidence that selective endothelial dysfunction may occur in the absence of angiographic or ultrasound atherosclerosis in patients with risk factors for atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 833-43.
22. Chowienczyk PJ, Watts GD, Cockcroft JR, Ritter JM. Impaired endothelium-dependent vasodilation of forearm resistance vessels in hypercholesterolaemia. *Lancet* 1992; 340: 1430-2.
23. Casino PR, Kilcoyne CM, Quyyumi AA, Hoeg JM, Panza JA. The role of nitric oxide in endothelium-dependent vasodilation of hypercholesterolaemic patients. *Circulation* 1993; 88: 2541-7.
24. Creager MA, Gallagher SJ, Girdard XI, Coleman SM, Dzau VJ, Cooke JP. L-arginine improves endothelium-dependent vasodilation in hypercholesterolaemic humans. *J Clin Invest* 1992; 90: 1248-53.
25. Moncada S, Martin JF, Higgs A. Symposium on regression of atherosclerosis. *Eur J Clin Invest* 1993; 23: 385-98.
26. Armstrong ML, Megan MB. Lipid depletion in atheromatous coronary arteries in rhesus monkeys after regression diets. *Circ Res* 1972; 30: 675-80.
27. Armstrong MC, Megan MB, Bullock BC, Marzetta CA. Arterial fibrous protein in cynomolgous monkeys after atherogenic and regression diets. *Circ Res* 1975; 36: 256-61.
28. Badimon JJ, Badimon L, Galvez A, Dische R, Fuster V. High density lipoprotein plasma fractions inhibit aortic fatty streak in cholesterol-fed rabbits. *Lab Invest* 1989; 60: 455-61.
29. Badimon JJ, Badimon L, Fuster V. Regression of atherosclerotic lesions by high density lipoprotein fraction in the cholesterol-fed rabbit. *J Clin Invest* 1990; 85: 1234-41.
30. Dzau VJ. Pathobiology of atherosclerosis and plaque complications. *Am Heart J* 1994; 128: 1300-4.
31. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis for the 1990s. *Nature* 1993; 362: 801-9.
32. Stender S, Hjelms E. In vivo transfer of cholesteryl ester from high and low density plasma lipoproteins into human aortic tissue. *Arteriosclerosis* 1988; 8: 252-62.
33. Witztum JL. The oxidation hypothesis of atherosclerosis. *Lancet* 1994; 344: 793-5.
34. Reed CM, Strong JP, Resch J, Hayashi T. Serum lipids and lipoproteins as predictors of atherosclerosis. An autopsy study. *Arteriosclerosis* 1989; 9: 560-4.
35. Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group. Relationship of atherosclerosis in young men to serum lipoprotein cholesterol concentrations and smoking. A preliminary report. *JAMA* 1990; 264: 3018-24.
36. Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group. Natural history of aortic and coronary atherosclerotic lesions in youth. Findings from the PDAY study. *Arterioscler Thromb* 1993; 13: 1291-8.
37. Solberg LA, Strong JP. Risk factors and atherosclerotic lesions: a review of autopsy studies. *Arteriosclerosis* 1983; 3: 187-98.
38. Feinleib J. The relation of antemortem characteristic cardiovascular findings at necropsy. The Framingham Study. *Atherosclerosis* 1979; 34: 145-57.
39. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. I. *N Engl J Med* 1992; 326: 242-50.
40. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. II. *N Engl J Med* 1992; 326: 310-8.
41. Stary HC, Chandler AB, Glagov S, Guyton JR, Insull W Jr, Rosenfeld ME et al. A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis. *Arterioscler Thromb* 1994; 14: 840-56.
42. Stary HC. The sequence of cell and matrix changes in atherosclerotic lesions of coronary arteries in the first forty years of life. *Eur Heart J* 1990; 11 (suppl E): 3-19.
43. Davies MJ. Pathology of arterial thrombosis. *Br Med Bull* 1994; 50: 789-802.
44. Hangartner JRW, Charleston AJ, Davies MJ, Thomas AC.

- Morphological characteristics of clinically significant coronary artery stenosis in stable angina. *Br Heart J* 1986; 56: 501-8.
45. Roberts WC, Feraans VJ, Levy RI, Fredrickson DS. Cardiovascular pathology in hyperlipoproteinemia. Anatomic observations in 42 necropsy patients with normal or abnormal serum lipoprotein patterns. *Am J Cardiol* 1973; 31: 557-70.
 46. Feraans VJ, Boyce SW. Metabolic and familial diseases. I: Silver MD, ed. *Cardiovascular pathology*. New York: Churchill Livingstone, 1983; 2: 945-1004.
 47. Kragel AH, Roberts WC. Composition of atherosclerotic plaques in coronary arteries in homozygous familial hypercholesterolemia. *Am Heart J* 1991; 121: 210-1.
 48. Moreno PR, Falk E, Palacios IF, Newell JB, Fuster V, Fallon JT. Macrophage infiltration in acute coronary syndromes. Implication for plaque rupture. *Circulation* 1994; 90: 775-8.
 49. Van der Wal AC, Becker AE, Loos CM, Das PK. Site of intimal rupture or erosion of thrombosed coronary atherosclerotic plaques is characterized by an inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology. *Circulation* 1994; 89: 36-44.
 50. Buja LM, Willerson T. Role of inflammation in coronary plaque disruption. *Circulation* 1994; 89: 503-5.
 51. Fernandez-Ortiz A, Badimon JJ, Falk E, Fuster V, Meyer B, Mailkac A et al. Characterization of the relative thrombogenicity of atherosclerotic plaque components: implications for consequences of plaque rupture. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 1562-9.
 52. Falk E. Why do plaques rupture? *Circulation* 1992; 86; (suppl 6): III30-42.
 53. Keys A. Coronary heart disease in seven countries. *Circulation* 1970; 41 (suppl 1): 1-211.
 54. Andersson KM, Castelli WP, Levy D. Cholesterol and mortality. 30 years of follow-up from the Framingham Study. *JAMA* 1987; 257: 2176-80.
 55. Pooling Project Research Group. Relationship of blood pressure, serum cholesterol, smoking habit, relative weight and ECG abnormalities to incidence of major coronary events. Final report of the pooling project. *J Chron Dis* 1978; 31: 201-306.
 56. Stamler J, Wentworth D, Neaton JD. Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? *JAMA* 1986; 256: 2823-8.
 57. Jacobs D, Blackburn H, Higgins M, Reed D, Iso H, McMillan G et al. Report on the conference on low blood cholesterol: mortality associations. *Circulation* 1992; 86: 1046-60.
 58. Hulley SB, Walsh JM, Newman TB. Health policy and blood cholesterol. Time to change directions [editorial]. *Circulation* 1992; 86: 1026-30.
 59. Stamler J, Dyer AR, Shekell RB, Neaton J, Stamler R. Relationship of baseline major risk factor to coronary and all cause mortality, and to longevity. Findings from the long term follow-up of Chicago cohorts. *Cardiology* 1993; 82: 191-222.
 60. Ettinger WH, Wahl PW, Kuller LH, Bush TL, Tracy RP, Manolio TA et al. Lipoprotein in older people. Results from the Cardiovascular Health Study. *Circulation* 1992; 86: 858-69.
 61. Bengtsson C, Björklund C, Lapidus L, Lissner L. Associations of serum lipid concentrations and obesity with mortality in women: 20 year follow-up of participants in a prospective population study in Gothenborg, Sweden. *BMJ* 1993; 307: 1385-8.
 62. Burke GL, Savage PJ, Sprafka MJ, Selby SV, Jacobs DR Jr, Perkins LL et al. Relation of risk factor levels in young adulthood to parental history of disease. The CARDIA Study. *Circulation* 1991; 84: 1176-87.
 63. Law MR, Wald NJ, Thompson SG. By how much and how quickly does reduction in serum cholesterol concentrations lower risk of ischaemic heart disease? *BMJ* 1994; 308: 367-72 og 373-9.
 64. Verschuren WMM, Kromhout D. Total cholesterol concentration and mortality at a relatively young age: Do men and women differ? *BMJ* 1995; 311: 779-83.
 65. WHO MONICA PROJECT. Assessing CHD mortality and morbidity. *Int J Epidemiol* 1989; 18 (suppl I): S45-55.
 66. Mann JI, Lewis B, Shepherd J, Winder AF, Feuster S, Rose L et al: Blood lipid concentrations and other cardiovascular risk factors: distribution, prevalence and detection in Britain. *BMJ* 1988; 296: 1702-6.
 67. Keys A. HDL serum cholesterol and 24 year mortality of men in Finland. *Int J Epidemiol* 1984; 13: 428-35.
 68. Gordon DJ. High density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four prospective American studies. *Circulation* 1989; 79: 8-15.
 69. Pocock SJ, Shaper AG, Phillips AN. Concentrations of high density lipoprotein cholesterol, triglycerides and total cholesterol in ischemic heart disease. *BMJ* 1989; 298: 988-1002.
 70. Medalie JH. Five year myocardial infarction incidence. II. Association of single variables to age and birth place. *J Chron Dis* 1973; 26: 329-49.
 71. Gordon T, Castelli WP, Levy D. HDL as a protective factor against coronary heart disease. *Am J Med* 1977; 62: 707-14.
 72. Böttiger LE, Carlson LA. Risk factors for ischaemic vascular death for men in the Stockholm Prospective Study. *Atherosclerosis* 1980; 36: 389-408.
 73. Wilson PWF, Anderson KM, Castelli WP. The impact of triglycerides on coronary heart disease. *Atheroscler Rev* 1991; 22: 59-63.
 74. Assmann G, Schulte H. Relation of high-density lipoprotein cholesterol and triglycerides to incidence of atherosclerotic coronary artery disease (the PROCAM Experience). *Am J Cardiol* 1992; 70: 733-7.
 75. BIP Study Group. Lipids and lipoproteins in symptomatic coronary heart disease. *Circulation* 1992; 86: 839-48.
 76. Pekkanen J, Linn S, Heiss G, Suchindran CM, Leon A, Rifkind BM et al. Ten-year mortality from cardiovascular disease in relation to cholesterol level among men with and without pre-existing cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1990; 322: 1700-7.
 77. Wong ND, Wilson WF, Kannel WB. Serum cholesterol as a prognostic factor after myocardial infarction: The Framingham Study. *Ann Intern Med* 1991; 115: 687-93.
 78. Barth JD, Aartzenius AC. Progression and regression of atherosclerosis, what roles for LDL-cholesterol and HDL-cholesterol: a perspective. *Eur Heart J* 1991; 12: 952-7.
 79. Clarkson TB, Bond MG, Bulloch BC, McLaughlin KJ, Sawyer JK. A study of atherosclerosis regression in *Macaca mulatta*. V. Changes in abdominal aorta and carotid and coronary arteries from animals with atherosclerosis induced for 38 months and then regressed for 24 or 48 months at plasma cholesterol concentrations of 300 to 200 mg/dl. *Exp Mol Pathol* 1984; 41: 96-118.
 80. Wissler RW, Vesselinovitch D. Can atherosclerotic plaques regress? Anatomic and biochemical evidence from nonhuman animal models. *Am J Cardiol* 1990; 65: 33-40F.
 81. Davies MJ, Krikler DM, Katz D. Atherosclerosis: inhibition or regression as therapeutic possibilities. *Br Heart J* 1991; 65: 302-10.
 82. Thompson GR. Progression and regression of coronary artery disease. *Curr Opin Lipidol* 1992; 3: 263-7.
 83. Brensike JF, Levy RI, Kelsey SF, Passamani ER, Richardson JM, Lok IK et al. Effects of therapy with cholestyramine on progression of coronary arteriosclerosis: results of the NHLBI type II Coronary Intervention Study. *Circulation* 1984; 69: 313-24.
 84. Blankenhorn DH, Nessim SA, Johnson RL, Sanmarco ME, Azen SP, Cashin-Hemphill L. Beneficial effects of combined colestipol-niacin on coronary atherosclerosis and coronary venous bypass grafts. *JAMA* 1987; 257: 3233-40.
 85. Brown, G, Albers JJ, Fisher LD, Schaefer SM, Lin JT, Kaplan C et al. Regression of coronary artery disease as a result of

- intensive lipid-lowering therapy in men with high levels of apolipoprotein B. *N Engl J Med* 1990; 223: 1289-98.
86. Buchwald H, Varco RL, Matts JP, Long JM, Fitch LL, Campbell GS et al. Effect of partial ileal bypass surgery on mortality and morbidity from coronary heart disease in patients with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1990; 323: 946-55.
 87. Cashin-Hemphill L, Mack WJ, Pogoda JM, Sanmarco ME, Azen SP, Blankenhorn SO. Beneficial effects of colestipol-niacin on coronary atherosclerosis. *JAMA* 1990; 264: 3013-7.
 88. Kane JP, Malloy MJ, Ports TA, Phillips NR, Diehl JC, Havel RJ. Regression of coronary atherosclerosis during treatment of familial hypercholesterolemia with combined drug regimens. *JAMA* 1990; 264: 3007-12.
 89. Ornish D, Brown S, Scherwitz LW, Billings JH, Armstrong WT, Ports TA et al. Can lifestyle changes reverse coronary heart disease? The Lifestyle Heart Study. *Lancet* 1990; 336: 129-33
 90. Watts GF, Lewis B, Brunt JN, Lewis ES, Coltart DJ, Smith LD et al. Effects on coronary artery disease of lipid-lowering diet, or diet plus cholesteryramine, in the St Thomas' Atherosclerosis Regression Study (STARS). *Lancet* 1992; 339: 563-9.
 91. Blankenhorn DM, Azen SP, Krams DM, Mack WJ, Cashin-Hemphill L, Hodis HN et al. Coronary angiographic changes with lovastatin therapy. The Monitored Atherosclerosis Regression Study (MARS). *Ann Intern Med* 1993; 119: 969-76.
 92. Haskell WL, Alderman EL, Fair JM, Maron DJ, Mackey SF, Superko HR et al. The effects of intensive multiple risk factor reduction on coronary atherosclerosis and clinical cardiac events in men and women with coronary artery disease: the Stanford Coronary Risk Intervention Project (SCRIP). *Circulation* 1994; 89: 975-90.
 93. MAAS investigators: effect of simvastatin on coronary atheroma: the Multicentre Anti-Atheroma Study (MAAS). *Lancet* 1994; 344: 633.
 94. Waters D, Higginson L, Gladstone P, Kimball B, Le-May M, Boccuzzi SJ et al. Effects of monotherapy with an HMG-CoA reductase inhibitor on the progression of coronary atherosclerosis as assessed by serial quantitative arteriography. The Canadian Coronary Atherosclerosis Intervention Trial. *Circulation* 1994; 89: 959-68.
 95. Sacks FM, Pasternak RC, Gibson CM, Rosner B, Stone PH. Effect on coronary atherosclerosis of decrease in plasma cholesterol concentrations in normocholesterolaemic patients. *Lancet* 1994; 344: 1182-6.
 96. Blankenhorn DH, Hodis HN. Arterial imaging and atherosclerosis reversal. *Arterioscler Thromb* 1994; 14: 177-92.
 97. Hodis HN, Mack WJ, Azen SP, Alaupovic P, Pogoda JM, LaBree L et al. Triglyceride- and cholesterol-rich lipoproteins have a differential effect on mild/moderate and severe lesion progression as assessed by quantitative coronary angiography in a controlled trial of lovastatin. *Circulation* 1994; 90: 42-9.
 98. Heistad DD, Armstrong ML. Sick vessel syndrome. Can atherosclerotic arteries recover? [editorial]. *Circulation* 1994; 89: 2447-50.
 99. Brown BG, Zhao XQ, Sacco DE, Albers JJ. Lipid lowering and plaque regression. New insights into prevention of plaque disruption and clinical events in coronary disease. *Circulation* 1993; 87: 1781-91.
 100. Benzuly KH, Padgett RC, Kaul S, Piegors DJ, Armstrong ML, Heistad DD. Functional improvement precedes structural regression of atherosclerosis. *Circulation* 1994; 89: 1810-8.
 101. Gould KL, Martucci JP, Goldberg DI, Hess MJ, Edens RP, Latifi R et al. Short-term cholesterol lowering decreases size and severity of perfusion abnormalities by positron emission tomography after dipyridamole in patients with coronary artery disease. A potential noninvasive marker of healing coronary endothelium. *Circulation* 1994; 89: 1530-8.
 102. Treasure CB, Klein JL, Weintraub WS, Talley JD, Stillabower ME, Kosinski AS et al. Beneficial effects of cholesterol-lowering therapy on the coronary endothelium in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1995; 332: 481-7.
 103. Anderson TJ, Meredith JT, Yeung AC, Frei B, Selwyn AP, Ganz P. The effect of cholesterol-lowering and antioxidant therapy on endothelium-dependent coronary vasomotion. *N Engl J Med* 1995; 332: 488-93.
 104. Kane JP, Malloy MJ, Ports TA, Phillips NR, Diehl JC. Regression of coronary atherosclerosis during treatment of familial hypercholesterolemia with combined drug regime. *JAMA* 1990; 264: 3007-12.
 105. Committee of Principal Investigators. A cooperative trial in the primary prevention of ischaemic heart disease using clofibrate. *Br Heart J* 1978; 40: 1069-1118.
 106. Law MR, Thompson SG, Wald NJ. Assessing possible hazards of reducing serum cholesterol. *BMJ* 1994; 308: 373-9.
 107. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye L, Brown LE, Hamm P, Cole TG et al. For the CARE investigators. Rationale and design of a secondary prevention trial of lowering normal plasma cholesterol levels after acute myocardial infarction: the Cholesterol and Recurrent Events Trial (CARE). *Am J Cardiol* 1991; 68: 1436-46.
 108. Rubbins HB, Robins SJ, Iwane MK, Boden WE, Elam MB, Fye CL et al. For the Department of Veterans Affairs HIT Study Group. Rationale and design of the Department of Veteran Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial (HIT) for secondary prevention of coronary artery disease in men with low high-density lipoprotein cholesterol and desirable low-density lipoprotein cholesterol. *Am J Cardiol* 1993; 71: 45-52.
 109. Schnohr P, Appleyard M, Jensen G, Hansen AT. Fald i hjernedødelighed og ændring af risikofaktorniveaue. *Ugeskr Læger* 1990; 152: 1296-9.
 110. Sjøel A, Grønnet K, Schroll M. Secular trends in serum cholesterol, high density lipoproteins and triglycerides 1964-1987. *Int J Epidemiol* 1991; 20: 105-13.
 111. The TRACE Study Group. Rationale, design and baseline characteristics of the screened population. *Am J Cardiol* 1994; 73: 44-50c.
 112. Rosenson RS. Myocardial injury: the acute phase response and lipoprotein metabolism. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 933-40.
 113. Larsen ML, Laursen SØ, Hansen AB, Blaaber O, Nielsen BL, Hørdor M. Forekomst af hyperlipidæmi hos patienter under 60 år indlagt til observation for akut myokardieinfarkt. *Ugeskr Læger* 1989; 151: 489-91.
 114. National Cholesterol Education Program. Second report of the expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel II). *Circulation* 1994; 89: 1329-445.
 115. Durrington PN. Secondary hyperlipidaemia. *Br Med Bull* 1990; 46: 1005-24.
 116. Isaksson B, Osler M. Kost og hjertesygdomme. Levnedsmiddelstyrelsen. Sundhedsministeriets publikation nr. 176. København, 1989.
 117. Thuesen L, Henriksen LB. Diætbehandling af hyperkolesterolemia. *Ugeskr Læger* 1988; 150: 777-9.
 118. Quinto E. The serum lipoprotein response to dietary cholesterol. *Lipid Rev* 5; 4: 25-32.
 119. Chisholm A. Unsaturated dietary fatty acids: a unique role for monounsaturates? *Lipid Rev* 5; 3: 17-24.
 120. Kris-Etherton PM, Krummel D, Dreon D, Mackey S, Borchers J, Wood PD. The effect of diet on plasma lipids, lipoproteins, and coronary heart disease. National cholesterol education program. *J Am Diet Assoc* 1988; 88: 1373-400.
 121. Miettinen M, Turpeinen O, Kavonen MJ, Elosno R, Paavilainen E. Effect of cholesterol-lowering diet on mortality from CHD and other causes. *Lancet* 1972; II: 835-8.
 122. Schmidt EB, Kristensen SD, De Caterina R, Illingworth DR. The effects of n-3 fatty acids on plasma lipids and lipoproteins and other cardiovascular risk factors in patients with hyperlipidemia. *Atherosclerosis* 1993; 103: 107-21.

123. Leth A, Dollerup J, Nielsen B. Intensiv diætisk vejledning af patienter med svær hyperkolesterolemie. *Ugeskr Læger* 1990; 152: 3351-4.
124. Grønbæk M, Deis A, Sørensen TIA, Becker U, Schnohr P, Jensen G. Mortality associated with moderate intake of wine, beer or spirits. *BMJ* 1995; 310: 1165-9.
125. Neil A, Silagy C. Garlic: its cardio-protective properties. *Curr Opin Lipidol* 1994; 5: 6-10.
126. Sabaté J, Fraser GE. Nuts: a new protective food against coronary heart disease. *Curr Opin Lipidol* 1994; 5: 11-6.
127. Gerdes LU, Færgeman O. Kost og iskæmisk hjertesygdom. *Ugeskr Læger* 1987; 149: 1001-5.
128. Watts GF, Lewis B, Brunt JNH, Lewis ES, Coltart DJ, Smith LDR et al. Effects on coronary artery disease of lipid-lowering diet, or diet plus cholestyramine, in the St Thomas' Atherosclerosis Regression Study (STARS). *Lancet* 1992; 339: 563-9.
129. Hjerman I, Velve Byre K, Holme I, Leren P. Effect of diet and smoking intervention on the incidence of coronary heart disease. *Lancet* 1981; II: 1303-10.
130. Arntzenius AC. Diet, lipoproteins and the progression of coronary atherosclerosis. The Leiden Intervention Trial. *Drugs* 1986; 31 (suppl 1): 61-5.
131. Rose G, Thompson WB, Williams RT. Corn oil in treatment of ischaemic heart disease. *BMJ* 1965; I: 1531-3.
132. Morrison LM. A nutritional program for prolongation of life in coronary atherosclerosis. *JAMA* 1955; 159: 1425-8.
133. Mann J. Clinical trials of cholesterol lowering. *Lipid Rev* 1990; 4: 26-36.
134. Bierenbaum ML, Fleischman AI, Green DP, Raichelson RI, Hayton T, Watson P et al. The 5-year experience of modified fat diets on younger men with coronary heart disease. *Circulation* 1970; 42: 943-52.
135. Leren P. The Oslo Diet-Heart Study - 11 year report. *Circulation* 1970; 42: 935-42.
136. Leren P. The effect of plasma cholesterol lowering diet in male survivors of myocardial infarction. Oslo: Universitetsforlaget, 1966.
137. Woodhill JM, Palmer AJ, Leelarthapin B, McGilchrist C, Blacket RB. Low fat, low cholesterol diet in secondary prevention of coronary heart disease. *Adv Exp Med Biol* 1978; 109: 317-30.
138. Stamler J. Review of primary prevention trials of coronary heart disease. *Acta Med Scand Suppl* 1985; 701: 100-28.
139. Rinzler SH. Primary prevention of coronary heart disease by diet. *Bull NY Acad Med* 1968; 44: 936-49.
140. Dayton S, Pearce ML, Hashimoto S. A controlled clinical trial of a diet high in unsaturated fat in preventing complications of atherosclerosis. *Circulation* 1969; 40 (suppl II): 1.
141. Rifkind BM. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial. *Drugs* 1986; 31 (suppl 1): 53-60.
142. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Risk factor changes and mortality results. *JAMA* 1982; 248: 1465-77.
143. Neil HAW, Roe L, Godlee RJP, Moore JW, Clark GMG, Hrown J et al. Randomised trial of lipid lowering dietary advice in general practice: the effect on serum lipids, lipoproteins and antioxidants. *BMJ* 1995; 310: 569-73.
144. Burr ML, Fehily AM, Gilbert JF, Rogers S, Holliday RM, Sweetnam PM et al. Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: Diet and Reinfarction Trial (DART). *Lancet* 1989; 2: 757-61.
145. De Lorgeril M, Renaud S, Marmell 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.
146. Wood PD, Stefanick ML, Haskell WL. The effect on plasma lipoproteins of a prudent weight-reducing diet, with or without exercise, in overweight men and women. *N Engl J Med* 1991; 325: 461-6.
147. Larsen ML, Illingworth DR. Drug treatment of dyslipoproteinemia. *Med Clin North Am* 1994; 78: 225-45.
148. Illingworth DR, Bacon SP, Larsen KK. Long term experience with HMG CoA reductase inhibitors in the therapy of hypercholesterolemia. *Atheroscler Rev* 1988; 18: 161-87.
149. Mol MJ, Stalenhoef AFH. HMG CoA reductase inhibitors. *Curr Opin Lipidol* 1993; 4: 41-8.
150. Illingworth DR, Bacon S. Treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia with lipid-lowering drugs. *Arterioscler Thromb* 1989; 9: 1121-34.
151. Illingworth DR. Drug therapy of hypercholesterolemia. *Clin Chem* 1988; 34: B123-32.
152. Bradford RH, Goldberg AC, Schonfeld G, Knopp RH. Double-blind comparison of bezafibrate versus placebo in male volunteers with hyperlipoproteinemia. *Atherosclerosis* 1992; 92: 32-8.
153. Ytre-Arne K, Nordoy A. Simvastatin and cholestyramine in the long-term treatment of hypercholesterolemia. *J Intern Med* 1989; 226: 285-9.
154. Hunninghake DB, Peters JR. Effect of fibric acid derivatives on blood lipid and lipoprotein levels. *Am J Med* 1987; 83: 44-9.
155. Larsen ML, Illingworth DR, O'Malley JP. Comparative effects of gemfibrozil and clofibrate in type III hyperlipoproteinemia. *Atherosclerosis* 1994; 106: 235-40.
156. Carlson LA, Olsson AG, Ballantyne D. On the rise in low density and high density lipoproteins in response to treatment of hypertriglyceridemia in type IV and type V hyperlipoproteinemia. *Atherosclerosis* 1977; 26: 603-9.
157. Leaf DA, Connor WE, Illingworth DR, Bacon SP, Sexton G. The hypolipidemic effects of gemfibrozil in type V hyperlipidemia. A double-blind, cross-over study. *JAMA* 1989; 262: 3154-60.
158. Larsen ML. Hypertriglyceridemia and low HDL: therapeutic considerations. *Curr Opin Lipidol* 1994; 5: 42-7.
159. Kalin MF, Zumhoff B. Sex hormones and coronary disease: a review of the clinical studies. *Steroids* 1990; 55: 330-52.
160. Hong MK, Romm PA, Reagan K, Green C, Rachley C. Effects of estrogen replacement therapy on serum lipid values and angiographically defined coronary artery disease in postmenopausal women. *Am J Cardiol* 1992; 69: 176-8.
161. Rijpkema AH, van der Sanden AA, Ruijjs AH. Effects of postmenopausal oestrogen-progestogen replacement therapy on serum lipids and lipoproteins: a review. *Maturitas* 1990; 12: 259-85.
162. The Writing Group for the PEPI Trial. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. *JAMA* 1995; 273: 199-208.
163. Stampfer MJ, Colditz GA. Estrogen replacement therapy and coronary heart disease: a quantitative assessment of the epidemiologic evidence. *Prev Med* 1991; 20: 47-63.
164. Falkeborn M, Persson I, Adami HO, Bergstrom R, Eaker E, Lithell H et al. The risk of acute myocardial infarction after oestrogen and oestrogen-progestogen replacement. *Br J Obstet Gynaecol* 1992; 99: 821-8.
165. Psaty BM, Heckbert SR, Atkins D, Lemaitre R, Koepsell TD, Wahl PW et al. The risk of myocardial infarction associated with the combined use of estrogens and progestins in postmenopausal women. *Arch Intern Med* 1994; 154: 1333-8.
166. Sullivan JM, Zwaag RV, Hughes JP, Maddock V, Kroetz FW, Ramanathan KB et al. Estrogen replacement and coronary artery disease. Effect on survival in postmenopausal women. *Arch Intern Med* 1990; 150: 2557-62.
167. Hjertekirurgi i Danmark. Behov, kapacitet og organisation. København, Sundhedsstyrelsen, 1993.