

Hypertriglyseridemi – diagnostikk, risiko og behandling

Sammendrag

Bakgrunn. Hypertriglyseridemi og lave HDL-kolesterolverdier er assosiert med fedme, type 2-diabetes og metabolsk syndrom. Kunnskap om diagnostikk og behandlingsstrategier ved hypertriglyseridemi er derfor viktig.

Metode. Artikkelen bygger på litteraturstudier, analysedata fra Rikshospitalet og Først medisinske laboratorium, salgstall for fibrater og klinisk erfaring.

Resultat og fortolkninger. Insulinresistens er en vanlig medvirkende årsak til hypertriglyseridemi. Fastende glukose, Hb A_{1c}, TSH, kreatinin, ALAT, ASAT, gamma-GT, ALP og urinstiks bør måles. Pasienten må vurderes med hensyn til fedme, alkoholinntak, spiseforstyrrelser og graviditet. Direkte måling av LDL-kolesterolnivå gir et korrekt resultat uavhengig av triglyseridnivået opp til 13,0 mmol/l. LDL-kolesterolnivået kan være lavt til tross for høyt totalkolesterolnivå og høye triglyseridverdier. Kost- og livsstilsintervensjon er svært viktig i behandlingen, og god blodsukkerkontroll er av stor betydning. Medikamentelt er statiner førstevalg ved kombinert hyperlipidemi, hvor risikoen for hjerte- og karsykdom er økt. Ved isolert hypertriglyseridemi > 10 mmol/l, hvor risikoen for pankreatitt er betydelig, vil rene omega-3-fettsyrer, fibrater og ev. nikotinsyre være behandlingsalternativer. Hvis LDL-kolesterolnivået er høyt, kan man også vurdere et statin. Kombinasjonsbehandling med statin og fibrat eller statin og nikotinsyre øker risikoen for myopati.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Oppgitte interessekonflikter:
Se til slutt i artikkelen

Sofie Hexeberg

sofie.hexeberg@legemiddelverket.no
Statens legemiddelverk
Sven Oftedals vei 8
0950 Oslo

Kjetil Retterstøl

Lipidklinikken
Medisinsk avdeling
Rikshospitalet

Antall personer med fedme og type 2-diabetes har økt dramatisk i Norge i de senere år, og man forventer en fortsatt sterk økning. Triglyseridverdier over 5 mmol/l og 10 mmol/l, som betraktes som alvorlig med hensyn til hjerte- og karsykdom, er ikke sjelden. Allerede ved triglyseridverdier over 1,5 mmol/l målt fastende er sannsynligvis risikoen for hjerte- og karsykdom økt (1). Hypertriglyseridemi og lave HDL-kolesterolverdier er viktige kjennetegn for metabolsk syndrom og familiær kombinert hyperlipidemi.

Begrepsoversikt

Begrepet «hyperlipidemi» omfatter alle former for økt nivå av blodlipider (tab 1). Kombinert hyperlipidemi beskriver en tilstand hvor både kolesterolnivået og triglyseridnivået er økt. Ved hyperkolesterolemi og hypertriglyseridemi er henholdsvis serum-kolesterolnivået og serum-triglyseridverdinivået forhøyet (tilsvarende verdier måles også i plasma). Hyperlipemi er en beskrivelse av et serum eller plasma som er blakket, eller uklart, sett med det blotte øye. Dette skjer gjerne ved triglyseridverdier over ca. 2 mmol/l, litt avhengig av om hypertriglyseridemien skyldes for mye VLDL eller for mange kylomikroner. Sistnevnte lipoproteinpartikkel har størst tendens til å gjøre serum eller plasma blakket.

Benevnelsen hyperlipoproteinemi brukes bare dersom man har målt eller beregnet for høy konsentrasjon av en eller flere lipoproteiner, vanligvis LDL eller HDL. Den delen av serum- eller plasma-kolesterolet som finnes seg i disse lipoproteinpartiklene, benevnes LDL-kolesterol og HDL-kolesterol. Et lavt nivå av HDL-kolesterol er ugunstig i forhold til risikoen for hjerte- og karsykdommer. Dermed kan laboratorieverdiene indikere en uheldig risikoprofil selv ved meget moderate hyperlipidemier. Et slikt uheldig mønster, typisk med et lavt HDL-kolesterolnivå og et lett forhøyet triglyseridnivå, benevnes dyslipidemi.

Årsaker og diagnostikk

Hypertriglyseridemi opptrer som regel sammen med andre lipidforstyrrelser, og hos de fleste pasienter med dyslipidemi er det en påvisbar sekundær årsak. Fedme, anorexia nervosa, bulimi og graviditet kan føre til betydelig hypertriglyseridemi hos disponerte individer. Erfaringen fra Lipidklinikken er at slike forhold sjelden blir oversett. Langt oftere overses insulinresistens, type 2-diabetes eller alkoholisme som årsak til alvorlig hypertriglyseridemi. Det foreligger en gjensidig biokjemisk og fysiologisk kobling mellom blodsukker og blodfett som reguleres av flere hormoner, kjernereseptorer og enzymer. Det er store individuelle forskjeller i hvor tett denne koblingen er. Noen tåler et høyt blodsukker-nivå uten at triglyseridverdiene påvirkes, hos andre medfører selv en liten reduksjon i et lett forhøyet blodsukker-nivå en betydelig reduksjon av triglyseridverdien.

Hypotyreose som årsak til hypertriglyseridemi ses også regelmessig. Adekvat behandling vil oftest normalisere hypertriglyseridemien. Kolestase, lever- og nyresykdommer bør også utelukkes biokjemisk før behandling av hypertriglyseridemi institueres. Ved hypertriglyseridemi bør man alltid måle fastende glukose, Hb A_{1c}, TSH, kreatinin, ALAT, ASAT, gamma-GT, ALP og urinstiks. Dessuten må pasienten vurderes med tanke på fedme, alkoholinntak, spiseforstyrrelser og graviditet.

Flere medikamenttyper kan utløse alvorlig hypertriglyseridemi. Det er ikke sjelden at retinsyrederivater (isotretinoin) kan utløse triglyseridverdier > 10 mmol/l. Disse medikamentene gis ved en del hudsykdommer. Både østrogensubstitusjonsbehandling og steroidbehandling kan utløse alvorlig hypertriglyseridemi. Proteaseinhibitorer ved HIV øker lipidnivået i blodet og kan hos enkelte



Hovedbudskap

- Moderat hypertriglyseridemi er en risikofaktor for hjerte- og karsykdom
- Alvorlig hypertriglyseridemi gir risiko for pankreatitt
- Insulinresistens er en vanlig årsak til hypertriglyseridemi
- Aktuelle behandlingsalternativer ved hyperglyseridemi er omega-3-fettsyrer, fibrater og nikotinsyre

medføre alvorlig hypertriglyseridemi. Beta-blokkere og tiaziddiuretika gir i gjennomsnitt en triglyseridøkning på noen få prosent. Det gjelder også en del medikamenter som induserer mikrosomale enzymer, slik som fenytoin og griseofulvin. Enkeltvis har det ingen betydning, men i kombinasjon kan slike legemidler utløse alvorlig hypertriglyseridemi hos særlig disponerte personer.

En triglyseridverdi > 10 mmol/l gir risiko for pankreatitt. Det er beskrevet alvorlig hypertriglyseridemi hos 12–38 % av pasienter innlagt med akutt pankreatitt (2). Ofte vil de høye triglyseridverdiene normalisere seg i løpet av få døgn under akuttfasen, fordi kaloriinntaket da er lavt. Slike pasienter bør ha væske intravenøst og kalori restriksjoner inntil triglyseridverdiene er < 10 mmol/l.

Primær og sekundær hypertriglyseridemi

Genetisk betinget hypertriglyseridemi benevnes primær hypertriglyseridemi. Skyldes tilstanden andre forhold, slik som de ovenfornevnte, kalles det sekundær hypertriglyseridemi.

Skillet mellom primær og sekundær hypertriglyseridemi er ofte uskarpt fordi også primære (genetiske) hyperlipidemier er høyst påvirkbare av kostvaner og livsstil. Er man disponert for hypertriglyseridemi, utvikler dette seg typisk sekundært til diabetes eller fedme. Et godt eksempel er type 3-hyperlipidemi, som har en anslått prevalens på 0,02–0,1 % i befolkningen. Type 3-hyperlipidemi er karakterisert ved prematur hjerte- og karsykdom og forhøyede verdier ved måling av totalkolesterol og fastende triglyserid. Pasientene karakteriseres ved at de har dobbelt arveanlegg av apolipoprotein E-II (homozygot E-II/E-II). Mer enn 1 % av befolkningen er homozygot E-II/E-II, og færre enn 10 % av dem utvikler type 3-hyperlipidemi. Diabetes eller overvekt er ofte utløsende faktor for tilstanden. Familiær kombinert hyperlipidemi opptrer med en frekvens på 1–2 % i Norge. Tilstanden gir nesten like høy risiko for hjerte- og karsykdom som familiær hyperkolesterolemi, men debuterer som regel først i voksen alder. Mange forskjellige gener, med varierende penetrans, kan føre til familiær kombinert hyperlipidemi, men kost og livsstil er av minst like stor betydning som genetisk disposisjon.

Pasienter med familiær hyperkolesterolemi har en mutasjon i LDL-reseptorgenet. Likevel er tilstanden i høyeste grad påvirkbar av sekundære årsaker som kost- og mosjonsvaner. Hypertriglyseridemi utelukker derfor ikke muligheten av familiær hyperkolesterolemi. Mutasjoner i lipoproteinlipasegenet eller i apolipoprotein C-II eller C-III kan medføre alvorlig hypertriglyseridemi uten noen sekundær årsak, med debut allerede i småbarnsalderen, men dette er meget sjeldent.

Det er vanlig å kalkulere LDL-kolesterolnivået ved hjelp av Friedwalds formel:

Tabell 1 Oversikt over hyperlipidemiene

	Eksempel	Totalkolesterol	LDL-kolesterol	HDL-kolesterol	Triglyserider
Ren hyperkolesterolemi	Familiær hyperkolesterolemi	+	++	+/-	+/-
Kombinert hyperkolesterolemi	Familiær kombinert hyperlipidemi og type 3-hyperlipidemi ¹	+	+	-	+
Ren hypertriglyseridemi	Lipoproteinlipasegendefekt	+/-	-	+/-	++

¹ LDL-kolesterol kan ved direkte måling ofte være lav ved type 3-hyperlipidemi

LDL-kolesterol = totalkolesterol – HDL-kolesterol – triglyserider/2,19

Nøyaktigheten av denne metoden er bra når triglyseridverdien er $< 4,5$ mmol/l, men blir gradvis dårligere jo høyere triglyseridverdiene er. Analysen utføres ikke dersom triglyseridverdien er over 4,5 (eller 4,0) mmol/l. Noen laboratorier har innført metoder for direkte måling av LDL-kolesterolnivå, noe som har den fordel at man får et korrekt resultat uavhengig av triglyseridnivået opp til 13,0 mmol/l. Dette er til stor hjelp når man skal velge medikamentell behandling for en pasient med hypertriglyseridemi. En lav LDL-kolesterolverdi kan meget vel forekomme sammen med høy totalkolesterolverdi og høy triglyseridverdi. Både lipid-elektroforese og analysing av apolipoprotein A-I og B vil da gi nyttig tilleggsinformasjon.

Statiner gir primært en reduksjon av LDL-kolesterolnivået. Det er derfor tvilsomt om statinbehandling bør være førstevalg til en pasient med normal LDL-kolesterolverdi, høy totalkolesterolverdi og høy triglyseridverdi. Fibrater, derimot, reduserer de triglyseridrike lipoproteinpartiklene effektivt.

Risikofaktor for koronar hjertesykdom

Flere studier har vist at hypertriglyseridemi er en risikofaktor for hjerte- og karsykdom.

Prospektive studier

I PROCAM-studien ble nesten 5 000 menn i alderen 40–65 år fulgt i åtte år (3). 258 store koronare hendelser (dødelig og ikke-dødelig hjerteinfarkt, plutselig død) ble registrert. Det var 3,2 % hendelser i gruppen som hadde triglyseridverdier $< 1,2$ mmol/l, 5,2 % hendelser i gruppen med triglyseridverdier mellom 1,2 mmol/l og 1,9 mmol/l, mens det var 8,3 % hendelser i gruppen som hadde triglyseridverdier $> 1,9$ mmol/l. Risikoen for koronarsykdom var økt seks ganger hos pasienter med triglyseridverdier $> 2,3$ mmol/l kombinert med en LDL-kolesterol-HDL-kolesterolratio > 5 . Resultatene fra PROCAM-studien indikerer at moderat økt nivå av serum-triglyserider er en uavhengig prediktor for hjerte- og karsykdom hos middelaldrende menn.

I Copenhagen Male-studien ble 2 906 menn uten kjent hjerte- og karsykdom delt

i tre grupper etter triglyseridnivå – $< 1,1$ mmol/l, 1,1–1,6 mmol/l og $> 1,6$ mmol/l – og fulgt i åtte år (1). Etter justering for lipidnivå og andre risikofaktorer var den relative risikoen for koronare hendelser 1,5 ($p = 0,05$) og 2,2 ($p < 0,001$) i de to øvre tertiler av triglyseridnivå sammenliknet med den laveste tertilen. Når triglyseridnivå ble stratifisert etter HDL-kolesterolnivå, var det en klar gradient for koronar risiko med økende triglyseridnivå på hvert nivå av HDL-kolesterol, inkludert høye HDL-kolesterolverdier, som man vanligvis betrakter som beskyttende for hjerte- og karsykdom.

I Physician Health-studien ble nesten 15 000 mannlige leger uten tidligere hjerteinfarkt, hjerneslag eller TIA fulgt i sju år. 266 av dem fikk hjerteinfarkt (4). Studien viste at risikoen for hjerteinfarkt økte lineært med triglyseridverdiene. Triglyseridverdiene forble en prediktor for hjerteinfarkt også etter justering for lipidnivå og andre risikofaktorer, med en relativ risiko på 1,4 per 1,13 mmol/l økning i triglyseridnivå.

Det er utført en stor metaanalyse med 17 populasjonsbaserte prospektive studier som alle hadde rapportert om assosiasjon mellom triglyseridnivå målt fastende og insidens av kardiovaskulære endepunkter (5). 46 413 menn og 10 864 kvinner ble inkludert. Gjennomsnittlig oppfølgingstid var 8,4 år hos mennene og 11,4 år hos kvinnene. Univariate analyser viste at 1,0 mmol/l økning i plasma-triglyseridverdier gav en signifikant økning i relativ risiko for koronar hjertesykdom – den var 32 % for menn og 75 % for kvinner.

Kliniske intervensjonsstudier

Det er ikke mulig å studere betydningen av en isolert reduksjon i triglyseridnivå med dagens medikamenter fordi en reduksjon også vil øke HDL-kolesterolnivået. Den isolerte betydningen av triglyseridene kan derfor kun studeres indirekte. Mest relevant når det gjelder spørsmålet om triglyserider og hjerte- og karsykdom er Helsinki Heart-studien (HHS) (6–8), Bezafibrate Infarction Prevention Study (BIP) (9) og The Veterans Administration-HDL-Cholesterol Intervention Trial (VA-HIT) (10).

Helsinki Heart Study var en fem års randomisert, placebokontrollert primær preventjonsstudie som inkluderte 4 081 asymptomatiske

Tabell 2 Legemiddelvalg for å forebygge hjerte- og karsykdom ved lipidforstyrrelser

Lipidforstyrrelse	Anbefalt legemiddel	Alternativt legemiddel	Kombinasjonsbehandling
Isolert hyperkolesterolemi	Statin	Resin Ezetimib Colesevelam	Statin + resin Alternativt statin + ezetimib Alternativt statin + colesevelam
Kombinert hyperlipidemi	Statin	Fibrat	Statin + fibrat Statin + omega-3 Statin + fibrat + omega-3
Uttalt isolert hypertriglyseridemi	Fibrat ¹	Nikotinsyre Omega-3	Fibrat + omega-3 Nikotinsyre + omega-3 Fibrat + nikotinsyre + omega-3

¹ Ikke godkjent legemiddel i Norge, kan fås på godkjeningsfritak

Tabell 3 Fibrater som brukes på Lipidklinikken per i dag – tablett-/kapselstryke i mg

Middel	Produsent	Handelsnavn	Styrke	Pakning	Antall tabletter/kapsler per dag	Kr/dag ¹
Fenofibrat		Lipanthyl micronisert	200	28	1	24,90
	Fournier	Lipanthyl supramicronisert	160	28	1	13,10
Bezafibrat	Roche	Bezalip Retard	400	30	1	11,50
	Boehringer	Bezalip Mono	400	28	1	11,80
Gemfibrozil	Pfizer	Lopid	600	196	2	16,70

¹ Utsalgspris fra apotek per august 2003

tiske menn i alderen 40–55 år med primær dyslipidemi (6). Gemfibrozil gav en reduksjon i relativ risiko på 34 % for det primære endepunktet (ikke-fatalt hjerteinfarkt og kardiovaskulær død). Som i PROCAM-studien var det også her en klar interaksjon mellom LDL-kolesterolnivå, HDL-kolesterolnivå og triglyseridnivå når det gjaldt effekt på risikoen for hjerte- og karsykdom (7). Pasienter som fikk placebo og hadde triglyseridverdier > 2,3 mmol/l og en LDL-kolesterol-HDL-kolesterol-ratio > 5 hadde ca. fire ganger så stor risiko for å få kardiale hendelser som dem som hadde triglyseridnivåer ≤ 2,3 mmol/l og en LDL-kolesterol-HDL-kolesterol-ratio ≤ 5. Den største reduksjonen i risiko (72 %) for hjerte- og karsykdom fikk man hos gemfibrozilbehandlede pasienter som i utgangspunktet hadde triglyseridverdier > 2,3 mmol/l og en LDL-kolesterol-HDL-kolesterol-ratio > 5 (8).

BIP-studien (9) var en randomisert, placebokontrollert undersøkelse som inkluderte 3 190 pasienter fulgt i gjennomsnittlig seks år. Bezafibrat reduserte triglyseridnivået med 21 % og økte HDL-kolesterolnivået med 18 %. Det var ingen signifikant endring i det kombinerte primære endepunktet (fatalt eller ikke-fatalt hjerteinfarkt og plutselig død) eller i totalmortalitet. En subgruppe av pasienter med triglyseridnivå ≥ 2,3 mmol/l før behandling profitterte imidlertid på bezafibratbehandlingen. Reduksjon i relativ risiko for det kombinerte primære endepunktet i denne subgruppen var 39,5 % (p = 0,02). Disse resultatene var konsistente med subgruppeanalysen fra HHS-studien.

VA-HIT-studien (10) var en randomisert og placebokontrollert undersøkelse hvor over 2 500 menn med gjennomsnittsalder 64 år ble randomisert til å få 1 200 mg gemfibrozil eller placebo i fem år. Studien viste at en reduksjon i triglyseridnivå på 31 %, en økning i HDL-kolesterolverdi på 6 % og helt uforandret LDL-kolesterolverdi gav en reduksjon i relativ risiko på 22 % for de predefinerte endepunktene ikke-fatalt hjerteinfarkt og kardiovaskulær død (p < 0,01). Denne studien er viktig, fordi det er den første kliniske endepunkt-studien som viste effekt på koronare hendelser ved å øke HDL-kolesterolnivået og redusere triglyseridnivået uten å senke LDL-kolesterolnivået.

Både i primær- og sekundærprevensjonsstudier med statiner har man dokumentert reduksjon i koronare hendelser, men ikke i noen studier er det påvist reduksjon i kardiovaskulære hendelser med utgangspunkt i triglyseridnivå. I en subanalyse til 4S-studien (11) var koronare hendelser hyppigst hos pasienter med høye triglyseridverdier og lave HDL-kolesterolverdier, og denne subgruppen hadde også største reduksjon i relativ risiko når det gjaldt hendelser under statinbehandling (52 %). Disse resultatene antyder at simvastatinbehandling gir beskyttelse mot hjerte- og karsykdom hos pasienter med hypertriglyseridemi ved studiestart.

Resultatene fra en post hoc-analyse fra CARE-studien (12) var annerledes enn resultatene fra 4S-studien. I denne studien førte pravastatin til en tydelig reduksjon i relativ risiko (32 %, p < 0,001) for kardiovasku-

lære hendelser hos pasienter med normale (< 1,7 mmol/l) triglyseridnivåer. Hos personer med en utgangstriglyseridverdi ≥ 1,7 mmol/l hadde imidlertid pravastatin ingen signifikant effekt på relativ risiko for koronare hendelser.

Det er verdt å merke seg at i WOSCOPS-studien (13) hadde personer med høye triglyseridverdier (> 1,7 mmol/l) større risikoreduksjon etter pravastatinbehandling (32 %) enn personer med høye LDL-kolesterolverdier (> 4,9 mmol/l) (27 %).

Tilstander med hypertriglyseridemi

Primærlidelsen må behandles først. Selv med Hb A_{1c} på sekstallet kan metformin være indisert ved hypertriglyseridemi. Videre må kostholdsendringer og økt fysisk aktivitet alltid introduseres ved dyslipidemier før ev. lipidsenkende medikamentell behandling vurderes. Overvekt i tillegg til diabetes type 2 vil tross forsøk på livsstilsendringer ofte være et kronisk problem. De europeiske retningslinjene for behandling av dyslipidemi gir ingen grenseverdi for når det er nødvendig å behandle hypertriglyseridemi (14).

Det er ennå ikke kjent hva som er nedre grense for hvor triglyserider ikke bidrar til hjerte- og karsykdom. Men en retrospektiv kohortstudie med 740 pasienter med angiografisk dokumentert koronarsykdom indikerer at selv fastende triglyserider > 1,1 mmol/l kan være assosiert med økt risiko for nye koronare hendelser (15). I de norske retningslinjene for behandling av hyperlipidemi, utgitt av Statens legemiddelverk, angis det at triglyseridnivå > 2 mmol/l og HDL-kolesterolnivå < 1,0 mmol/l gir økt risiko for kardiovaskulær sykdom og styrker behandlingsindikasjonen for dyslipidemiske pasienter (16).

Medikamentell behandling

Tabell 2 gir en oversikt over medikamenter som gir lavere kolesterol- og triglyseridnivå.

Statiner

Bruk av statiner er nå en vel etablert behandling for hyperkolesterolemi. I tillegg til effektene på LDL-reseptorene fører statinbehandling til redusert frigjøring av VLDL fra lever, lett redusert triglyseridnivå og lett økning i HDL-kolesterolnivå. Statiner er førstvalget ved økt serum-LDL-kolesterol.

Fibrater

Selv om de har vært brukt i over 30 år, er det først nå mekanismen bak de lipidmodulerende effektene begynner å bli klarlagt. Fibratene aktiverer peroksisomproliferatoraktiverende reseptorer (PPAR-alfa), og disse regulerer ekspresjonen av gener som blant annet kontrollerer lipidhomøostasen (17–19). Ved høyt utgangsnivå kan man oppnå reduksjoner på over 60 % i triglyseridnivå. LDL-kolesterolnivået påvirkes i mindre grad. Fibratene er vel tolerert, selv om transaminasestigning ikke er uvanlig. Leverenzymmer skal

kontrolleres etter behandlingsstart og deretter med 4–6 måneders intervaller.

Fibrater har i mange land lang tradisjon i behandlingen av hyperlipidemi. Ingen av fibratene markedsføres i Norge, og fibrater er derfor lite brukt her i landet. I Sverige selges det ca. 40 ganger så mange definerte døgndoser av fibrater per 1 000 per døgn som i Norge. For fenofibrat alene regner man med at det er utført behandling i over 29,6 millioner pasientår frem til utgangen av 2002.

Interesserte leger kan ved behov rekvirere fibrater ved å søke Statens legemiddelverk via apotek. Tabell 3 gir en oversikt over fibratene som brukes ved Lipidklinikken per i dag. Gemfibrozil skal ikke kombineres med NovoNorm (repaglinid) på grunn av økt risiko for alvorlig hypoglykemi (20). Kombinasjonen av statiner og fibrater kan brukes ved alvorlige kombinerte hyperlipidemier hvis pasienten har høy risiko for hjerte- og karsykdom. Man må være spesielt oppmerksom på interaksjonen mellom gemfibrozil og lovastatin og mellom simvastatin og atorvastatin (21). En slik kombinasjonsbehandling er en spesialistoppgave på grunn av den økte bivirkningsfaren.

Nikotinsyre

Nikotinsyre er spesielt effektivt til å gi økt HDL-kolesterolnivå og redusert triglyseridnivå samtidig som man får en bra reduksjon i total- og LDL-kolesterolnivå. Dette er et gammelt og velprøvd lipidsenkende medikament med relativ stor utbredelse i USA. Bruken begrenses i første rekke av dårlig etterlevelse fordi mange pasienter får bivirkning i form av rødming. En formulering med forsinket frigjøring i mage/tarm reduserer problemene med rødming noe. Nikotinsyre er nylig godkjent som legemiddel i Norge.

Fiskeoljer

Fiskeoljer inneholder lange omega-3-fettsyrer, som reduserer plasma-triglyseridnivået. De kan gis i kombinasjon med alle medikamenter. Foruten legemidlet Omacor finnes

flere triglyserid- og etylesterkonsentrater med omega-3-fettsyreinnhold fra 12% til 90% som kan brukes. Ved de ulike typene av hypertriglyseridemi kan man forvente en triglyseridreduksjon på 15–60% ved doser over 2 g daglig. I en stor italiensk studie fant man at ca. 1 g fiskeolje/dag reduserte dødeligheten etter hjerteinfarkt, særlig ved å redusere alvorlige ventrikulære arytmier (22).

Oppgitte interessekonflikter: Kjetil Retterstøl har mottatt reisestøtte og/eller foredragshonorar fra MSD, AstraZeneca og Novartis og honorar for redaksjonelt arbeid fra Pfizer.

Sofie Hexeberg: Ingen oppgitte interessekonflikter.

Vi takker Torgeir Stokke ved Først medisinske laboratorium og Oddvar Stokke ved klinisk kjemisk avdeling ved Rikshospitalet for opplysninger om målte triglyserider. Takk til Solveig Sakshaug ved Folkehelseinstituttet for opplysninger om salgstall på fibrater og til Leiv Ose ved Lipidklinikken for kommentarer til manuskriptet.

Litteratur

- Jeppesen J, Hein HO, Suadicani P et al. Triglyceride concentration and ischemic heart disease. An eight-year follow-up in the Copenhagen Male Study. *Circulation* 1998; 97: 1029–36.
- Toskes PP. Hyperlipemic pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am* 1990; 19: 783–91.
- Assmann G, Schulte H, Eckardstein A. Hypertriglyceridemia and elevated lipoprotein (a) are risk factors for major coronary events in middle-aged men. *Am J Cardiol* 1996; 77: 1179–84.
- Stampfer MJ, Krauss RM, Ma J et al. A prospective study of triglyceride level, low-density lipoprotein particle diameter, and risk of myocardial infarction. *JAMA* 1996; 276: 882–8.
- Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies. *J Cardiovasc Risk* 1996; 3: 213–9.
- Frick MH, Elo O, Haapa K et al. Helsinki Heart Study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. *N Engl J Med* 1987; 317: 1237–45.
- Manninen V, Olli EM, Heikki FM et al. Lipid alterations and decline in the incidence of coronary heart disease in the Helsinki Heart Study. *JAMA* 1988; 260: 641–51.
- Manninen V, Tenkanen L, Koskinen P et al. Joint effects of serum triglyceride and LDL cholesterol and HDL cholesterol concentrations on coronary heart disease risk in the Helsinki Heart Study. *Circulation* 1992; 85: 37–45.
- The BIP Study Group. Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease. The Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Study. *Circulation* 2000; 102: 21–7.
- Rubins HB, Robins SJ, Collins D et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. *N Engl J Med* 1999; 341: 410–8.
- Ballantyne CM, Olsson AG, Cook TJ et al for the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) Group. Influence of low high-density lipoprotein cholesterol and elevated triglyceride on coronary heart disease events and response to simvastatin therapy in 4S. *Circulation* 2001; 104: 3046–51.
- Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996; 335: 1001–9.
- Shepherd J, Cobbe SM, Ford I et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995; 333: 1301–7.
- Wood D, De Backer G, Faergeman O et al. Prevention of coronary heart disease in clinical practice: recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention. *Atherosclerosis* 1998; 140: 199–270.
- Miller M, Seidler A, Moalemi A et al. Normal triglyceride levels and coronary artery disease events: the Baltimore Coronary Observational Long-Term Study. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1252–7.
- Terapianbefaling fra Statens legemiddelverk. Behandling med lipidsenkende legemidler for å forebygge hjerte- og karsykdom. www.legemiddelverket.no/terapi/publisert/hyperlipidemi.htm (2003).
- Staels B, Dallongeville J, Auwerx J et al. Mechanism of action of fibrates on lipid and lipoprotein metabolism. *Circulation* 1998; 98: 2088–93.
- Fruchart J-C, Staels B, Duriez P. The role of fibric acids in atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep* 2001; 3: 83–92.
- Retterstøl K. Hypertriglyseridemi. Hjerte- og karsykdommer i praksis 2000; 4: 1–4.
- Statens legemiddelverk. Ny kontraindikasjon: NovoNorm skal ikke brukes sammen med gemfibrozil. www.legemiddelverket.no/bivirk/prepfok/NovoNorm.htm (28.5.2003).
- Statens legemiddelverk. Statiner: Nye retningslinjer for kontroll av pasienter. www.legemiddelverket.no/bivirk/prepfok/statiner.htm (5.6.2002).
- 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.