



NKT for FH

Nasjonal kompetansetjeneste for familiær hyperkolesterolemi

Veileder for utredning og behandling av familiær hyperkolesterolemi (FH) i primærhelsetjenesten



Oslo
universitetssykehus

Innholdsfortegnelse

Forord.....	2
Nøkkelinformasjon om FH (veilederen i korte trekk).....	3
Om familiær hyperkolesterolemi.....	4
Diagnostikk.....	6
Behandling av FH.....	8
Kontrollskjema for fastlegen.....	10
Barn med FH.....	11
Livsstilsråd for FH-pasienter.....	12

Forord

Inntil 25 000 nordmenn har familiær hyperkolesterolemi (FH), dette gjør tilstanden omtrent like vanlig som Diabetes type I. Kun en av fire er klar over sin diagnose, det betyr at mange får tidlig hjerte- og karsykdom forårsaket av en tilstand som enkelt kunne ha vært diagnostisert og behandlet¹.

Nasjonal kompetansetjeneste for familiær hyperkolesterolemi (NKT for FH) ble opprettet 1. september 2014 for å bedre kunnskap, diagnostikk og behandling av denne tilstanden i Norge. Du vil til enhver tid finne oppdatert informasjon om FH og behandling av FH på våre nettsider www.kolesterolbehandling.no (www.nktforfh.no).

Denne behandlingsveilederen er utarbeidet av kompetansetjenesten (Martin Prøven Bogsrud, Kirsten B. Holven, Dan Johansen og Linn Øyri) i samarbeid med referansegruppen (Anders Hovland, Elisabeth K. Vesterbekkmo, Christ Berge, Egil Hagen, Kjetil Retterstøl, Trond Leren, Leiv Ose og Gisle Langslet). En gruppe allmennleger har også lest gjennom og gitt tilbakemeldinger på heftet.



1. Krogh, H.W., et al., Eur Heart J, 2015.



NØKKELINFORMASJON OM FH

Familiær hyperkolesterolemi er en genetisk tilstand som gir høye kolesterolverdier fra fødsel

Ubehandlet starter aterosklerosen i barneårene og fører til død av hjerte- og karsykdom 15-20 år tidligere enn i normalbefolkningen

- Ved tidlig diagnose og behandling kan risikoøkningen reduserer betydelig

Hos voksne med FH kan kolesterolverdiene være bare moderat forhøyet

- Den usynlige forskjellen er at en person med FH har hatt den forhøyede kolesterolverdien fra de første leveår og dermed en stor total kolesterolbelastning

Gentest bør vurderes ved ubehandlet total kolesterol over

6 mmol/L hos personer under	20 år
7 mmol/L hos personer mellom	20-40 år
8 mmol/L hos personer over	40 år

Ved høyt kolesterol og/eller tidlig hjerte- og karsykdom i familien bør gentest vurderes også ved lavere verdier

Behandlingsmål

Kolesterolet må senkes til lavere enn «normalt» på grunn av den store belastningen fra fødsel.

FH uten øvrig risiko*:	LDL < 2,5 mmol/L
FH med øvrig risiko*:	LDL < 1,8 mmol/L
Barn med FH :	LDL < 3,5 mmol/L

*diabetes, hjertesykdom, behandlingsoppstart >40 år

Barn med FH

- 2 års alder: Kostholdsbehandling med vekt på redusert inntak av mettet fett.
- 6 års alder: Gentest (om ikke tatt før).
Henvisning til lipidklinikk for tilpasset kostholdsveiledning
- 8-10 års alder: Henvisning til lipidklinikk for å vurdere oppstart medikamentell behandling.

Fastlege

Har en sentral rolle i å diagnostisere pasienter som ikke er klar over sin genfeil før de får etablert hjerte- og karsykdom.

En gjennomsnittlig fastlegeliste har 3-6 pasienter med FH, kjenner du dine?

Pasienter med FH bør både henvises til en regional lipidklinikk og følges opp jevnlig av fastlege.

Viktige fastlegeoppgaver

- Gentest alle i familien
- Juster medikamentell behandling
- Kontroller blodprøver
- Kontroller aterosklerotiske manifestasjoner
- Motiver til god livsstil
- Kontroller øvrige risikofaktorer
- Henvis barna i tide

En vanlig blodprøve med usentrifugert EDTA blod og [rekvisisjonsskjema](#) sendes til:

**Enhet for hjertegenetikk OUS,
Postboks 4950 Nydalen
0424 Oslo**

Ved spørsmål om gentesting kan det tas kontakt på telefon **22118991 / 22118975**

Om familiær hyperkolesterolemi

Ved familiær hyperkolesterolemi (FH) fører en klart definert arvelig genfeil til forhøyet total- og LDL-kolesterolnivå fra de første leveår.

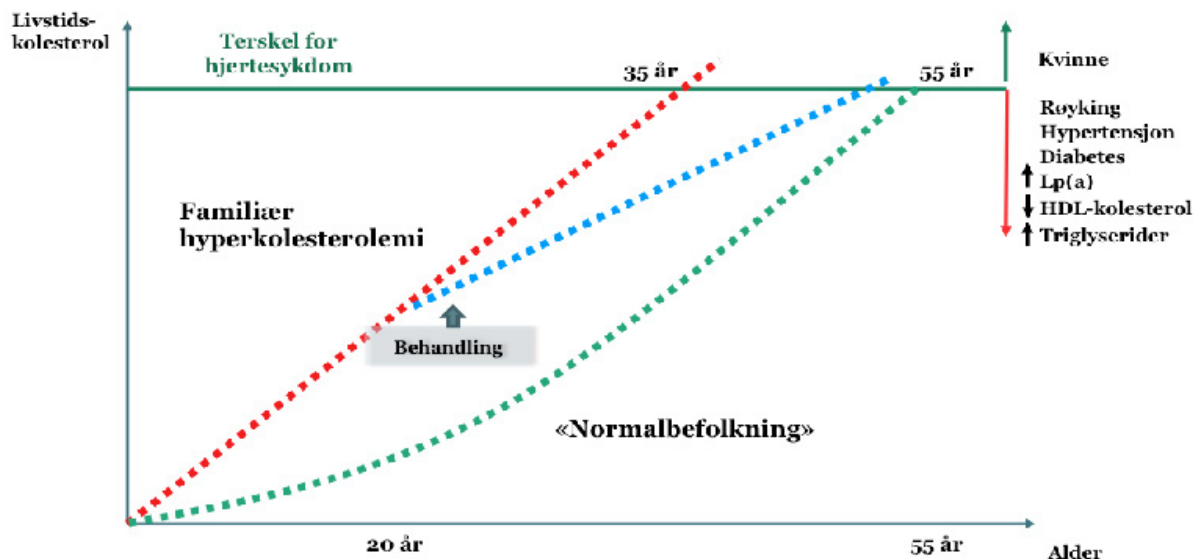
Pasienter med FH forveksles dessverre ofte med den større gruppen «kolesterolpasienter» som har livsstilsbetingede (erhvervede) hyperkolesterolemier, oppstått i voksen alder. Dette til tross for at hyperkolesterolemien har fulgt dem allerede fra de første leveår, med tilsvarende økt risiko-profil (figur 1). Vanlige risikoberegningstabeller (som NORRISK) underestimerer derfor risikoen hos FH pasienter og kan ikke brukes. En gentest for FH er en enkel og sikker måte å stadfeste diagnosen.

Mange tenker FH først ved totalkolesterol over 9-10 mmol/L, men FH forekommer også ved moderat (6-8 mmol/L) forhøyede kolesterolverdier. I voksen alder, kan det være stor overlapping i kolesterolnivå mellom dem som har FH og dem som ikke har det. Det er den totale kolesterolbelastningen allerede fra tidlig i livet som ligger til grunn for den forhøyede risikoen for hjerte- og karsykdom².

Hos voksne med FH kan kolesterolverdiene være bare moderat forhøyet.

Den usynlige forskjellen er at en person med FH-genfeilen har hatt høye verdier fra de første leveår.

Diagnosen kan enkelt og sikkert stadfestes med en gentest for FH.



Figur 1. Den totale kolesterolbelastningen hos pasienter med FH (rød stiplet linje) stiger brått fra de første leveår, og når gjennomsnittlig terskelverdi for hjertesykdom allerede ved 35-års alder, 20 år før normalbefolkning (grønn stiplet linje). Ved tidlig diagnose og behandling (blå stiplet linje) senkes kolesterolet slik at terskel for hjertesykdom ikke nås før normalbefolkningen. Terskelen for hjertesykdom er individuell og påvirkes også av øvrige risikofaktorer (rød og grønn vertikal pil). Figuren er oversatt fra Nordestgaard et. al. 2014 og brukes med tillatelse.

2. Nordestgaard, B.G., et al., Eur Heart J, 2013. 34(45): p. 3478-90a.

Patofysiologi og alvorlighetsgrad

FH skyldes en genfeil som fører til redusert opptak av LDL fra blodet til leveren. Med FH menes i denne veilederen egentlig *heterozygot* FH, det vil si at personen har arvet et defekt gen fra en av sine foreldre (og et normalt gen fra den andre foreldren), og har da ~50 % reduksjon i opptaket av LDL. Det er denne heterozygote formen som forekommer hos inntil 25 000 nordmenn.

Hos barn med FH, sammenlignet med friske barn, er det påvist større intima-media tykkelse (IMT) i halspulsårene allerede før 10-års alder³⁴. Norske registerstudier fra 2014 og 2015 viste at 90 % av FH-pasientene får hjerte- eller karsykdom i løpet av livet, samt signifikant høyere dødelighet av hjerte- og karsykdom, i gjennomsnitt 15 år tidligere enn normalbefolkningen for menn og 21 år for kvinner⁵⁶.

Statinbehandling av barn med FH forsinker progresjonen av IMT-fortykkelsen i halspulsårene⁷. Tidlig igangsatt kolesterolsenkende behandling kan redusere risikoen for hjerte- og karsykdom til et nivå sammenliknbart med normalbefolkningen⁸.

Ved ubehandlet FH starter ateroskleroseprosessen i barneårene og fører til død av hjerte- og karsykdom 15-20 år tidligere enn normalbefolkningen.

Tidlig diagnose og behandling kan redusere den økte risikoen betydelig.

Arvegang

FH arves ved autosomal dominant arvegang. Det betyr at det er tilstrekkelig å arve ett endret (defekt) gen fra den ene av sine foreldre for å ha tilstanden, og det er 50 % sannsynlighet for at genfeilen arves videre til barna (likt for begge kjønn).

På verdensbasis er det funnet over 1 700 ulike mutasjoner som hver for seg alle gir defekt opptaks-mekanisme, i Norge er over 220 mutasjoner kjent.

Dersom en arver FH fra begge foreldrene, altså homozygot FH, blir det inntil 100 % reduksjon i opptaksmekanismen for LDL. Dette fører til ekstreme kolesterolverdier og hjertesykdom fra barneårene. Kun 12 personer har den homozygote formen i Norge i dag.



3. Narverud, I., et al., Atherosclerosis, 2014. 235(2): p. 299-309

4. Kusters, D.M., et al., Circ Res, 2014. 114(2): p. 307-10.

5. Mundal, L., et al., J Am Heart Assoc, 2014. 3(6): p. e001236.

6. Krogh, H.W., et al., Eur Heart J, 2015.

7. Wiegman, A., et al., JAMA, 2004. 292(3): p. 331-7.

8. Versmissen, J., et al., BMJ, 2008. 337.

Diagnostikk

FH gir normalt ingen symptomer før hjerte- eller karsykdom oppstår. En bør mistenke FH ved høye kolesterolverdier, ved familiehistorikk med tidlig hjerte- og karsykdom, eller ved perifere lipidavleiringer. I Norge diagnostiseres FH ved gentest som tas fra en vanlig usentrifugert blodprøve i EDTA-glass.

Kolesterolverdier

Det kan være stor overlapping i kolesterolnivå mellom dem som har FH og dem som ikke har det. Det er den store totale kolesterolbelastning allerede fra tidlig i livet som ligger til grunn for den forhøyede risikoen for hjerte- og karsykdom.

Gentest bør vurderes ved ubehandlet totalkolesterol over

6 mmol/L hos personer under	20 år
7 mmol/L hos personer mellom	20-40 år
8 mmol/L hos personer over	40 år

Ved høyt kolesterol og/eller tidlig hjerte- og karsykdom i familien bør gentest vurderes også ved lavere verdier

Forbigående livsstilsendringer (for eksempel vektnedgang), pubertet eller interkurrent sykdom kan føre til lipidverdier innenfor «normalområdet» også hos personer med FH. Dette betyr at «normale» verdier ikke utelukker tilstanden. Dette er også årsaken til at alle førstegradsslektninger til en person med kjent FH bør gentestes for slektens mutasjon (uavhengig av kolesterolnivå).

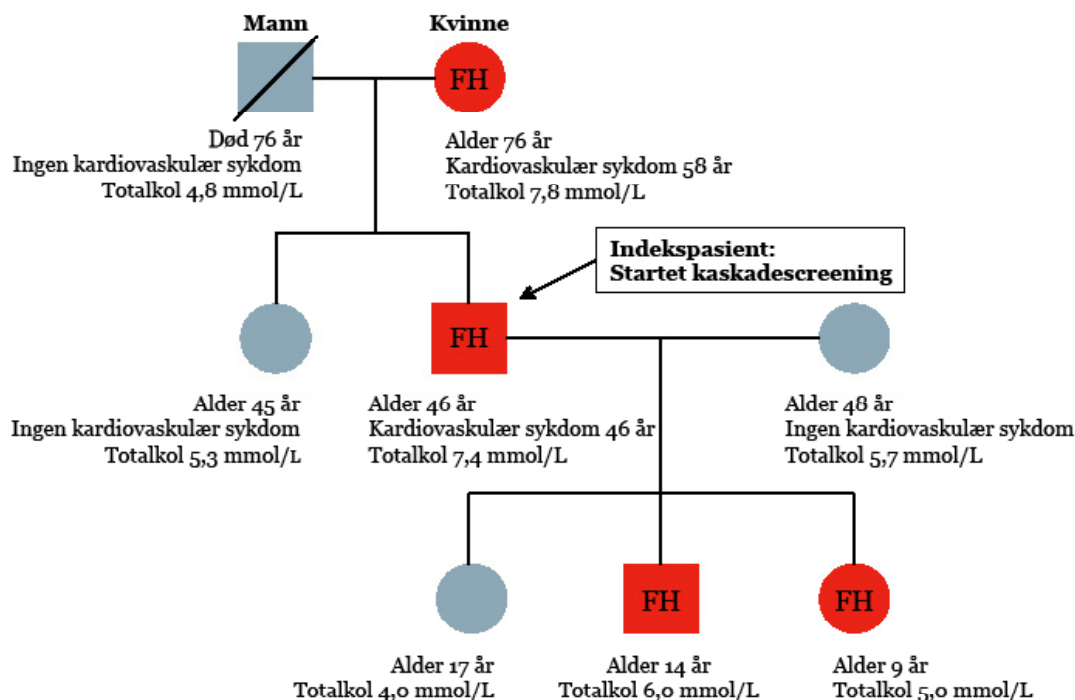
Perifere lipidavleiringer

Klassiske kolesterolavleiringer («perifere lipidavleiringer») finnes bare hos et mindretall av pasientene. Det kan være kolesterolavleiringer på sener (xantomer) hvor særlig akillessenenene kan bli fortykket, samt i huden rundt øynene (xantelasmer) eller i øyets hornhinne (arcus cornea). Dersom man finner kolesterolavleiringer kan det styrke mistanken om FH, men fravær av kolesterolavleiringer bør ikke vektlegges.

Familieanamnese

Det er viktig å kartlegge forekomst av tidlig hjerte- og karsykdom, særlig koronarsykdom hos familiemedlemmer. Siden FH arves til halvparten av familiemedlemmene (begge kjønn), kan det typisk være et mønster hvor halvparten har høyt kolesterol og den andre halvparten har normale verdier. Ved å tegne et enkelt slektstre kan en på en oversiktlig måte visualisere familiehistorien (fig. 2).

Selv om et slikt klassisk mønster forekommer, kan det likevel være vanskelig å få fram i konsultasjon med den enkelte pasient. Mange har ikke helt oversikt over kolesterolverdier til familiemedlemmer, tidlig koronarsykdom kan være skjult ved tidlig død av andre årsaker (for eksempel ulykke eller kreft) eller dersom familiemedlemmene har fått god kolesterolsenkende behandling. For barn er det vanlig at foreldrene er så unge at de ennå ikke har fått manifestasjoner av sitt høye kolesterol.



Figur 2. Tegning av slektstre i familier med FH.

Gentest

Udiagnostisert og ubehandlet FH kan få store konsekvenser for både den enkelte pasient og dens familiemedlemmer. Terskel for gentesting bør derfor være lav. Påvist mutasjon gir 100 % sikker diagnose og har stor betydning for etterlevelse av behandling, og for å diagnostisere andre familiemedlemmer ved å screene slektninger til den som er affisert (kaskadescreening).

En vanlig blodprøve med usentrifugert EDTA blod og [rekvisisjonsskjema](#) sendes til:

**Enhet for hjertegenetikk OUS,
Postboks 4950 Nydalen
0424 Oslo**

Ved spørsmål om gentesting kan det tas kontakt på telefon 22118991 / 22118975.

Rekvisisjonsskjema [lastes ned her](#), men er også tilgjengelig i Infodoc, System X og Winmed.



Behandling av FH

Pasienter med FH bør følges opp av både fastlege og spesialist. I tillegg til behandlingen hos fastlegen beskrevet her bør pasienten derfor også henvises til en regional lipidklinikk eller lipidspesialist for vurdering. Vurderingen hos spesialist bør inkludere genetisk veiledning, legetime, samt veiledning om kosthold og livsstil hos klinisk ernæringsfysiolog med spesialkompetanse på FH. Oversikt over lipidklinikker/spesialister og henvisningsadresser i hver helse-region finner du på nest siste side i denne veilederen og oppdatert på www.nktforfh.no.

Behandlingsmål

Hovedprinsippet er at kolesterolet må senkes til lavere enn «normalt» på grunn av den store kolesterolbelastningen tidligere i livet. I tillegg bør øvrige generelle risikofaktorer for hjerte- og karsykdom behandles.

FH uten øvrig risiko:	LDL under 2,5 mmol/L
FH med øvrig risiko («high-risk»):	LDL under 1,8 mmol/L
Barn med FH:	LDL under 3,5 mmol/L

Øvrig risiko er i EAS konsensus definert som tillegg av diabetes (både type I og II), eller påvist hjerte- og karsykdom, eller sen behandlingsoppstart (etter 40 års alder)⁹. Aldersgrensen for sen behandlingsstart er noe kunstig satt. Poenget er at jo større kolesterolbelastningen har vært tidligere i livet, dess høyere er risikoen. Således kan personer under 40 år med ekstra høye verdier også være i høyrisikogruppen. Annen tilleggsrisiko som for eksempel spesielt lav HDL, høy Lp(a), ekstra alvorlig familiehistorie og kroniske betennelsestilstander kan også føre til ønske om LDL under 1,8 mmol/L.



Røyking er vist å være ekstra farlig for pasienter med FH. En norsk studie viste nylig at den største forskjellen blant FH pasienter som døde i ung alder (snitt 50 år) sammenlignet med FH pasienter som døde i eldre alder (snitt 71 år) var røyking. Av de som døde unge røykte hele 55 %, sammenlignet med kun 10 % røykere blant de som døde eldre.

Røyking mangedobler den allerede høye risikoen man ser hos FH pasienter

9. Nordestgaard, B.G., et al., Eur Heart J, 2013. 34(45): p. 3478-90a.

Medikamentell behandling

Statiner: Kolesterolsenkende behandling med statiner er veldokumentert, og er hovedmedikamentet for kolesterolsenkende behandling. FH pasienter må som regel ha de mest effektive statinene i høyeste doser (atorvastatin 80 mg eller rosuvastatin 40 mg). FH diagnosen gir rett til blåreseptrefusjon for alle statinene (også rosuvastatin) i både primær og sekundærprofylakse.

Ezetimib: For å nå behandlingsmål må pasienter med FH som regel ha tilleggsbehandling med kolesterolabsorpsjonshemmeren ezetimib (Ezetrol). Ezetrol ble nylig det første ikke-statin medikamentet med dokumentert effekt på harde endepunkter¹⁰. Det finnes kombinasjonstabletter med statin og ezetimib (Atozet og Inegy).

PCSK9 hemmere: De nye PCSK9 hemmerene er aktuell tilleggsbehandling for FH pasienter med særlig høy risiko, og som ikke når behandlingsmål med maksimal tolererbar dose statin og ezetimib. Det foreligger ennå ikke data på harde endepunkter for disse medikamentene, og det må søkes individuell refusjon fra en regional lipidklinikk, eller av spesialist i indremedisin eller pediatri.

Gallesyrebindere: Annen aktuell tilleggsbehandling i spesialisthelsetjenesten er gallesyrebindere (Cholestagel, Lestid, eller Questran). Disse medikamentene er ikke så effektive og heller ikke så godt dokumentert på harde endepunkter og de kan ha en del gastrointestinale bivirkninger.

Oppsummering medikamentell behandling av FH pasienter

Statiner: Hovedmedikament ved FH, blåreseptrefusjon for samtlige. Normalt nødvendig med de mest effektive statinene (atorvastatin eller rosuvastatin)

Ezetimib: Tilleggsmedikament med blåreseptrefusjon

PCSK9 hemmer: Tilleggsbehandling i spesialisthelsetjenesten (individuell refusjon)

Gallesyrebindere: Tilleggsbehandling i spesialisthelsetjenesten



10. Cannon, C.P., et al., New England Journal of Medicine, 2015. 372(25): p. 2387-2397

Kontrollskjema for fastlegen

Diagnostiser alle med FH i familien

Det er viktig at alle i familien gentestes for slektens mutasjon (uavhengig av kolesterolnivå). Det er restriksjoner på oppsøkende genetisk virksomhet i Norge. Kaskadescreening i familier baserer seg på at pasienten som har fått påvist FH selv informerer sine slektninger. Spør derfor alltid om pasienten har husket å informere alle sine slektninger.

Juster medikamentell behandling

Oppjuster medikamentell behandling til behandlingsmål er nådd (maksimal tolererbar dose statin og eventuelt tillegg av ezetimib). Re-henvis til lipidklinikk dersom behandlingsmål etter opptitrering av doser ikke er nådd.

Kontroller kolesterolverdier, muskel- og leverenzymmer

- 1-2 måneder etter oppstart eller doseendring
- 1 gang årlig ved stabil behandling
- Asymptomatisk forhøyede leverenzymmer (under 3 x øvre referanseområde) kan sees forbigående de første måneder av statinbehandling. Statin kan kontinuieres og prøvene kontrolleres innen 2-3 måneder ($<1,5 \times \text{ref.}$) eller innen 2-3 uker ($1,5 - 3 \times \text{ref.}$). Hvis vedvarende forhøyet rekvireres en ultralyd av leveren for å utelukke annen patologi som årsak. Moderat forhøyede leverenzymmer, under 2 x referanseverdien, på statinbehandling kan aksepteres dersom annen leverpatologi er utelukket.
- Forhøyet CK ($< 5 \times \text{øvre referanseområdet}$), og med ingen til moderate symptomer, kontrolleres innen ca 1 uke. Vedvarende forhøyede verdier bør utredes av spesialist.
- Siden trening og alkoholbruk kan påvirke kontrollprøvene (og sannsynligvis er de vanligste årsakene til avvikende prøvesvar), bør man be pasienten unngå dette de siste 2-3 dager før prøvetaking.

Kontroller årlig aterosklerotiske manifestasjoner

Ta minst en gang i året anamnese på koronarsuspekterte symptomer, stetoskopi over halskar og hjerte, og viderehenvis ved eventuelle funn. Det er viktig å være klar over den høye risikoen. Symptomer som ikke er alarmerende i normalbefolkning, for eksempel lett uspesifikk funksjonsdyspnoe hos en ung person, bør hos en FH pasient føre til raskere henvisning til kardiologisk vurdering*.

Motiver til god livsstil

Motiver og repeter råd om kosthold og livsstil. Kompetansetjenesten har i samarbeid med Lipidklinikken i Oslo laget et kosthefte for pasienter som kan bestilles i trykket versjon, eller leses elektronisk på www.nktforfh.no

Kontroller øvrige risikofaktorer (røyking, hypertensjon, diabetes etc.)

**Forebyggende screening (med for eksempel ekko cor, belastnings-EKG eller coronar CT angiografi) er foreløpig ikke anbefalt for FH pasienter som ikke har symptomer eller funn.*

Barn med FH

Før 2-års alder kan FH barn følge normale kostanbefalinger.

Fra ca. 2-års alder startes kostholdsbehandling med hovedvekt på redusert inntak av mettet fett. Dette løser seg ofte ved at i familier med FH følges ofte det sunne FH kostholdet av alle uavhengig av diagnosen.

Fra skolealder (ca. 6 år) bør barnet henvises til en lipidklinikk for alderstilpasset informasjon og kostholdsveiledning.

Gentest for FH kan tas i navlestrengsblod dersom det er kjent FH i familien, men det er relativt få barn som diagnostiseres så tidlig. Blodprøve til gentest bør ellers tas ved 6 års alder dersom det ikke er tatt før. Medikamentell oppstart hos barn gjøres fra 8-12 års alder for begge kjønn.

Tidligere var man tilbakeholden med statinoppstart før puberteten. Statinstudier hos barn har ikke vist noen negativ påvirkning av pubertetsutvikling og tidlig innsatt behandling antas å ha betydning for senere ateroskloseutvikling. Ekstra kolesterolbelastning hos kvinner med FH i forbindelse med seponering av medikamenter for graviditetsforsøk, graviditet og amming taler også for tidligere behandlingsstart.

Henvisningsadresser

Helse Sør-Øst

Lipidklinikken OUS HF
Oslo universitetssykehus HF, Rikshospitalet
Lipidklinikken/Henvisning
Postboks 4950 Nydalen
0424 Oslo

Telefon: 23 07 56 00
lipidklinikken@oslo-universitetssykehus.no

Helse Vest

Haukeland Universitetssykehus
Preventiv seksjon
v/Hjerteavdelingen
Haukeland Universitetssykehus
5021 Bergen

Helse Midt-Norge

St. Olavs Hospital HF
Klinikk for hjertemedisin, Lipidpoliklinikk
Postboks 3250 Sluppen
7006 Trondheim

Helse Nord Norge

Lipidklinikk v/ NLSH Bodø
8092 Bodø

Enhet for hjertegenetikk

Enhet for hjertegenetikk OUS,
Postboks 4950 Nydalen
0424 Oslo

Livsstilsråd for FH pasienter

Et hjertevennlig kosthold, balanse mellom energiinntak og forbruk, ikke røyking og regelmessig fysisk aktivitet er viktig.

Et hjertevennlig kosthold med mindre mettet fett og økt inntak av flerumettet fett kan redusere kolesterol i blodet med opptil 30 %¹¹. Det er godt dokumentert at man ved å erstatte mettet fett med flerumettet fett i kosten kan redusere forekomst av hjerte- og karsykdom^{12,13}. En 10 % reduksjon i kolesterol nivå er vist å være assosiert med ca 25 % reduksjon i risiko for hjertesykdom¹⁴.

Pasienter med FH bør i tillegg til reduksjon i inntak av mettet fett også unngå kolesterolrike matvarer. Kostholdskolesterol øker LDL-kolesterolet i ulik grad hos ulike personer. Siden kolesterolrike matvarer ofte også inneholder mye mettet fett, vil en reduksjon i inntak av matvarer med mye fett også redusere kolesterolinntaket.

Fiberrike råvarer inneholder lite mettet fett, er uten kolesterol og er en god kilde til vitaminer og mineraler. Et høyt inntak av kostfiber er gunstig fordi det hemmer opptaket av kolesterol i tarmen, samt forbedrer tarmfunksjon og blodsukker. For personer med høyt kolesterol anbefales det å innta minst 25-35 g kostfiber daglig.

Enkle livsstilsråd for FH pasienter*

Reduser inntaket av mettet fett:

- Velg magre melkeprodukter og ostetyper
- Velg magre kjøttyper og unngå stort inntak av bearbejdede kjøttprodukter

Velg kilder til umettet fett

- Spis fisk til middag og pålegg
- Bruk planteoljer og oljebaserte produkter
- Inkluder nøtter og frø i kostholdet ditt

Unngå kolesterolrike matvare

- Begrens inntaket av eggeplommer, lever, blodmat, og rogn

Spis rikelig med fiberrike matvarer, frukt og grønnsaker daglig

- Velg full kornsirkel på brød
- Spis minst 3 porsjoner grønnsaker og 2 porsjoner frukt hver dag
- Inkluder belgvekster (erter, bønner og linser) i kostholdet ditt

Vær fysisk aktiv og unngå overvekt

- Det anbefales minst 150 minutter moderat aktivitet i løpet av en uke
- Alle aktiviteter og treningsformer med varighet over 10 minutter teller

Røykeslutt

- Røyking mangedobler den allerede høye risikoen for hjertesykdom hos FH-pasienter

*Fullstendige råd finner du i heftet «Kostholdsråd ved høye blodlipider» som kan hentes fra www.nktforfh.no

11. Jenkins, D.J., et al., JAMA, 2003. 290(4): p. 502-10.

12. Hooper, L., et al., Cochrane Database Syst Rev, 2000(2): p. CD002137.

13. Mozaffarian, D., R. Micha, and S. Wallace, PLoS Med, 2010. 7(3): p. e1000252

14. Law, M.R., et al., BMJ, 1994. 308(6925): p. 363-6.