



Kapittel 22

Epidemiologisk kardiologi

Ingvar Hjermann og Dag S. Thelle

«... standardiserte prosedyrer for alle undersøkelser – med detaljerte protokoller for metodikk og med nitid registrering og oppbevaring av resultater ...»

(Kjell Bjartveit)

Hjerte- og karsykdommer kan forebygges!

I 1960 satte regjeringen ned en komité som skulle utrede sammenhengen mellom fettforbruket i kosten og hjerte- og karsykdommer. Komiteen ble ledet av professor Ragnar Nicolaysen og avleverte sin: *Betenkning om forholdet mellom fett og hjerte-kar-sykdommer* i 1963. Andre medlemmer var Anton Jervell, P.A. Owren og Peter F. Hjort.

I innstillingen pekte man bl.a. på den dramatiske økningen av iskemisk hjertesykdom som man spesielt så i Oslo-området, med en femdobling i sykdomshyppighet fra 1947 til 1960 hos menn i alderen 40–59 år. Samtidig påviste man en økning hos kvinner i alderen 60–69 år. Grunnlaget for denne konklusjonen fant man i Knut Westlunds arbeider om hjerteinfarkt blant middelaldrende menn i Oslo 1956–57, som ble publisert i løpet av 1960-årene (1, 2, 3)(K-3). Komiteen er tydelig i sin angivelse av årsaksforholdene og understreker betydningen av alder, blodtrykk, sigarettkonsum og stress, men legger hovedvekten på blodets kolesterolinnhold og sammenhengen med fettinntaket i kosten.

Komiteen la stor vekt på nasjonal statistikk og norsk epidemiologisk forskning når den trakk sine konklusjoner, men vurderte også to andre rapporter som ble publisert på begynnelsen av 1960-tallet, fra henholdsvis American Heart Association og World Health Organisation. Den siste var preget av negativisme og usikkerhet, mens den amerikanske går inn for at særlig eksponerte personer bør ta dietetiske forholdsregler.

Nicolaysenkomiteen går lenger og konkluderer dristig med at det er et tilstrekkelig grunnlag for å tilrå en reduksjon av fett i vårt nasjonale kosthold. Man foreslo at energiinntaket fra fett ikke skulle overstige 30 prosent, noe som tilsvarte nivået i land med lav dødelighet av iskemisk hjertesykdom. I tillegg rådet man til at flerumettede fettsyrer burde utgjøre ca. 10 prosent av kostens totale fettinnhold. Til slutt anbefalte komiteen at man måtte foreta regelmessige registreringer av befolkningens ernæring, samt sykkelighet og dødelighet av hjerte- og karsykdommer.

Det epidemiologiske grunnlaget

Nicolaysenkomiteens innstilling må også sees i lys av Müllers og Harbitz' påvisning av sammenhengen mellom familiært betinget forhøyet blodkolesterol, fettknuter i underhuden (xantomatose) og angina pectoris (4). Dette brakte blodkolesterolet for alvor inn i diskusjonen om årsaksmekanismene ved koronarsykdommen. I tillegg hadde Knut Westlund registrert årlig antall innlagte menn og kvinner med diagnosen hjerteinfarkt på Ullevål, Aker og Lovisenberg sykehus i perioden 1935–49, til sammen 905 menn og 708 kvinner. Dette var et virkelig pionerarbeid. Fra noen få tilfeller om året (13 menn og 11 kvinner i alle aldre i 1935) kom det en betydelig økning fram mot krigsutbruddet i 1940 og deretter, fra ca. 1941, en tydelig nedgang i antallet fram mot slutten av krigen i 1945 (K-3). Deretter så man en eksplosiv økning fram til siste registreringsår i 1949 med 170 menn og 113 kvinner. Både oppgangen fra 1935 til 1940 og nedgangen mot 1945 var tydeligst i alderen 40–50 år og hos menn. For menn var det snakk om en 4–6-dobling av antall hjerteinfarkter i 1940 sammenlignet med 1935, og antallet var nesten like lavt igjen i 1945. De samme trendene gikk igjen i dødelighetsregistreringen fra Statistisk sentralbyrå. Etter krigen kom det en eksplosiv økning i dødeligheten av hjerteinfarkt med en avflatning av dødelighetskurven fra siste halvpart av 1960-årene, og en senere betydelig nedgang fra begynnelsen av 1970-årene, en nedgang som har vart helt fram til våre dager (K-3).

Denne første norske epidemiologiske forskningen faller i tid sammen med oppstarten av en befolkningsundersøkelse i en mindre by, Framingham i Massachusetts. I 1948 begynte man å undersøke hele befolkningen med tanke på å etablere en longitudinell studie for å identifisere hva man kalte konstitusjonelle og miljøbetingede egenskaper som kunne påvirke utviklingen av hjerte- og karsykdommer hos menn og kvinner. I 1952 hadde man etablert den første kohorten på 5209 individer, og senere har man fulgt opp med nye undersøkelser hvert annet år. Hovedargumentet for å gjenta undersøkelsene og å etablere nye kohorter har vært at vår kunnskap om årsaksfaktorene alltid er ufullstendig og gir upresise risikoestimer, og at sykdomsmønsteret stadig endrer seg. Den påfallende variasjonen i sykkelighet og dødelighet mellom ulike befolkningsgrupper og over tid viser behovet for nasjonal og regional forskning, samtidig som variasjonen gir mulighet til å identifisere nye årsakssammenhenger.

Denne internasjonale utviklingen og den dramatiske utviklingen i Norge før, under og rett etter den annen verdenskrig la til sammen grunnlaget for den fremtidige epidemiologiske forskningen i landet.

Hva er så forklaringen på disse tidstrendene, og spesielt på det som våre kolleger i utlandet kaller «The Norwegian World War II Experiment»? Et «eksperiment» som

for øvrig har sin parallell i flere andre land, som under hungersnøden i Berlin under den første verdenskrig (da falt diabetesinsidensen) og i Nederland under den annen verdenskrig. Men det må alltid huskes at i alle disse befolkningene var det samtidig en betydelig økning i dødelighet av infeksjonssykdommer, spesielt i yngre aldersgrupper.

Det er nå ordet «livsstil» begynner å dukke opp som en mulig og sannsynlig forklaring. Under den annen verdenskrig var man fysisk aktiv, kroppsvekten gikk ned, man røkte mindre, og fremfor alt var kostholdet mindre kaloririkt, med mindre sukker og fett, og sannsynligvis brukte vi mer fisk. Samtidig med nedgangen i hjerte- og kardødelighet gikk antallet nye tilfeller av diabetes type 2 kraftig ned, allerede fra 1941.

Et annet interessant fenomen var at på Ullevål sykehus' kirurgiske avdelinger ble antallet postoperative tromboemboliske komplikasjoner betydelig redusert i krigsårene. I ettertid, med den kunnskap vi nå har, vet vi at en slankere, mer fysisk aktiv og mindre røkende befolkning har en mer effektiv fibrinolyse (evne til å løse opp egne blodpropper).

Mekanismer og årsaker

Fra slutten av det nittende århundre var det tre ulike teorier som dominerte diskusjonen om hvilke mekanismer som lå bak åreforkalkningen og hjerte- og karsykdommer: avleirings- eller inkrustasjonsteorien som ble utviklet av von Rokitansky, og som la vekt på trombose og blodplatenes rolle, irritasjonsteorien fra Virchows skole, som la vekt på den kroniske inflammatoriske reaksjonen (en teori som i høyeste grad er aktualisert i dag), og lipidinfiltrasjonsteorien, basert bl.a. på Anitschkov og Chalatovs eksperimenter med kaniner på begynnelsen av 1900-tallet (K-16, 24).

Lipidteorien fikk støtte i Berge og Nicolaysens analyser av serumkolesterol hos nesten 7000 menn (40–69 år) fra 20 bedriftslegepraksiser fra 1958 til 1960, fulgt opp med tanke på koronare hendelser etter tre år av Knut Westlund (3). De fant at insidensen av både angina pectoris og hjerteinfarkt økte sterkt med økende serumkolesterol, noe som Westlund kunne bekrefte i en senere oppfølging over ti år av aldersgruppen 40–49. Han fant en økning i risiko fra 2,3 % til 37,4 % når utgangskolesterol økte fra 4,4 til 8,9 mmol/l. Serumkolesterol hadde ikke så stor betydning for cerebrovaskulære hendelser, her betydde blodtrykket mer. Høyt blodtrykk var også assosiert med risiko for hjerteinfarkt, men gradienten var ikke så uttalt som for serumkolesterol. Økende kroppsvekt var assosiert med økende risiko for diabetes. Dette materialet ble verdenskjent, både på grunn av sin størrelse, det var større enn Framinghammaterialet, og for den nitide og nøyaktige gjennomføringen.

Carl Müller innledet en epoke med økende interesse for forebyggende kardiologi på Ullevål sykehus' medisinske avdelinger. Anton Jervell og Paul Leren fulgte etter, den første med bl.a. påvisningen av de store kolesterolforskjellene mellom Oslo og Gudbrandsdalen, mens Leren sammen med Westlund la grunnlaget for den senere Osloundersøkelsen av hjerte- og karsykdommer. «Ullevålskolen» ble først og fremst assosiert med kolesterol og aterosklerose, og det utspant seg her en mangeårig diskusjon med kolleger på Rikshospitalet om hva som betydde mest for koronarokklusjonen, trombose eller aterosklerose (K-16). Man hadde nok respekt for den andre par-

tens synspunkter, men det var ikke helt fritt for at det kunne falle morsomme bemerkninger under formiddagsmaten om «motparten» på det andre sykehuset i disse årene. I Bergen fulgte man en tredje retning med hovedvekt på blodtrykkets fordeling og betydning, under ledelse av Sigurd Humerfelt og senere Per Lund-Johansen. Humerfelt var medansvarlig for en av verdens største blodtrykksepidemiologiske studier (K-17).

At det dannet seg slike «leirer» i medisinsk forskning var nok vanligere den gang enn nå, da kommunikasjonen er blitt så mye tettere, både med hverandre og med utlandet. Men en slik tilsynelatende antagonisme har sikkert også virket stimulerende på fremdriften i forskningen, og når en ser tilbake, er det interessant å merke seg at alle fikk rett (K-16, K-24)!

Innenfor tromboseforskningen var blodplatene sentrale, den gang som nå. En «episode» fra dette forskningsfeltet må kort omtales fordi den opptok de fleste av oss nokså sterkt. I 1964 hadde Owren, Hellem og Ødegaard fra Rikshospitalet rapportert at fettsyren linolensyre kunne redusere plateadhesiviteten. Man tenkte seg den muligheten at linolensyre kunne motvirke trombose via sin effekt på platene og dermed redusere risikoen for koronarsykdom. På Ullevål satte man i gang med et kontrollert dobbeltblindforsøk for å teste effekten på et postinfarktmateriale. Kort etter startet «linolensyreforsøket», hvor mer enn 13 000 menn i alderen 50–59 år ble randomisert til to grupper; den ene fikk linolensyre, den andre solsikkeolje. Forsøket ble startet i mars 1965, men allerede i september ble det klart at selve grunnlaget for studien, nemlig linolensyrens effekt på platene, var en feilobservasjon. Etter hvert ble det også klart at ingen klinisk effekt kunne påvises i Ullevålforsøket. Likevel fortsatte man det primærprofylaktiske oljeforsøket, som også falt negativt ut. Det hele var en nokså lei episode, men også den hører med når historien skal skrives (K-16, K-24).

En større epidemiologisk undersøkelse på Rikshospitalet som startet i 70-årene etter initiativ fra Ole Storstein og under ledelse av Jan Erikssen, var et pionerarbeid. Friske menn ansatt i flere store bedrifter ble invitert til en grundig kartlegging av risikofaktorer, arbeids-EKG og arbeidskapasitetsmåling og, hos noen med positivt arbeids-EKG, koronar angiografi. Det siste ble oppfattet som ganske dristig hos klinisk ellers friske personer, men forløp i Ivar Enges kyndige hender helt komplikasjonsfritt. For første gang fikk vi valide data om verdien av et positivt arbeids-EKG hos individer uten kjent hjertesykdom. Langtidsoppfølgingen av dette materialet har dessuten vist hvilken stor betydning fysisk kapasitet og blodtrykkets nivå under belastnings-EKG har for fremtidig hjertehelse, og at effektene kan sees etter flere tiår.

I 1970-årene: tid for oppstart av de store hjerte- og karundersøkelsene

Allerede i 1950–51 startet den store Bergensundersøkelsen av høyt blodtrykk, ledet av miljøet på Haukeland sykehus. Utnyttelse av skjermbildeundersøkelser til å innhente epidemiologiske data om hjerte- og karsykdom ble der etablert. Bergensundersøkelsen var innledningen til utviklingen av et fruktbart forskningsmiljø konsentrert om hypertensjon, med stor betydning for preventiv kardiologi i Norge og internasjonalt (K-17).

Bergensundersøkelsen ble fulgt av en rekke populasjonsbaserte kohortstudier som etter hvert skulle dekke hele landet. Først kom Osloundersøkelsen i 1972, og i etterkant av denne ble det startet flere tilsvarende befolkningsundersøkelser der den viktigste hensikten var kartlegging av risikofaktornivåene, samtidig som de la grunnlaget for epidemiologisk fremtidig forskning og en viss forebyggende virksomhet. De fleste av undersøkelsene ble utført i regi av Statens helseundersøkelser (SHUS), tidligere Statens skjermbildefotografering (SSF), og omfattet i tiden 1974 til 2001 over 400 000 undersøkelser av enkeltindivider (5). Dette dannet grunnlaget for ekstensive epidemiologiske studier over hele landet, som ligger på et nivå som savner sidestykke i resten av verden. I dag er det fire større epidemiologiske sentre i tillegg til Nasjonalt folkehelseinstitutt, som baserer sitt arbeid på disse studiene. Det er den opprinnelige Tromsøundersøkelsen fra 1974 med påfølgende ytterligere fire kohortstudier, Helseundersøkelsen i Nord-Trøndelag (HUNT), Hordalandsundersøkelsen (HUSK) og Helseundersøkelsen i by og regioner i Oslo (HUBRO). Undersøkelsene har ulik profil der Tromsø domineres av risikofaktorer, HUNT legger mye vekt på diabetes, HUSK tar seg spesielt av B-vitaminer og homocystein (K-24), mens HUBRO er særlig rettet mot sosiale ulikheter. Samtidig som undersøkelsene har ulik profil, er de lagt opp etter samme mønster og danner dermed grunnlaget for verdens største standardiserte kohortstudie (CONOR).

Utgangspunktet for Osloundersøkelsen var først og fremst miljøet omkring medisinsk avd. VIII på Ullevål sykehus, beskrevet ovenfor. Paul Leren gjennomførte en randomisert studie på over 400 postinfarktpasienter hvor behandlingsgruppen fikk kolesterolsenkende kost og kontrollgruppen vanlig kost. Resultatene tydet på at kostjusteringer med høyt innhold av flerumettet fett beskyttet mot residivinfarkter.

I 1972–73 fikk alle menn i alderen 40–49 år og et 7 % utvalg av menn i alderen 20–39 år i Oslo innkallelse til undersøkelse av koronare risikofaktorer: familieanamnese, nivå av fysisk aktivitet, stressnivå, røyking, koronarsuspekterte brystmerter, totalkolesterol, triglyserider og blodsukker. Bare 15 % viste seg å ha det som man den gang oppfattet som optimal kolesterolverdi, nemlig under 4,8 mmol/l. Total kolesterol økte fra 4,8 mmol/l ved 20 års alder og opp til 6,4 mmol/l hos 45–49-åringene. 56 % var daglige røykere. Kolesterol og blodtrykk viste seg å være sterkt interkorrelert, likeså korrelerte blodtrykket til vekt, triglyserider og glukose.

Langtidsoppfølgingen viste at kolesterol var den sterkeste prediktor for koronar sykdom, blodtrykk var det for cerebral sykdom. Relativ risiko for dem som var sedate i fritiden, sammenlignet med de aktive, var 3 : 1. Lavt sosioøkonomisk nivå viste seg å være en meget potent risikofaktor generelt og for koronarsykdom. Bare ca. 50 % av dødelighetsforskjellen mellom de sosioøkonomiske gruppene kunne imidlertid forklares av risikofaktorforskjellen.

De to randomiserte intervensjonsstudiene i Osloundersøkelsen tok sikte på å undersøke potensialet i primær profylakse, men fikk helt forskjellig utfall.

Røyke-/diettforsøket, ledet av Ingvar Hjermann, angrep disse to faktorene, slik at behandlingsgruppen fikk kostråd om reduksjon av mettet fett, noe økning i flerumettet fett, og økning i fisk og grønnsaker og råd om røykeslutt (6). Dessuten fikk overvektige råd om vektreduksjon. Kontrollgruppen fikk ingen råd. Utgangskolesterol var 6,9 til 9,0 mmol/l, og 80 % var røykere. Alle ble fulgt i minst fem år. Ned-

gangen i totalkolesterol i behandlingsgruppen ble knapt 1 mmol (13 %), sammenlignet med kontrollgruppen, som gikk ned 3 %, med andre ord en nettogevinst på 10 % bare med kostendringer. Total røykeslutt ble oppnådd hos 26 % i behandlingsgruppen, mot 17 % hos kontroller og behandlingsgruppen fikk en nedgang i vekt på vel 2,5 kg og triglyserider på ca. 25 %.

Resultatene viste en 47 % reduksjon av hjerteinfarkt/plutselig hjertedød i behandlingsgruppen sammenlignet med kontrollgruppen (n = 19 vs 36, p = 0,02). Dette var oppnådd ved å snakke med disse friske mennene to ganger i året om kost og røykeslutt. Forsøket vakte oppsikt fordi det var det første primærprofylaktiske forsøket som hadde vist overbevisende effekt uten å bruke farmakologiske midler (6). Senere oppfølging av de to gruppene viste at dødelighetskurvene for koronarsykdom fortsatte å sprike i hvert fall i 15 år, hele tiden med en ca. 50 % lavere dødelighet i behandlingsgruppen, til tross for at intervensjonen varte bare i fem år, og til tross for at kontrollgruppen også fikk kostråd etter at femårsperioden var over.

Hypertoniforsøket ble ledet av Anders Helgeland. I dette ble 785 menn i alderen 40–59 år med mild hypertensjon, randomisert til behandling med hydroklorotiazid 50 mg daglig alene eller i kombinasjon med betablokkeren propranolol. Forskjellen mellom gruppene ble 17 og 10 mm i gjennomsnitt i systolisk/diastolisk blodtrykk.

Resultatene viste signifikant effekt på hjerneslag (n = 0 vs. 10), mens forskjellen i koronare hendelser viste heller motsatt tendens (n = 20 vs. 13, n.s.). Dette siste var skuffende, og diskusjonen som fulgte om årsaken til den manglende effekten på koronarsykdom, var nokså intens. Senere har også andre hypertoniforsøk vist betydelig svakere effekt på koronarsykdom enn på hjerneslag, særlig der hvor tiazid/betablokker-behandling har vært benyttet. Effekten synes å være noe bedre med moderne blodtrykksmedikamenter i den senere tid. En rimelig konklusjon er at i forhold til koronarsykdom er det neppe likegyldig på hvilken måte blodtrykket blir senket. Effekten på hjerneslag synes først og fremst å være et spørsmål om trykkreduksjon (K-17).

Metabolsk syndrom: dagens og fremtidens store problem?

Dette syndromet kan defineres som en kombinasjon av overvekt, høye lipidverdier i blodet, høyt blodtrykk og insulinresistens. Det er overflodssamfunnets og MacDonaldd-kulturens største trussel. I Norge var man tidlig ute med å peke på det «nye» risikosyndromet. Tromsøgruppen pekte på lav HDL-kolesterol som en viktig risikofaktor. Osloundersøkelsen arbeidet med insulinresistenssyndromet fra slutten av 70-årene og har vist hvordan de forskjellige komponentene i syndromet kan påvirkes i gunstig retning av fysisk aktivitet og vektnedgang. Man ser hvordan dette syndromet vil øke i befolkningen etter hvert som befolkningens kroppsvekt fortsetter å øke og nivået av fysisk aktivitet synker. Den observerte økningen i diabetes type 2 fra år til år og registrering av risikofaktorer landet rundt foretatt av SHUS i mange år tyder på at vi beveger oss mot tider da ikke bare diabetes øker, men da den «prediabetiske» tilstand metabolsk syndrom forekommer i større og større antall. Det vil ikke overraske om det er gruppen med dette sammensatte syndromet og ikke individer med enkeltstående risikofaktorer som etter hvert vil dominere vår infarktpopulasjon.

Forebyggelse av denne typen risiko er først og fremst et spørsmål om livsstilsendringer, mer enn medikamentell forebyggelse.

Som beskrevet ovenfor har det vært en betydelig nedgang i hjerteinfarktdødelighet siden midten av 70-årene. Det gjelder først og fremst gruppen under 60 år, hvor nedgangen har vært over 40 % (K-3). Denne nedgangen reflekterer nok både en bedre forebyggelse og en bedre behandling. På grunn av den nevnte utviklingen i risikofaktorer i de senere år vil man kanskje vente at fallet i dødelighet snart vil måtte endres til en økning, men dette har foreløpig ikke skjedd. Dessverre har vi ikke noe allment infarktregister her i Norge, men ferske tall fra et regionalt register i Trondheim for de siste fem år, hvor standardiseringen av diagnostikken har vært brukbar, tyder på at antallet nye tilfeller ikke lenger er i nedgang, men har flatet ut. Dersom et landsomfattende register kunne etableres, ville det gi oss helt andre muligheter til å være i forkant av utviklingen når det gjelder preventiv kardiologi (K-3).

Tromsøundersøkelsen og HDL-kolesterol

Hensikten med Tromsøundersøkelsen var primært å finne ut årsakene til den høye dødeligheten av hjerte- og karsykdommer, samt å utvikle metoder for å forebygge disse. Etter hvert er undersøkelsen utvidet til også å omfatte mange andre sykdomsgrupper som revmatiske, nevrologiske og psykiske lidelser, hudsykdom og sykdom i mage/tarm, kreft og beinskjørhet. Undersøkelsen er lagt opp som gjentatte helseundersøkelser av store deler av befolkningen i kommunen. Alt i alt har 38 202 forskjellige personer deltatt i minst en av de fem undersøkelsene, 12 605 har deltatt tre eller flere ganger, og Tromsøundersøkelsen kan med rette ses som Norges svar på Framinghamundersøkelsene. I denne oversikten skal vi ta fram to funn som gjorde Tromsøundersøkelsene verdenskjente, gjenoppdagelsen av HDL-kolesterol, det «gode kolesterol», som beskyttende faktor, og kaffens kolesteroløkende effekt.

I 1975 publiserte brødrene Norman og George Miller en artikkel i *Lancet* der de lanserte teorien om at lipidfraksjonen knyttet til «High density lipoprotein» (HDL), «det gode kolesterol», var beskyttende mot iskemisk hjertesykdom. Tanken var egentlig ikke ny. Tolv år tidligere hadde to grunnleggere av internasjonal kretsløps-epidemiologi, Ancel Keys og Henry Blackburn, hevdet det samme, men den gangen ble HDL kalt alfa-lipoprotein. Teorien ble imidlertid lagt til side inntil brødrene Miller kom på banen. Norman Miller hadde arbeidet sammen med Ole D. Mjøs i Skottland, som i 1976 inviterte Miller til Tromsø for å være med på å analysere HDL-kolesterol i det ferske materialet fra Tromsøundersøkelsen som Olav Helge Førde og Dag S. Thelle hadde samlet inn i 1974. Arbeidet resulterte i en «nested case-control»-studie som ble publisert i *Lancet* i 1977 (7). Teorien ble bekreftet. Artikkelen kom meget høyt på citation index det året, og Tromsømiljøet var plassert på det epidemiologiske verdenskartet.

Hva hadde vi visst i dag om HDL-kolesterolet hvis Norman Miller ikke hadde kommet til Tromsø? Trolig det samme som i dag. En ukes tid etter *Lancet*-artikkelen kom Framinghamgruppen med lignende resultater. Dermed startet en eksplosiv utvikling. Fra 1977 til 2004 er det publisert over 30 000 artikler om sammenhengen mellom HDL-kolesterol og hjerte- og karsykdommer.

Tretti år senere er fortsatt HDL-kolesterol og det tilhørende apoproteinet ApoA høyst aktuelt, som bl.a. vist i Interheart-studien. Som et kuriosum skal nevnes at Tromsø materialet fra 1976 også ble undersøkt med hensyn på ApoA. Dette ble gjort i Australia, og prøvene ble sendt dit. Ulykkeligvis var det streik på flyplassen i Sidney, flere av prøvene ble ødelagt, og materialet ble sørgelig smått. Men det kom en publisasjon som viste at ApoA nok hadde betydning, men mindre enn HDL-kolesterolet.

Kaffe og kolesterol – et særegent norsk funn

I 1983 publiserte Dag Thelle og medarbeidere resultatene av tverrsnittsanalysen fra den andre Tromsøundersøkelsen (8). Et av formålene med denne studien var å bestemme betydningen av ulike kostvaners innflytelse på nivået av total kolesterol i befolkningen. Overraskelsen var stor da man fant at kaffe var desidert viktigere enn noen annen kostvane. Funnet fikk stor oppmerksomhet, spesielt i USA med direkte radiointervjuer og nærkontakt med kaffeindustrien.

Dette var ikke første gang man hadde vist en slik sammenheng; to tidligere rapporter fra henholdsvis Adam Egede Nissen og Erik Bjelke var gått upåaktet hen. Knut Westlund hadde nok en mistanke om hvordan det hang sammen, for han hadde korrespondert med Erik Bjelke om saken noen år tidligere.

Nå skulle funnet disseskeres! Kunne det virkelig være noen effekt av kaffe på lipidmetabolismen, eller var funnet bare uttrykk for at kaffedrikkere hadde et annet kosthold som kunne påvirke innholdet av total kolesterol i blodet? Det ble gjort flere mindre, kontrollerte forsøk (bl.a. med Institutt for samfunnsmedisins ansatte som forsøkspersoner) som alle trakk i retning av at kolesteroløkningen var en direkte effekt av kaffeinntaket. Likevel var det noe som ikke stemte. Tverrsnittundersøkelser fra flere andre land enn Norge kunne ikke demonstrere denne assosiasjonen. Koke- og tilberedningsmetodene ble derfor undersøkt, og det ble klart at effekten var knyttet til kokekaffe. Det hele endte med at en nederlandsk gruppe viste hvordan to diterpener (cafestol og kahweol) i en lipidrik fraksjon av kaffe direkte påvirker total kolesterol og triglyserider hos friske forsøkspersoner. Hos personer som fikk den lipidrike fraksjonen i 42 dager, tilsvarende 5–7 kopper ufiltrert kaffe/dag, steg LDL-kolesterol, «det onde kolesterolet», med 0,85 mmol/l. Mengden av diterpener i kaffen avhenger av filtreringen, som forklarer de varierende resultatene fra ulike undersøkelser. Kokekaffe er først og fremst en nordnordisk tilberedelsesmåte. Senere er det vist at effektene medieres via transkripsjonsfaktorer som regulerer kolesterolbiosyntesen.

Så langt fremstår kaffe–kolesterol-sammenhengen som et eksempel på hvordan et funn i en ernæringsepidemiologisk studie kan lede til molekylærbiologiske undersøkelser som påviser tidligere ikke kjente mekanismer. Hva kaffen til syvende og sist betyr for den epidemiologiske utviklingen, er vanskeligere å fastslå. Tverdal og medarbeidere har vist at kaffe er en prediktor for hjertedød, selv etter justering for den kolesteroløkende effekten og røykevaner (9).

Avslutning

Historien om norsk kardiovaskulær epidemiologi er selvsagt langt mer omfattende enn det vi har nevnt her. Norske epidemiologer var tidlig ute og påviste hvordan denne sykdomsgruppen er et dynamisk fenomen, med relativt raske endringer i insidens og dødelighet. Grunnlaget for at den norske forskningen har vært en suksess ligger også i det gode samarbeidet som ble etablert tversover og langsetter dette lange landet. I dag lever det norske epidemiologiske miljøet høyt på at man tidlig etablerte langsgående studier etter prinsippene som Kjell Bjartveit, mangeårig leder av SSF og SHUS, beskrev i institusjonens historie, og som er sitert i kapitlets ingress. Fremtiden vil fortsatt måtte basere seg på disse materialene, men vi må stadig finne nye metoder og analyser, som for eksempel Johnsen og medarbeidere som viste hvordan monocyttinnholdet i blodet er en prediktor for aterosklerotiske forandringer (10). Da er forbindelsen knyttet tilbake til noen av de teoriene som i sin tid ble lansert for å forklare hvordan og hvorfor vi rammes av kardiovaskulære sykdommer.

Referanser

1. Westlund K. Hjerteinfarkt blant middelaldrende menn i Oslo 1956–57. *Nordisk medicin* 1961;65:290–296.
2. Westlund K, Hougen A. Myocardial infarction among middle-aged Oslo males 1956–57, *J Oslo City Hospital* 1961;11:21–83.
3. Westlund K, Nicolaysen R. Serum cholesterol and risk of mortality and morbidity. *Scand J Clin Lab Invest* 1966;18: suppl 87:1–19.
4. Müller C. Angina pectoris in hereditary xanthomatosis. *Arch Intern Med* 1939;64:675–700.
5. Lund-Larsen PG, Nelson E (red). Data fra SHUS-bakgrunn og anvendelse. *Norsk Epidemiologi* 2003;13:3–211.
6. Hjermann I, Velve Byre K, Holme I, Leren P. Effect of diet and smoking intervention on the incidence of coronary heart disease. Report from the Oslo Study Group of a randomised trial in healthy men. *Lancet* 1981;2:1303–1310.
7. Miller NE, Thelle DS, Førde OH, Mjøse OD. The Tromsø heart-study. High-density lipoprotein and coronary heart-disease: a prospective case-control study. *Lancet* 1977;1:965–968.
8. Thelle DS, Arnesen E, Førde OH. The Tromsø heart study. Does coffee raise serum cholesterol? *N Engl J Med* 1983;308:1454–1457.
9. Tverdal A, Stensvold I, Solvoll K, Foss OP, Lund-Larsen P, Bjartveit K. Coffee consumption and death from coronary heart disease in middle aged Norwegian men and women. *BMJ* 1990;300:566–569.
10. Johnsen SH, Fosse E, Joakimsen O, Mathiesen EB, Stensland-Bugge E, Njølstad I, Arnesen E. Monocyte count is a predictor of novel plaque formation: a 7-year follow-up study of 2610 persons without carotid plaque at baseline. The Tromsø Study. *Stroke* 2005;36:715–719.

Summary

Cardiovascular epidemiological research in Norway

The systematic and dramatic changes in cardiovascular disease rates before, during and after the Second World War in Norway caused a marked interest in environmental causative factors and in cardiovascular epidemiology. From 1950, a number of epidemiological surveys have been conducted in conjunction with mass screening for tuberculosis. Separate epidemiological study organizations have been established at all 4 universities, each with a particular profile of interest.

Important Norwegian contributions to the field have been on reduction of cardiovascular risk through life-style change, the establishing of HDL as an important risk factor, and on the influence of coffee drinking on cholesterol level and cardiovascular risk.