

35 år med hjerte- og karforskning i Tromsøundersøkelsen – hva slags kunnskap har det gitt oss?

**Inger Njølstad, leder for Tromsøundersøkelsen,
Institutt for samfunnsmedisin,
Det helsevitenskapelige fakultet, Universitetet i Tromsø**

Tromsøundersøkelsen er et stort befolkningsbasert epidemiologisk forskningsprosjekt som har pågått siden 1974.

Seks tverrsnittundersøkelser (Tromsø 1-6) er gjennomført, og i alt 40 051 tromsøværinger har deltatt fra én og opptil seks ganger. Fram til september 2009 har mer enn 50 doktorgradsprojekter benyttet data fra Tromsøundersøkelsen, og nærmere 50 doktorgrads-prosjekter pågår. Hjerte- og karforskning var fra begynnelsen av og er fortsatt ”kjernen” i Tromsøundersøkelsen. Denne artikkelen forteller hvordan forskningen er organisert og gir smakebiter fra de ulike hjerte- og kar-områdene som det forskes på.

Hensikten med Tromsøundersøkelsen

Tromsøundersøkelsen startet som en ren hjerte- og karundersøkelse med hensikt å

- 1) forebygge hjerte- og karsykdom ved hjelp av høyrisiko- og befolkningsstrategier
- 2) overvåke tidstrender i kardiovaskulære risikofaktorer og hjerte- og karsykdom
- 3) forske på hjerte- og karsykdommer for å karakterisere sykdommenes utbredelse og årsaker, og for å skaffe grunnlag for framtidige forebyggende tiltak.

Med tida har forskningsområdene og antall prosjekter knyttet til Tromsøundersøkelsen vokst kraftig og omfatter nå en rekke hjerte- og karrelaterte tilstander og sykdommer som aterosklerose bedømt ved ultralyd av arteria carotis, venøs tromboembolisme, koronarsykdom, atrieflimmer, hjertesvikt, klaffefeil, hjerneslag og aortaaneurysmer. Andre store forskningsområder er diabetes og andre hormonsykdommer, beinskjørhet, nyrefunksjon, psykisk helse, hematologiske sykdommer, miljø- og arbeids-

medisin, øyesykdommer, infeksjoner, kreft og smerte (www.tromsundersokelsen.no).

Starten: høy hjertedødelighet i nord

Bakgrunnen for Tromsøundersøkelsen var den overraskende høye hjerte- og kardødeligheten i Troms og Finnmark som ble kjent i 1960-årene, da vi for første gang fikk fylkesvise dødelighetstall fra Statistisk sentralbyrå. Fra en rekke studier i inn- og utland var det omkring 1970 relativt godt kjent at høyt blodkolesterol, røyking og høyt blodtrykk er viktige risikofaktorer for hjerteinfarkt og hjerneslag. Tromsø 1 avslørte at kolesterolnivået og forekomsten av tobakksrøyking var langt høyere enn i fylker og byer lenger sør i landet, og disse forholdene kunne forklare noe av overdødeligheten i nord (1). Tromsø 1 ga dermed også kunnskapsgrunnlag for gi råd til enkeltpersoner med høy risiko og befolkningen generelt om tiltak for å redusere risikoen for hjerte- og karsykdommer.

Tromsø 1- 6

Den første Tromsøundersøkelsen (Tromsø 1) ble gjennomført i 1974 av forskere og klinikere ved Universitetet i Tromsø (UiT) og Regionssykehuset i Tromsø (nå Universitetssykehuset Nord-Norge eller UNN) i samarbeid med Fylkeslegen i Troms og kommunehelsetjenesten i Tromsø. I alt 6595 menn i alderen 20-49 år deltok. Siden har nye runder av Tromsøundersøkelsen blitt gjennomført hvert 6.- 7. år. Statens helseundersøkelser (tidligere Statens skjermbildefotografering) og UiT har sammen gjennomført Tromsø 2-5, mens UiT hadde ansvaret for Tromsø 6 i 2007-8 som ble finansiert hovedsakelig av UiT og Helse Nord.

Ved hver ny tverrsnittsundersøkelse har tidligere deltakere og nye aldersgrupper blitt invitert. Kvinner ble inkludert fra og med Tromsø 2 og utgjør mer enn halvparten av deltakerne. Frammøtet var > 75 % i de fem første undersøkelsene og 66 % i Tromsø 6. Den største undersøkelsen var Tromsø 4 i 1994-5. Da ble alle innbyggere i kommunen som var 25 år eller eldre invitert, og 27 158 personer (77 %) deltok. Med unntak av den amerikanske Framingham-studien med sine drøyt 5000 deltakere har, så vidt vi vet, ingen andre befolkningsundersøkelser i verden undersøkt så mange deltakere så mange ganger over så lang tid og så grundig som i Tromsø.

Hva slags hjerte- og kardata er innhentet?

De seks undersøkelsene ble gjennomført etter samme mal og metoder som andre store hjerte- og karundersøkelser som Statens helseundersøkelser gjennomførte i tidsrommet 1972-2003. Protokollen omfattet spørreskjema, måling av høyde, vekt, blodtrykk etter standardiserte metoder og analyse av ikke-fastende serum total-kolesterol og triglyserider. I tillegg ble serum HDL-kolesterol og glukose analysert i de fleste av de seks undersøkelsene. DNA fra deltakerne i Tromsø 4 er ekstrahert fra blodkoagler og lagret ved den nasjonale CONOR-biobanken lokalisert ved biobanken til HUNT (Helseundersøkelsen i Nord-Trøndelag) i Levanger. Nedfrysing av blod og blodkomponenter har muliggjort en rekke analyser i ettertid. Nettsiden <http://tromsundersokelsen.uit.no/> tromso viser hvilke data som er innhentet i de ulike undersøkelsene.

Fra og med Tromsø 3 ble EKG tatt av alle deltakere eller av mindre utvalg. Tromsø 4 var den første undersøkelsen i Norge der teknisk avanserte undersøkelser som ultralyd av halspulsåren (2), aorta (3) og hjertet (ekkokardiografi) (4) ble utført på et stort antall personer fra den generelle befolkningen. Dette er tidkrevende undersøkelser som ikke kunne tilbys alle 27 000 deltakere. Man valgte derfor å invitere et mindre utvalg til den såkalte spesialundersøkelsen (fase 2) noen uker etter den første screeningen (fase 1). De som ble invitert til fase 2, var alle fase 1-deltakerne i aldersgruppa 55-74 år og 5-10 % utvalg i de resterende aldersgrup-

pene. I alt 6891 personer deltok i fase 2. Samme struktur ble valgt ved Tromsø 5 og 6, og det foreligger nå repeterte ultralydmålinger over en 14-årsperiode for flere tusen personer. Gjennomførte målinger av nyrefunksjon, hormoner, inflammasjonsmarkører og andre eksposisjonsvariabler hos de samme personer har frembrakt en database med stort potensial for nyskapende klinisk-epidemiologisk forskning.

Kardiovaskulært sykdomsregister

Forskning på årsaker og risikofaktorer ved hjerte- og karsykdom var en uttalt målsetting for Tromsøundersøkelsen helt fra starten av. Men slik forskning krever kunnskap om hvem som får hjerteinfarkt og hjerneslag etter at de møtte fram til undersøkelsen. I mangel av et nasjonalt hjerte- og karregister har Tromsøundersøkelsen derfor etablert et forskningsregister over førstegangstilfeller (insidens) av hjerteinfarkt, hjerneslag og diabetes. Forskningsregisteret dekker perioden 1974 – 2005. Infarktregistreringen omfatter akutt hjerteinfarkt og plutselig, uventet død (antatt hjertedød) utenfor sykehus. Registeret inneholder også opplysninger om førstegangs-PCI og aortokoronar bypass-operasjon. Opplysninger om mulige tilfeller hentes fra utskrivningsdiagnoseregisteret ved UNN og fra Dødsårsaksregisteret. En

egen endepunktkomité kvalitetssikrer diagnosene ved hjelp av journalopplysninger fra UNN, andre helseinstitusjoner og dødsmeldinger. På tilsvarende måte har vi registrert nye tilfeller av atrieflimmer blant Tromsø-4 deltakerne i perioden 1994-2005 og dyp venetrombose og lungeemboli i perioden 1994-2007. Hjertesvikt er så langt ikke registrert, men det vil bli aktuelt i forbindelse med pågående doktorgradsprosjekt.

Arbeidet med et kvalitetssikret forskningsregister for hjerte- og karsykdom er svært tid- og ressurskrevende og ”stjeler” verdifull tid som skulle ha vært brukt til forskning. Derfor imøteser forskningsmiljøet i Tromsø et nasjonalt hjerte- og karregister med stor forventning.

Tromsøundersøkelsen



Fruktbart klinisk-epidemiologisk forsknings samarbeid

Klinikere ved universitetssykehuset deltok med prosjekter i Tromsø 2 og 3, om enn i relativt beskjedent omfang. Før oppstarten av Tromsø 4 i 1994-5 tok den lokale prosjektledelsen en viktig strategisk beslutning, nemlig å invitere kliniske spesialister og forskere til å delta med store delprosjekter i Tromsø 4. Denne beslutningen resulterte i et svært fruktbart og voksende samarbeid mellom kliniske og epidemiologiske forskningsmiljøer. I Tromsø 6 var antall delprosjekter kommet opp i 40-50 totalt, med både klinikere og epidemiologer i ledelsen for mange prosjekters vedkommende. En rekke forskningsgrupper med forankring i klinisk medisin er etablert (se oversikt på www.tromsundersokelsen.no). To tredeler av dem som til nå har disputert på data fra Tromsøundersøkelsen, er leger ansatt ved eller rekruttert fra UNN. Omkring 2/3 av de nåværende doktorgrads-studentene er leger som er rekruttert fra spesialisthelsetjenesten. De fleste stipendiatene kommer fra UNN, men noen er ansatte ved andre helseforetak, ved universitetene i Bergen, Oslo og Trondheim og ved utenlandske universiteter. Tromsøundersøkelsen inngår i det nasjonale CONOR-nettverket, og de ulike forskergruppene deltar i en rekke nasjonale og internasjonale prosjekter.

Den enkelte forskergruppe som har hatt delprosjekt i Tromsø 4-6 har vært ansvarlig for å skaffe nødvendig finansiering, utstyr og personell med kompetanse til å gjennomføre de ønskede undersøkelsene. Prosjektledelsen ved Institutt for samfunnsmedisin har hatt som oppgave å organisere hele basisundersøkelsen og sørge for finansiering av denne.

Tromsøundersøkelsen har etablert database-systemet EUTRO (Epidemiologiske Undersøkelser i TROMSØ) der alle forskningsdata legges inn, kvalitets sikres og leveres ut i anonymisert eller avidentifisert form til forskere med godkjent prosjekt. Forskerne bestiller de aktuelle variablene etter handlevognprinsippet fra <http://tromsundersokelsen.uit.no/tromso>. EUTRO har revolusjonert tilgangen til forskningsdata og er en viktig grunn til at Tromsøundersøkelsen, som disponerer svært små administrative ressurser, makter å levere ut datasett til de mange forskergruppene.

Forskningen

The Tromsø Heart Study – fokus på HDL-kolesterol og kokekaffe

Alt i 1977 kom den første artikkelen på trykk som satte Tromsøundersøkelsen på det internasjonale forskningskartet. Da Miller og Miller i 1976 gjenopplivet hypotesen om HDL-kolesterolets gunstige betydning, ble opptint serum fra 1974 (Tromsø 1) analysert mht. HDL-kolesterol hos 17 menn som fikk hjerteinfarkt i perioden 1974-76 og 31 kontroller. Denne lille pasient-kontroll-studien ble den første befolkningsbaserte studien i verden som ga støtte til hypotesen at høyt serum-HDL-kolesterol gir lavere risiko for hjerteinfarkt (5). Artikkelen fikk enorm internasjonal oppmerksomhet og ble den mest siterte norske forskningsartikkelen det året.

Neste viktige funn – eller rettere sagt serie av funn – handlet om kokekaffe og kolesterol. Resultater fra Tromsø 2 viste at de som oppga å drikke mye kaffe, hadde høyere kolesterolnivå enn andre (6). Et overkryssingsforsøk med kaffe og te blant universitetsansatte bekreftet at serumkolesterol varierte med kaffeinntak (7). Detaljerte spørsmål om kaffevaner i Tromsø 3 viste en klar sammenheng mellom serum-kolesterol og inntak av kokekaffe, men ikke filterkaffe (8). Flere basalmedisinske forsøk i Nederland og Tyskland, der man ga ekstraherte lipider fra kokekaffe til forsøkspersoner, førte til påvisning av de kolesteroløkende lipidene cafestol og kahweol (9). Fettstoffene blir hengende fast i papirfilteret - derav forskjellen mellom kokekaffe og filterkaffe mht. kolesteroløkende effekt. Denne kunnskapen ga grunnlag for spesifikke råd om forebygging og avdekket noe av grunnen til de høye kolesterolverdiene i Nord-Norge. Hjerter/karundersøkelsene i regi av Statens helseundersøkelser påviste nemlig store regionale forskjeller i kaffekultur: Mens 64 % av 40-42-årige menn i Finnmark oppga å vanligvis drikke kokekaffe, gjorde bare 3 % av menn i Hordaland det samme (10).

Palpasjoner, arytmier og atrieflimmer

EKG av avledning I var en del av undersøkelsesrepertoaret i Tromsø 3, og en analyse av EKG viste at QRS-varighet og T-bølgeampli-

tude var uavhengige prediktorer for hjerteinfarkt blant 6658 yngre og middelaldrende menn (11). Forekomsten av selvopplevd hjertebank (palpitasjoner) siste år var 12 % blant menn og 17 % blant kvinner og økte klart med alderen (12), men mange har arytmier uten å merke det selv (13). Om selvrapportert hjertebank prediker senere atrieflimmer, blir undersøkt i et pågående doktorgrads-prosjekt.

Prevalensen av atrieflimmer er økende internasjonalt, og epidemiologiske forhold ved atrieflimmer er ennå forholdsvis lite utforsket. Nyere studier indikerer at atrieflimmer er assosiert med inflammatoriske elementer som enten bidrar til å virke remodelerende på venstre atrium og andre deler av hjertemuskulaturen eller er en konsekvens av slik remodeling, og inflammasjonsmarkører er assosiert med både paroksysisk og kronisk atrieflimmer (14). Tromsø 4- og 5- dataene omfatter inflammasjonsmarkørene fibrinogen og CRP, hematologisk plott med leukocytfraksjoner og mikroalbuminuri. Ekkokardiografidata fra Tromsø 4 og 5 omfatter målinger av venstre atriestørrelse, venstre ventrikkels veggtykkelse og mitraldopplersignal som mål for diastolisk funksjon. Hvorvidt slike mål predikerer seinere utvikling av atrieflimmer, inngår i det pågående doktorgrads-prosjektet om atrieflimmer.

Det islandske selskapet deCODE Genetics har tidligere påvist to "single-nucleotide polymorphism" (SNP)-er lokalisert til kromosom 4q25 som ga hhv. 70 % og 40 % økt risiko for atrieflimmer (15). Data fra 1450 pasienter og kontroller fra Tromsø inngår i en nylig publisert studie fra samme gruppe der man fant en genvariant (SNP) lokalisert til kromosom 16q22 som er assosiert med økt risiko for atrieflimmer (OR 1,22, $p=1,4 \times 10^{-10}$), iskemisk hjerneslag (OR 1,11, $p=0,0054$) og kardioembolisk slag (OR 1,22, $p=0,00021$) (16). Studier av andre genvarianter pågår.

Venstre ventrikkelhypertrofi og hjertesvikt

Hele 3287 deltakere i Tromsø 4 fikk målt hjertestørrelse og -funksjon ved hjelp av ekkokardiografi med VingMed CFM 750 (4). Standard 2-dimensjonal M-mode-registreringer ble målt etter "leading edge to leading edge"-prinsippet med EchoPac software. Undersøkelse mht. klaffefeil ble utført med todimensjonal farged-

oppler for mitralinsuffisiens, farge M-mode for aortainsuffisiens, og pulset doppler for mitral- og aortastenose. Den første doktoravhandlingen fra prosjektet utnyttet det populasjonsbaserte studiedesignet til analyser av normalvariasjon av venstre ventrikkelmasse og venstre ventrikkels diastoliske funksjon (4). Som den første norske befolkningsundersøkelsen som tok i bruk dopplermålinger, viste denne studien hvordan mål for mitralblodstrøm varierer med alder og kjønn hos personer uten hjerte- og karsykdom (17). Dette arbeidet ble videreført i Tromsø 6, der vevsdoppler ble inkludert som målemetode for diastolisk funksjon. Instrumentet Acuson Sequoia C256 ble benyttet. I et pågående doktorgrads-prosjekt undersøkes normalvariasjon av diastolisk funksjon basert på vevsdoppler og samvariasjonen mellom vevsdoppler og tidligere dopplermål. I en prospektiv delstudie undersøkes forekomsten av kardiovaskulære hendelser i forhold til mål for diastolisk dysfunksjon i 1994 og 2001 hos personer med normal systolisk funksjon. Et annet doktorgrads-prosjekt omhandler forekomsten av og risikofaktorer for aortastenose. Også dette prosjektet vil gjøre bruk av repeterte ekkokardiografiske målinger i 1994, 2001 og 2007.

Aterosklerose i halskar

Ultralydsundersøkelse av halspulsårene (arteria carotis) er velegnet for å studere den aterosklerotiske prosessen *in vivo*. Ultralydsmålinger brukes både som prediktorvariabel i studier av relasjonen mellom (subklinisk) aterosklerose og hjerteinfarkt, hjerneslag, demens og død og som surrogat-endepunkt for kliniske hendelser. Høyekogene, harde plakk er kalsifiserte og stabile, mens lavekkogene, "bløte" plakk inneholder mer lipider og er vulnerable for plakkruptur og tromboseutvikling.

Ultralydundersøkelse av a. carotis ble utført på 6727 personer i Tromsø 4. IMT (intima-media-tykkelse), lumendiameter, antall plakk, plakkareal og plakkekkogenisitet ble undersøkt. I 2001 ble de samme målingene utført på 5454 personer, hvorav 4858 fikk utført måling både i Tromsø 4 og Tromsø 5. I Tromsø 6 ble ca. 7300 personer undersøkt, og de aller fleste hadde deltatt i en eller begge de to foregående undersøkelsene.

Aterosklerotiske plakk ble påvist hos 50 % av de undersøkte i Tromsø 4, og bløte plakk var

vanligere blant menn enn kvinner (18). Bløte plakk var assosiert med økt risiko for hjerteinfarkt (hos kvinner) (19) og hjerneslag (20). Repeterte målinger med sju års mellomrom viste at inflammasjon, representert ved monocytt-antall, er en prediktor for nydannelse av plakk (21). Lavt nivå av serum HDL-kolesterol var assosiert med forekomst av bløte plakk per se (22) og med plakk-vekst over tid ved etablert aterosklerose i arteria carotis (23).

Utvikling av hjerteinfarkt over tid og risikofaktorer for hjerte- og karsykdom i ulike grupper

Ferdigstillingen av det kardiovaskulære forskningsregisteret har endelig gjort det mulig å analysere insidensutviklingen av hjerteinfarkt i Tromsø i mer enn 30 år. Følger insidenskurven samme mønster som dødelighetskurven for koronarsykdom? Foreløpige resultater ble lagt fram ved kardiologisk vårmøte i Tromsø i 2009 (24). Analysene viser kjønnsforskjeller i tidstrender og kan tyde på at den observerte stagnasjonen i dødelighetsnedgangen i Norge også gjelder insidensutviklingen i befolkningen. Sesongvariasjoner i infarktføremkomst og risikofaktorer blir analysert i et annet delprosjekt.

Tall fra Tromsø 1-6 viser klart at gjennomsnittsnivået for kolesterol og blodtrykk og røykefrekvens i befolkningen har utviklet seg i gunstig retning siden 1970-tallet, uavhengig av medikamentell behandling av hypertensjon og hyperkolesterolemi (upubliserte data, Tromsøundersøkelsen). Samtidig ser det ut til at de tidligere påviste forskjeller mellom sosioøkonomiske grupper (25) fremdeles består i dag. Dette setter søkelys på en stor utfordring for helsemyndigheter og helsevesenet: Hvordan kan forebyggende tiltak best tilpasses de ulike målgrupper? Ikke minst gjelder dette spørsmålet sigarettøyking som er en meget sterk risikofaktor for en rekke kardiovaskulære sykdommer, inkludert aortaaneurysme (OR 13,7; 95 % KI 6,1-30,8) for storryktere vs. aldri-ryktere) (26).

Venøs tromboembolisme

Begrepet venøs tromboembolisme (VTE) omfatter to beslektede tilstander – dyp venetrombose og lungeemboli. VTE har fått relativt lite oppmerksomhet innen epidemiologisk og

klinisk hjerte- og karforskning til tross for at venøse tromber og lungeembolier utgjør en tredel av alle kliniske hjerte- og karhendelser og medfører betydelig morbiditet og mortalitet. I motsetning til koronarsykdom har det ikke vært noen nedgang i VTE i befolkningen de siste årene. Alder, fedme, kirurgisk inngrep, immobilisering, kreft og østrogebruk er kjente risikofaktorer for VTE, men en stor andel av tilfellene opptrer tilsynelatende ”spontan”, dvs. uten kjente risikofaktorer. Den høye forekomsten og alvorlighetsgraden tilsier at det er viktig å lete etter hittil ukjente risikofaktorer med tanke på forebyggende tiltak. Men det er også interessant å undersøke likheter og forskjeller mellom arteriell og venøs trombose. Prematur koronarsykdom i familien, men ikke de klassiske kardiovaskulære risikofaktorene, predikerte VTE i en studie fra Tromsø 4 (27). Et annet interessant funn var at risikoen for VTE økte med økende antall komponenter som inngår i ”det metabolske syndrom”, dog under forutsetning av at abdominal fedme var inkludert i den statistiske analysen (28). Abdominal fedme var en sterk prediktor etter justering for alder, kjønn og individuelle komponenter (HR 2,0; 95 % KI 1,5-2,8), mens ingen andre komponenter som inngår i syndromet, verken alene eller sammen, var assosiert med økt risiko for VTE.

Fra epidemiologiske observasjoner til hypotesetesting

Et kjennetegn ved det epidemiologiske forskningsmiljøet i Tromsø har vært det store spennet i studiedesign, der forskningsresultater basert på observasjoner i Tromsøundersøkelsen har blitt gjenstand for videre oppfølging i pasient-kontrollstudier og/eller hypotesetesting i randomiserte forsøk ledet av de samme forskerne. Forsøk med kaffe og te på 1980-tallet er allerede nevnt. En påvist sammenheng mellom serum-lipider og blodtrykk i Tromsø 3 ble fulgt opp i form av et randomisert forsøk med Tromsø-3 deltakere, der fiskeolje ble sammenlignet med maisolje. Inntak av fiskeolje med 85 % EPA og DHA senket systolisk og diastolisk blodtrykk, mens maisolje ikke hadde effekt på blodtrykket. Blodtrykksreduksjonen samvarierte med økning av omega-3-fettsyrenivået i serum (29).

En pasient-kontrollstudie fra Tromsøundersøkelsen publisert i 1995 viste at økning i serum-homocysteinnivå var assosiert med høyere risiko for hjerteinfarkt (RR per 4 $\mu\text{mol/l}$ økning i homocystein 1,41, 95 % KI 1,16-1,17) (30). Nok en gang ga resultatet fra en observasjonsstudie insinuasjon til å teste hypotesen i et randomisert forsøk. Dette ble gjort i den placebokontrollerte og landsdekkende NORVIT-studien, som ble ledet fra Institutt for samfunnsmedisin ved UiT (31). I et 2x2 faktorielt design testet NORVIT om behandling med B-vitaminer som senker serum-homocystein, kunne redusere forekomsten av nye infarkter og død hos pasienter med etablert koronarsykdom. I alt 3749 pasienter med akutt hjerteinfarkt ble inkludert, men behandling med folinsyre, B12 og/eller vitamin B6 i 3 år ga ikke redusert risiko for hjerteinfarkt (RR hhv. 1,08 (95 % KI 0,93-1,25) og RR 1,14 (95 % KI 0,98-1,32)).

I etterkant av Tromsø 6 er to randomiserte og placebo-kontrollerte forsøk igangsatt. Denne gang gjelder det imidlertid ikke hjerte- og kar-sykdom, men effekt av D-vitamin på forebygging av osteoporose og diabetes.

Fortsatt stort forskningspotensial

I tillegg til delprosjekter omtalt ovenfor, omfatter publikasjonslista studier av nyrefunksjon, kjønnshormonnivå, diabetes mm. i relasjon til aterosklerose og kardiiovaskulær sykdom (www.tromsundersokelsen.no/publikasjoner). Et helt nytt forskningsprosjekt vil studere sammenhengen mellom aterosklerose i store kar og retinale karforandringer påvist ved fundusfoto i Tromsø 6. Fortsatt vil det komme mange spennende analyser fra Tromsøundersøkelsen!

Referanser

- Thelle DS, Førde OH, Try K, Lehmann EH. The Tromsø Heart Study. Methods and main results of the cross-sectional study. *Acta Med Scand* 1976;200:107-18.
- Joakimsen O, Bønaa KH, Stensland-Bugge E, Jacobsen BK. Age and sex differences in the distribution and ultrasound morphology of carotid atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:3007-13.
- Singh K, Bønaa KH, Jacobsen KK, Bjørk L, Solberg S. Prevalence of and risk factors for abdominal aortic aneurysms in a population-based study: the Tromsø study. *Am J Epidemiol* 2001;154:236-44.
- Schirmer H, Lunde P, Rasmussen K. Prevalence of left ventricular hypertrophy in a general population. The Tromsø Study. *Eur Heart J* 1999;20:428-37.
- Miller NE, Førde OH, Thelle DS, Mjøes OD. The Tromsø Heart Study. High-density lipoprotein and coronary heart disease: a prospective case-control study. *Lancet* 1977;ii:965-8.
- Thelle DS, Arnesen E, Førde OH. The Tromsø Heart Study. Does coffee raise serum cholesterol? *N Engl J Med* 1983;308:1454-7.
- Arnesen E, Førde OH, Thelle DS. Coffee and serum cholesterol. *Br Med J* 1984;288:1960.
- Bønaa KH, Arnesen E, Thelle DS, Førde OH. Coffee and cholesterol: Is it all in the brewing? The Tromsø Study. *Br Med J* 1988;297:1103-4.
- Ugert R, Katan MB. The cholesterol-raising factor from coffee beans. *Annu Rev Nutr* 1997;17:304-24.
- Stensvold I. Coffee and health. Is high coffee consumption a risk factor for cardiovascular disease or cancer? (Thesis) Oslo: National Health Screening Service, 1996.
- Løchen ML, Rasmussen K, Arnesen E. Can single lead computerized electrocardiography predict myocardial infarction in young and middle-aged men? The Tromsø study. *J Cardiovasc Risk* 1999;6:273-8.
- Løchen ML. The Tromsø Study: Associations between self-reported arrhythmia, psychological conditions, and lifestyle. *Scand J Prim Health Care* 1991;9:265-70.
- Løchen ML, Snaprud T, Zhang W, Rasmussen K. Arrhythmias in subjects with and without a history of palpitations: the Tromsø study. *Eur Heart J* 1994;15:345-9.
- Engelmann MDM, Svendsen JH. Inflammation in the genesis and perpetuation of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2005;26:2083-92.
- Gudbjartsson DF, Arnar DO, Helgadóttir A, et al. Variants conferring risk of atrial fibrillation on chromosome 4q25. *Nature* 2007;448:353-7.
- Gudbjartsson DF, Holm H, Gretarsdóttir S, et al. A sequence variant in ZFX3 on 16q22 associates with atrial fibrillation and ischemic stroke. *Nat Genet.* 2009;41:876-8.
- Schirmer H, Lunde P, Rasmussen K. Mitral flow derived Doppler indices of left ventricular diastolic function. The Tromsø Study. *Eur Heart J* 2000;21:1376-86.
- Joakimsen O, Bønaa KH, Stensland-Bugge E, Jacobsen BK. Age and sex differences in the distribution and ultrasound morphology of carotid

- atherosclerosis. The Tromsø Study. *Arterioscler Throm Vasc Biol* 1999;19:3007-13.
19. Johnsen SH, Mathiesen EB, Joakimsen O, et al. Carotid atherosclerosis is a stronger predictor of myocardial infarction in women than in men. A 6-year follow-up study of 6226 persons: The Tromsø Study. *Stroke* 2007;37:2873-80.
 20. Mathiesen EB, Bønaa KH, Joakimsen O. Echo-lucent plaques are associated with high risk of ischemic cerebrovascular events in carotid stenosis. The Tromsø Study. *Circulation* 2001;103:2171-5.
 21. Johnsen SH, Fosse E, Joakimsen O, et al. 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;36:715-9.
 22. Mathiesen EB, Bønaa KH, Joakimsen O. Low levels of high-density lipoprotein cholesterol are associated with echolucent carotid artery plaques: The Tromsø study. *Stroke* 2001;32:1960-5.
 23. Johnsen SH, Mathiesen EB, Fosse E, et al. Elevated high-density lipoprotein cholesterol levels are protective against plaque progression: a follow-up of 1952 persons with carotid atherosclerosis. The Tromsø Study. *Circulation* 2005;112:498-504.
 24. Mannsverk J. Foredrag ved NCS vårmøte i kardiologi. Tromsø, juni 2009.
 25. Jacobsen BK, Thelle DS. Risk factors for coronary heart disease and level of education. The Tromsø Heart Study. *Am J Epidemiol* 1988;127:923-32.
 26. Forsdahl SH, Singh K, Solberg S, Jacobsen BK. Risk factors for abdominal aortic aneurysms: a 7-year prospective study. The Tromsø study, 1994-2001. *Circulation* 2009;119:2022-8.
 27. Brækkan S, Mathiesen EB, Njølstad I, Wilsgaard T, Størmer J, Hansen JB. Family history of myocardial infarction is an independent risk factor for venous thromboembolism: the Tromsø study. *J Thromb Haemost* 2008;6:1851-7.
 28. Borch KH, Brækkan SK, Mathiesen EB, et al. Abdominal obesity is essential for the risk of venous thromboembolism in the metabolic syndrome: the Tromsø Study. *J Thromb Haemost* 2009;7:739-45.
 29. Bønaa KH, Bjerve KS, Straume B, Gram IT, Thelle D. Effect of eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids on blood pressure in hypertension. A population-based intervention trial from the Tromsø Study. *N Engl J Med* 1990;322:795-801.
 30. Arnesen E, Refsum H, Bønaa KH, Ueland PM, Førde OH, Nordrehaug JE. Serum total homocysteine and coronary heart disease. *Int J Epidemiol* 1995;24:704-9.
 31. Bønaa KH, Njølstad I, Ueland PM, et al, for the NORVIT Trial Investigators. Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction *N Engl J Med* 2006;354:1578-88.