

Det helsevitenskapelige fakultet

Blodtrykk og hjertesvikt hos menn og kvinner i Tromsøundersøkelsen «Tromsø 4» - en prospektiv kohortstudie

Hilde Espnes

MED-3950 masteroppgaven/Kull 2013 Tromsø: Profesjonsstudiet i medisin, juni 2018

Veileder: Maja-Lisa Løchen, professor ISM UiT, overlege ved Hjertemedisinsk avdeling UNN

Biveileder: Tom Wilsgaard, professor ISM UiT



FORORD

Kardiologi har siden jeg startet på medisinstudiet vært et tema som jeg har hatt spesielt stor interesse for. Da jeg skulle starte på denne oppgaven høsten 2016 tok jeg derfor kontakt med min veileder for valgfrioppgaven på 2. året, Maja-Lisa Løchen, som er overlege ved Hjertemedisinsk avdeling UNN Tromsø. Hun sa seg nok engang villig til å være min hovedveileder og var i kontakt med Tom Wilsgaard, professor ved ISM UiT, som hadde tilgang til et uttrekk av pasienter med hjertesvikt fra den fjerde Tromsøundersøkelsen som kunne danne grunnlaget for en masteroppgave. Sammen med mine veiledere utarbeidet jeg en problemstilling som tok for seg sammenhengen mellom blodtrykk og hjertesvikt blant menn og kvinner i den fjerde Tromsøundersøkelsen «Tromsø 4».

Jeg ønsker å rette en stor takk til min hovedveileder Maja-Lisa Løchen, som har hjulpet til med å finne relevant bakgrunnsstoff, utforme oppgaven, skaffe nødvendige godkjenninger og kommet med forslag til korrigeringer underveis. Jeg ønsker også å takke min biveileder, Tom Wilsgaard, for uvurderlig hjelp med analyser og tolkning av resultater, samt anskaffelse av uttrekket med hjertesvikt-pasienter. Mine medstudenter, Karoline Dalen og Ingvild Svanøe-Hafstad, fortjener også en stor takk for et fint samarbeid i forbindelse med valideringen av hjertesvikt-diagnosene.

Tromsø 03. juni 2018

Hilde Espnes

Hilde Espnes

Innholdsfortegnelse

1	Sammendrag.....	V
2	Nøkkelord/nomenklatur/forkortelser	VI
3	Innledning	1
3.1	Hjertesvikt	1
3.1.1	Epidemiologi og etiologi	2
3.1.2	Typer hjertesvikt	2
3.1.3	Kompensatoriske mekanismer	3
3.2	Hypertensjon.....	4
3.2.1	Epidemiologi.....	4
3.2.2	Patofysiologi	5
3.2.3	Blodtrykk som bidragsyter til hjertesvikt	5
3.3	Antihypertensiva	6
3.4	Ikke-farmakologiske intervensjoner	7
3.5	Formål/problemstilling.....	8
4	Materiale og metode	9
4.1	Tromsøundersøkelsen	9
4.2	Deltakere	9
4.3	Datainnsamling og variabler.....	10
4.4	Oppfølging.....	11
4.5	Validering av hjertesvikt	11
4.6	Etikk	12
4.7	Statistiske analyser	12
4.8	Arbeidsprosessen	13
5	Resultater	14
5.1	Karakteristika ved studiestart	14
5.2	Systolisk blodtrykk og hjertesvikt	15
5.3	Diastolisk blodtrykk og hjertesvikt.....	16
5.4	Kjønnsforskjeller	17
5.5	Validering av hjertesviktdiagnosen.....	17
6	Diskusjon	17
6.1	Blodtrykk og hjertesvikt.....	17
6.2	Svakheter og styrker med studien.....	20
6.3	Implikasjon av funnene	22
7	Konklusjon	23

8	Referanser	24
9	Vedlegg	27
9.1	Tabeller.....	27
	Tabell 1	27
	Tabell 2	27
	Tabell 3	28
	Tabell 4	29
	Tabell 5	30
	Tabell 6	31
9.2	Figurer.....	32
	Figur 1.....	32
	Figur 2.....	33
9.3	Sammen drag av kunnskapsevalueringer.....	34

1 Sammendrag

Bakgrunn

Assosiasjonen mellom hypertensjon og hjertesvikt har lenge vært kjent og tidligere studier har vist en tredoblet risiko for hjertesvikt blant kvinner og en dobbelt risiko blant menn dersom man har forhøyet blodtrykk. Til tross for at denne sammenhengen har blitt dokumentert i mange internasjonale studier, finnes det lite nasjonale data på temaet. Vi ønsket derfor å se på assosiasjonen mellom blodtrykk og hjertesvikt blant menn og kvinner i den fjerde Tromsøundersøkelsen.

Metode og materiale

I en prospektiv kohortstudie med 26 992 deltakere fra den fjerde Tromsøundersøkelsen (Tromsø 4) fra 1994-95 har vi sett på sammenhengen mellom blodtrykk og hjertesvikt. Totalt ble 14136 kvinner og 12735 menn i alderen 25-97 år som var fri for hjertesvikt ved studiestart og som hadde tre godkjente blodtrykksmålinger inkludert i studien. Cox regresjonsanalyse ble brukt for å finne Hazards ratio (HR) og 95 % konfidensintervall (KI) for assosiasjonen mellom blodtrykk og hjertesvikt. Systolisk og diastolisk blodtrykk ble analysert hver for seg for å se på disse som uavhengige prediktorer. Journaldata fra UNN Tromsø ble brukt for å validere utskrivningsdiagnosen hjertesvikt for et utvalg av deltakerne.

Resultater

Totalt fikk 5,2 % (n=1387) av deltakerne hjertesvikt i løpet av oppfølgingstiden som i gjennomsnitt var 14,7 år. Andelen som fikk hjertesvikt i de ulike blodtrykksgruppene økte signifikant med økende blodtrykk, både for begge kjønn og begge blodtrykksvariabler ($p < 0.001$). Det var kun blant kvinnene i DBT-gruppen at man så en signifikant økt risiko ved mild hypertensjon, der risikoen var økt med 30-39 %. For menn med DBT mellom 100-109 mmHg steg risikoen for hjertesvikt til 65 % (HR 1.65, 95 % KI 1.30-2.08). Ved moderat og alvorlig systolisk hypertensjon var risikoen hhv. 56 % (HR 1.56, 95 % KI 1.23-1.98) og 74 % (HR 1.74, 95 % KI 1.35-2.25) blant kvinnene, samt 31 % (HR 1.31, 95 % KI 1.07-1.61) og 47 % (HR 1.47, 95 % KI 1.12-1.92) for mennene. Vi kunne ikke påvise en signifikant kjønnsforskjell i vårt materiale.

Konklusjon

Vår studie viste at økende systolisk og diastolisk blodtrykk er assosiert med økt risiko for hjertesvikt, både for kvinner og menn. Det var ingen signifikant kjønnsforskjell i risikoen for å utvikle hjertesvikt.

2 Nøkkelord/nomenklatur/forkortelser

ACE-hemmer:	Angiotensinkonverterende enzym-hemmer
BTB:	Blodtrykksbehandling
CO:	Cardiac output (mengden blod hjertet pumper ut pr tidsenhet)
DBT:	Diastolisk blodtrykk
DIPS:	Elektronisk pasientjournal
EDV:	Endediastolisk volum
EF:	Ejeksjonsfraksjon ($EF=SV/EDV$)
EKG:	Elektrokardiografi
ESV:	Endesystolisk volum
FHS:	Framingham Heart Study
HDL:	High-density-lipoprotein
HFPEF:	Heart failure with preserved ejection fraction (hjertesvikt med bevart EF)
HFREF:	Heart failure with reduced ejection fraction (hjertesvikt med redusert EF)
HR:	Hazards ratio
ICD:	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
KI:	Konfidensintervall
KMI:	Kroppsmasseindeks
mmHg:	millimeter kvikksølv
mmol/L:	millimol per liter
n:	antall
NPV:	Negativ prediktiv verdi
NYHA:	New York Heart Association
PPV:	Positiv prediktiv verdi
RAAS:	Renin-angiotensin-aldosteron-systemet
RCT:	Randomized controlled trial (randomisert kontrollert studie)
SBT:	Systolisk blodtrykk
SD:	Standardavvik
Spm:	Slag per minutt
SV:	Slagvolum
UNN:	Universitetssykehuset Nord-Norge (innforstått UNN Tromsø)
WHO:	World Health Organization (Verdens Helseorganisasjon)

3 Innledning

3.1 Hjertesvikt

Hjertesvikt utgjør et alvorlig helseproblem i den industrialiserte verden (1). Med økende prevalens, alvorlig prognose og en stadig eldre befolkning forårsaker hjertesvikt et stort antall sykehusinnleggelser og konsultasjoner ved poliklinikker og fastlegekontor (2). Trolig rammer hjertesvikt 15 millioner europeere (3) og er årsak til 7 % av alle sykehusinnleggelser (4).

Hjertesvikt er et klinisk syndrom karakterisert av typiske symptomer og ledsagende kliniske tegn som skyldes strukturelle og/eller funksjonelle endringer i hjertet (5). Diagnosen baserer seg på en samlet vurdering av kliniske opplysninger og objektive funn på kardial dysfunksjon. For å få diagnosen må minimum to av følgende kriterier være oppfylt, hvorav kriterium 1 og 2 alltid skal være innfridd (2):

1. Symptomer på hjertesvikt i hvile eller i aktivitet
2. Objektive funn på kardial dysfunksjon i hvile, påvist ved ekkokardiografi
3. Ved fortsatt usikkerhet styrkes diagnosen hvis det er effekt av behandling rettet spesifikt mot hjertesvikt

Typiske symptomer som presenterer seg ved hjertesvikt er dyspné (kortpusthet), hevelse i beina og tretthet. I takt med at sykdommen progredierer vil disse symptomene ofte komme ved lavere anstrengelse og etterhvert også i hvile. Ved klinisk undersøkelse kan man se venestuvning, lav oksygenmetning i blodet, perifere ødemer, forstørret lever og milt, samt høre knatrelyder over lungene (5). Som en del av utredningen tas et røntgenbilde av brystkassa og elektrokardiografi (EKG), i tillegg til ultralyd av hjertet (ekkokardiografi) for å avgjøre hjertets pumpeevne samt avdekke mulige årsaker til hjertesvikten. Ekkokardiografi kan også brukes til å bestemme ejsjonsfraksjonen (EF) til venstre ventrikel. Dette er fraksjonen av endediastolisk volum (EDV) som pumpes ut av ventrikkelen for hver systoliske kontraksjon og ligger normalt mellom 55-75 % hos en hjertefrisk person (6).

Hjertesviktens alvorlighetsgrad deles ofte inn i fire klasser etter New York Heart Association klassifikasjonen (NYHA-klassifikasjon) (6, 7):

- I. Ingen begrensninger av fysisk aktivitet.
- II. Dyspné og tretthet ved moderat grad av fysisk aktivitet (eks. rask gange i trapper).
- III. Dyspné og tretthet ved lett fysisk aktivitet (eks. gange på flat mark).
- IV. Dyspné og tretthet i hvile. Symptomene øker ved små anstrengelser (eks. påkledning).

3.1.1 Epidemiologi og etiologi

Prevalensen av hjertesvikt avhenger av hvilken definisjon man legger til grunn, men man regner med at tilstanden rammer mellom 1-2 % av den voksne befolkningen og over 10 % hos de over 70 år (5). Til tross for at insidensen av hjertesvikt er høyere i alle aldersgrupper hos menn sammenliknet med kvinner, ser man at den kjønnsespesifikke prevalensen er nokså lik. Årsaken til dette kommer fram i store epidemiologiske studier hvor man har vist at kvinner med hjertesvikt har bedre overlevelse enn menn med samme tilstand (8). Selv om begge kjønn har hatt en økende overlevelse ved hjertesvikt siden midten av 1900-tallet er fortsatt sykdommen svært alvorlig og man har anslått at over 50 % dør innen 5 år etter diagnosetidspunktet. Dersom man ser alle aldersgrupper under ett er den relative 8-års risikoen for å utvikle hjertesvikt 24 % lavere hos kvinner enn hos menn (9).

Årsakene til hjertesvikt er mangfoldige og mange pasienter har flere etiologiske faktorer som sammen fører til en reduksjon i hjertets funksjon. Hypertensjon og/eller koronarsykdom ses hos 75 % av alle personer med hjertesvikt. Eksempler på andre årsaker er diabetes, klaffefeil, kardiomyopater, medfødt hjertefeil og arytmier (10).

3.1.2 Typer hjertesvikt

Diagnosen hjertesvikt dekker både tilfeller med reduksjon i systolisk og diastolisk funksjon. Systolen er fasen hvor ventriklene kontraherer og pumper blod ut i kroppen, mens diastolen er fasen hvor ventriklene relakserer og fylles med blod. Hjertesvikt som skyldes en abnormal ventrikulær tømning, som følge av redusert kontraktilitet eller stor afterload (trykket hjertet må jobbe mot under systolen), kalles systolisk dysfunksjon, mens hjertesvikt som skyldes abnorm diastolisk relaksasjon eller ventrikulær fylling kalles diastolisk dysfunksjon (6). Hos mange dreier det seg om en kombinasjon av disse to, og man deler ofte inn hjertesvikt-pasientene etter venstre ventrikkels EF:

Hjertesvikt med redusert EF (HFREF)

I slike tilfeller er det primært systolisk dysfunksjon hvor den affiserte ventrikkelen har redusert kapasitet til å tømme seg for blod. Dette kan komme av redusert kontraktilitet som følge av destruksjon av myocytter, abnormal myocytffunksjon eller fibrose, eller være et resultat av økt afterload som øker motstanden ventrikkelen må pumpe mot. I begge tilfeller får man et høyere endesystolisk volum (ESV) som videre fører til at slagvolumet (SV) og EF reduseres.

Hjertesvikt med bevart EF (HFPEF)

Skyldes som regel unormal ventrikulær diastolisk funksjon – enten redusert tidlig diastolisk relaksasjon (en aktiv, energikrevende prosess hvor ioner skal flyttes over membraner), økt stivhet av ventrikkelveggen (en passiv egenskap) eller en kombinasjon av begge. Eksempler på tilstander som fører til stivere ventrikkelvegg er hypertrofi, fibrose og restriktiv kardiomyopati. Visse sykdommer som påvirker perikard (eks. tamponade) virker som eksterne krefter som reduserer den ventrikulære fyllingen og kan gi reversibel diastolisk dysfunksjon. Pasienter med diastolisk dysfunksjon har ofte tegn på stuvning fordi økt diastolisk trykk forplanter seg til lunge- og systemiske vener. SV reduseres som følge av at EDV blir lavere og dermed blir mengden blod som pumpes ut per kontraksjon mindre. EF er likevel tilnærmet normal da forholdet mellom SV og EDV holdes relativt konstant.

3.1.3 Kompensatoriske mekanismer

Ved hjertesvikt er det en rekke mekanismer som settes i gang for å bufre fallet i cardiac output (CO) og bevare tilstrekkelig trykk til å perfundere vitale organer (6). Ved redusert ventrikulær kontraktil funksjon vil slagvolumet reduseres og ESV øker. Dette fører videre til at EDV øker og man får en økt strekk av myofibrillene i hjertemuskulaturen. Dette induserer via Frank-Starling mekanismen økt kontraktil kraft og vil føre til bedre tømning av ventrikkelen.

Som respons på redusert CO får man også aktivering av en flere neurohormonelle kompensasjonsmekanismer. De tre viktigste involverer: 1. Det adrenerge nervesystemet; 2. Renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS); 3. Antidiuretisk hormon. Generelt kan man si at disse mekanismene øker total perifer motstand, slik at arteriell perfusjon til vitale organer opprettholdes, og stimulerer til økt reabsorpsjon av salt og vann i nyrene. Sistnevnte fører til økt blodvolum og dermed økt preload, noe som igjen øker slagvolumet via Frank-Starling mekanismen nevnt over.

Både økt kontraktilitet og neurohormonell aktivering trer i kraft relativt hurtig ved redusert slagvolum. Ventrikulær hypertrofi og remodelering er viktige kompensasjonsmekanismer som utvikles over tid som en respons på hemodynamiske utfordringer. Ved hjertesvikt får man økt veggstress som følge av enten dilatasjon av ventrikkelen eller et behov for å generere et høyt systolisk trykk for å overkomme økt afterload (som ved f.eks. hypertensjon). Et vedvarende økt veggstress stimulerer til hypertrofi og deponering av extracellulær matrix. Økt muskelfibermasse vil kompensere for redusert kontraktil kraft og motvirke det økte veggstresset.

Til tross for at alle disse kompensasjonsmekanismene vil ha gunstig effekt i starten vil de over tid kunne virke mot sin hensikt. Når det EDV når en viss grense vil ikke strekk av myofibrillene kunne gi ytterligere økning i kontraktilitet og det økte trykket vil da forplante seg retrograd til venstre atrium og deretter til lungekretsløpet. Kronisk aktivering av de neurohormonelle systemene har også sine negative effekter. Økt blodvolum og økt venøs retur til hjertet vil blant annet forverre stuvningen dersom hjertet ikke lenger klarer å pumpe ut tilstrekkelig med blod. Videre vil økt motstand i arteriolene øke afterloaden som den sviktende ventrikkelen kontraherer mot og dermed bidra til ytterligere reduksjon av slagvolum. Kronisk sympatisk aktivering vil gi både økt metabolsk behov gjennom den økte hjertefrekvensen, samt over tid reduksjon av myokardets sensitivitet til sirkulerende katekolaminer og redusert inotropisk respons. Hypertrofi og remodellering har også sine begrensninger. Dersom kammeret dilaterer ut av proporsjon med veggtykkelsen vil den hemodynamiske byrden på de kontraktile enhetene øke drastisk og bidra til en progressiv hjertesvikt.

3.2 Hypertensjon

Høyt blodtrykk er en av de vanligste årsakene til hjerte- og karsykdom, den ledende dødsårsaken i Norge (11). I en rapport fra 2009 har WHO rangert forhøyet blodtrykk blant de fem største helseproblemene vi står ovenfor på verdensbasis, og tilstanden er estimert til å være årsaken til rundt 13 % av dødsfallene årlig (12).

I internasjonale retningslinjer defineres hypertensjon som et systolisk blodtrykk (SBT) ≥ 140 mmHg og/eller et diastolisk blodtrykk (DBT) ≥ 90 mmHg målt på legekantoret (13). Ved verdier over dette ser man en betydelig økt risiko for hjertesykdom og intervensjoner for å senke blodtrykket vil ha en gunstig effekt på prognosen. En oversikt over inndelingen av systolisk og diastolisk blodtrykk vises i tabell 1.

3.2.1 Epidemiologi

Befolkningsundersøkelser fra Tromsø og Nord-Trøndelag viser at andelen med høyt blodtrykk har sunket i alle aldersgrupper de siste tiårene. Prevalensen av hypertensjon blant 40-79 åringer i Tromsøundersøkelsen har blitt redusert fra 42 % til 32 % for menn og fra 33 % til 25 % for kvinner i perioden 2007 til 2016 (14). Hopstock et al. har brukt data fra 1979 til 2008 i samme befolkning og vist at nedgangen gjelder både for systolisk og diastolisk blodtrykk separat, hvor man så størst reduksjon i begge variabler blant kvinnene (15).

Ser man på blodtrykket i relasjon til alder er det en tendens til at det systoliske blodtrykket øker med alderen, mens det diastoliske blodtrykket reduseres noe etter fylte 60 år (10).

3.2.2 Patofysiologi

Ved hypertensjon øker belastningen på hjertet som følge av økt motstand i aorta og aterosklerose i koronararteriene. Det høye arterielle trykket gir økt veggstress i venstre ventrikkel og hjertet kompenserer gjennom hypertrofi av hjertemuskulaturen. Konsentrisk hypertrofi (økt veggtykkelse uten proporsjonal kammerdilatasjon) er den vanligste kompensasjonsmekanismen, selv om man ved hypertensjon som følge av økende effektivt blodvolum også kan se eksentrisk hypertrofi med dilatasjon av hjertekammeret. Hypertrofi av venstre ventrikkel resulterer i økt veggstivhet og nedsatt kontraktilitet noe som fører til reduksjon i både diastolisk og systolisk ventrikkelfunksjon (16). Venstre ventrikkelhypertrofi gir dobbelt risiko for hjerte-karsykdommer som hjerteinfarkt, hjerneslag eller plutselig død, mens risikoen for å utvikle hjertesvikt er firedoblet (10).

Neuroendokrin aktivering spiller også en viktig patofysiologisk rolle ved utvikling av hjertesykdom som følge av hypertensjon. Blant annet ses økt sympatikusaktivering, hyperinsulinemi som følge av insulinresistens, økt følsomhet for katekolaminer og lokal stimulering av RAAS i hjertet (10, 16).

3.2.3 Blodtrykk som bidragsyter til hjertesvikt

Hypertensjon er den vanligste risikofaktoren for hjertesvikt hos kvinner og eldre (10, 17) og står sammen med koronarsykdom for den høyeste tilskrivbare risikoen for hjertesvikt i befolkningen (18). Forutgående hypertensjon ses hos majoriteten av pasientene med hjertesvikt og er assosiert med en tredoblet risiko for hjertesvikt hos kvinner og en dobbelt risiko hos menn (17). I en amerikansk studie hvor de så på assosiasjonen mellom SBT og hjertesvikt hos eldre fant de at 51,7 % av tilfellene av hjertesvikt oppsto hos deltakere med SBT < 140 mmHg ved studiestart. Økende SBT var assosiert med høyere risiko for hjertesvikt hos kvinner enn hos menn. I analyser med kontinuerlig SBT var risikoen for hjertesvikt positivt assosiert med SBT ned mot 113 mmHg hos menn og 112 mmHg hos kvinner (18).

Både økt SBT og DBT har vist seg å være assosiert med økt risiko for hjertesvikt. I en populasjonsbasert kohortstudie fra Framingham ble de ulike blodtrykkvariablene (SBT, DBT og pulstrykk) undersøkt som prediktorer for hjertesvikt (19). Studien inkluderte 894 menn og 1146 kvinner hvor 11,8 % av dem utviklet hjertesvikt i oppfølgingsperioden på gjennomsnittlig 17,4 år. Alle tre blodtrykkskomponentene var relatert til økt risiko for

utvikling av hjertesvikt, men relasjonen var sterkest for systolisk blodtrykk og pulstrykket. En enhet økning tilsvarende standardavviket (SD) for systolisk blodtrykk (20 mmHg) var assosiert med en 56 % økt risiko for hjertesvikt (HR 1.56, 95 % KI 1.36-1.77). 1SD (16 mmHg) økning i pulstrykket medførte 55 % økt risiko for utvikling av hjertesvikt (HR 1.55, 95 % KI 1.37-1.75), mens 1SD (10 mmHg) økning i diastolisk blodtrykk var assosiert med 24 % økt risiko (HR 1.24, 95 % KI 1.08-1.42). Disse assosiasjonene var uavhengig av alder, lengde av oppfølging og oppstart av antihypertensiv behandling.

3.3 Antihypertensiva

Det er godt dokumentert at systematisk blodtrykksbehandling fører til normalisering av hypertensjonsrelaterte strukturelle og funksjonelle hjerteforandringer (10). I en stor internasjonal randomisert kontroll studie (RCT) fulgte man 937 pasienter med ekkokardiografi årlig i 4,8 år samtidig som de mottok systematisk blodtrykksbehandling. Av de som hadde venstre ventrikkelhypertrofi ved studiens start, oppnådde 52 % å bli kvitt dette, og konsentrisk remodelering og konsentrisk venstre ventrikkelhypertrofi ble begge redusert med over 80 % (20). Andre randomiserte studier har vist at antihypertensiv behandling reduserer risikoen for utvikling av hjertesvikt med 35-54 % (21, 22).

Flere enn 500 kliniske studier på pasienter med hypertensjon er blitt gjennomført for å undersøke hvilke antihypertensiva som er mest effektive til å redusere ventrikulær hypertrofi. Resultatene har vist seg å være svært varierende. Det som har vært gjennomgående er derimot at dersom blodtrykket reduseres betraktelig som følge av behandling vil venstre ventrikkelmasse reduseres så og si uansett hvilket antihypertensivt medikament man velger (23). I en oversiktsartikkel av Moser og Hebert hvor de så på resultatet fra en rekke langsiktige RCT'er som tok for seg medikamentell behandling av hypertensjon så man at å senke blodtrykket over en 3- til 5-års periode var effektivt for både å hindre hypertrofi av venstre ventrikkel samt utvikling av hjertesvikt (24).

Diuretika har vært brukt i behandlingen av hypertensjon og hjertesvikt i årrekket. De reduserer plasmavolumet og sentralt venetrykk, og gir dermed en reduksjon av preload på hjertet. Hos pasienter hvor lungestuvning er uttalt er diuretika en hjørnestein i behandlingen av hjertesvikt. De senere år har derimot nyere forskning stilt spørsmålsteget ved diuretikaens generelle rolle i hjertesvikt-behandling. Årsaken til dette er deres aktivering av RAAS-systemet som igjen induserer positive inotrope effekter og kardial remodelering (25).

Data fra flere meta-analyser har vist at både angiotensinkonverterende enzymhemmere (ACE-hemmere) og kalsium-blokkere er mer effektive når det kommer til å redusere venstre ventrikkelhypertrofi enn beta-blokkere (23). Samme analyser har plassert diuretika i det midterste sjiktet. Rasjonalet bak blokkade av RAAS som en effektiv metode for å redusere venstre ventrikkelhypertrofi er støttet av en rekke eksperimentelle data som dokumenterer en vekststimulerende effekt av angiotensin II på myokard.

3.4 Ikke-farmakologiske intervensjoner

Som for en rekke andre kroniske sykdommer er livsstilsintervensjoner en viktig bidragsyter for å redusere morbiditet og mortalitet hos pasienter med hypertensjon og hjertesvikt. For alle grader av hypertensjon anbefales livsstilsendringer som en del av behandlingsplanen, og for de med mild hypertensjon anbefales dette som første intervensjon før man vurderer tillegg av medikamenter (26).

Vektreduksjon har vist seg å redusere blodtrykket hos overvektige pasienter. I tillegg har MacMahon et al. funnet at vektreduksjon er direkte assosiert med redusert venstre ventrikkelmasse hos overvektige hypertensive pasienter uavhengig av endringer i blodtrykket (27). Hos hypertensive pasienter som er lett overvektige har man også sett en større reduksjon i venstre ventrikkelmasse gjennom vekttap enn ved bruk av beta-blokkere (28).

Fysisk aktivitet har vist seg å være gunstig både for den fysiske og den psykiske helsen. Flere systematiske oversiktsartikler og meta-analyser av mindre studier har vist at trening forbedrer helse relatert livskvalitet og reduserer hjertesvikt-relatert hospitalisering hos pasienter med hjertesvikt (4). En RCT gjennomført med deltakere fra Frankrike, USA og Canada så på effektene av trening hos 2331 personer med milde til moderate symptomer (NYHA klasse II og III) og $EF \leq 35\%$ (29). Etter 36 timer med veiledet trening i 3 måneder etterfulgt av egentrening og en gjennomsnittlig oppfølgingstid på 30 måneder så man at trening ga en signifikant reduksjon på 11 % i mortalitet og hospitalisering. Selv om denne studien kun viste en mild effekt av trening er fysisk aktivitet anbefalt i de europeiske retningslinjene for behandling av hjertesvikt (4).

Alkohol har vist seg å være en bidragsyter til både økende DBT og SBT (30) og data fra Framinghamstudien antyder at det finnes en assosiasjon mellom uttalt alkoholinntak og økende masse av venstre ventrikkel (31). Walsh et al. har derimot vist at inntak av alkohol ikke er assosiert med en økt risiko for hjertesvikt, selv ved høyt alkoholkonsum (≥ 15 enheter pr uke for menn og ≥ 8 enheter/uke for kvinner) (32). Likevel anbefales det et svært begrenset

alkoholinntak til pasienter med hypertensjon og hypertrofi av venstre ventrikkel da inntak over visse grenser (ca. 40 g/dag) øker blodtrykket og risikoen for ventrikulære arytmier (23).

Assosiasjonen mellom inntak av salt og høyt blodtrykk har lenge vært kjent, men likevel inntar de fleste unødvendig store mengder av salt via kosten. Helsedirektoratet har gått ut med anbefalinger om å begrense saltinntaket (33), spesielt dersom man allerede har høyt blodtrykk, og regjeringen har etter anbefalinger fra Nasjonalt råd for ernæring laget en strategi for reduksjon av saltinntaket i befolkningen (34). I en stor analyse fra 2013 hvor de så på sammenhengen mellom saltreduksjon og blodtrykk i 34 studier fant de at en gjennomsnittlig reduksjon av saltinntak på 4,4 gram per dag reduserte SBT med 4,18 mmHg og DBT med 2,06 mmHg (35). Hva som er det optimale saltinntaket for pasienter med hjertesvikt strides det derimot fortsatt om og enkelte peker på at også et for lavt saltinntak kan ha negative effekter (36).

Kort oppsummert kan man si at ikke-farmakologiske intervensjoner har vist seg å ha en positiv effekt på både å redusere blodtrykket samt redusere venstre ventrikkelhypertrofi og dermed hindre utvikling og videre progresjon av hjertesvikt. Hypertensjon har en sentral rolle som risikofaktor for utvikling av hjertesvikt, og man kan derfor tenke seg at intervensjoner som reduserer blodtrykket også har en gunstig effekt når det gjelder å redusere forekomsten av hjertesvikt.

3.5 Formål/problemstilling

Sammenhengen mellom blodtrykk og hjertesvikt har lenge vært et yndet tema å forske på innenfor det medisinske fagområdet. Det finnes mange internasjonale studier og artikler som tar for seg denne problemstillingen, men det finnes derimot lite nasjonale data på temaet fra den generelle befolkningen. Formålet med denne studien er å vurdere blodtrykkets betydning i risikoen for utvikling av hjertesvikt hos menn og kvinner i den fjerde Tromsøundersøkelsen (Tromsø 4). I min oppgave ønsker jeg å analysere systolisk og diastolisk blodtrykk hver for seg for å se på disse som uavhengige prediktorer for hjertesvikt, samt se på hvilken betydning de ulike nivåene av blodtrykk har på risikoprofilen.

Som en liten del av oppgaven har jeg sammen med to andre medstudenter og hovedveileder undersøkt om hjertesviktdiagnosen i sykehusets pasientjournal (DIPS) samsvarer med diagnosen innhentet fra registeret for utskrivningsdiagnoser ved UNN Tromsø. Resultatet fra dette vil kunne si noe om hvor presise diagnosekodene som settes på sykehuset er, og i hvor stor grad man kan stole på disse til bruk i forskning.

4 Materiale og metode

4.1 Tromsøundersøkelsen

Tromsøundersøkelsen ble initiert i 1974 av Universitetet i Tromsø og er regnet som Norges mest omfattende befolkningsundersøkelse (37). Hensikten bak undersøkelsen var opprinnelig å kartlegge årsaker til kardiovaskulær sykdom og død, samt utvikle forebyggende tiltak mot hjerteinfarkt og hjerneslag (38). Bakgrunnen for dette var den daværende høye mortaliteten knyttet til kardiovaskulære sykdommer i Norge, spesielt blant middelaldrende menn og i den nordnorske befolkningen. Den første Tromsøundersøkelsen inviterte kun menn i aldersgruppen 20-49 år og tok i hovedsak for seg undersøkelser og spørsmål rettet mot kardiovaskulær sykdom og symptomer. Senere har undersøkelsen blitt gjennomført ytterligere 6 ganger og har gradvis tatt for seg et mer omfattende spenn av symptomer, helserelaterte risikofaktorer og sykdommer.

Undersøkelsen har blitt gjennomført med 6-7 års intervaller i perioden 1974-2016 og er navngitt kronologisk (Tromsø 1-7). Basert på folkeregisteret har et stort utvalg av Tromsø kommunes befolkning fått invitasjon til å delta og totalt har 45 473 personer deltatt i minst en av de sju helseundersøkelsene. Data for Tromsøundersøkelsen samles inn ved hjelp av spørreskjema, intervjuer, kliniske undersøkelser og biologiske prøver. Fra og med Tromsø 4 som ble gjennomført i 1994-95 har et utvalg av deltakerne fått mulighet til å gjennomføre en utvidet undersøkelse (del 2), som inkluderte blant annet ultralyd av carotisarteriene og aorta, ekkokardiografi av hjertet, EKG og måling av beintetthet.

4.2 Deltakere

Denne studien er en prospektiv kohortstudie som tar utgangspunkt i data hentet fra den fjerde Tromsøundersøkelsen (Tromsø 4) som ble gjennomført i 1994-95. Alle folkeregistrerte i Tromsø kommune som var 25 år eller eldre ble invitert og det var en oppslutning på 77 %. Totalt møtte 27 158 personer i alderen 25-97 år, hvorav 12 865 var menn og 14 293 var kvinner.

I min studie som tar for seg sammenhengen mellom blodtrykk og hjertesvikt ble deltakere med manglende samtykke, hjertesvikt ved studiestart, manglende gjennomsnittlig blodtrykksverdier (SBP og/eller DBP) eller flyttedato før undersøkelsesdato (negativ observasjonstid) ekskludert fra studien (figur 1). På tidspunktet for siste datautlevering (januar 2018) var det totalt 26 992 personer i datasettet, hvorav alle har gitt gyldig skriftlig samtykke til at deres data kan brukes til medisinsk forskning etter anonymisering.

Etter at 287 deltakere var ekskludert på bakgrunn av kriteriene nevnt ovenfor, besto min studiepopulasjon av totalt 26 871 personer (14136 kvinner og 12735 menn) med en gjennomsnittlig observasjonstid på 14,7 år (SD 5,4).

4.3 Datainnsamling og variabler

Deltakerne mottok et spørreskjema sammen med invitasjonen som de ble bedt om å fylle ut før de kom til klinisk undersøkelse. Spørreskjemaet inkluderte spørsmål om bl.a. generell helsetilstand, diagnostisert hjerte-karsykdom, hjertesykdom i familien, røykevaner og fysisk aktivitet. I tillegg ble det på undersøkelsestidspunktet foretatt måling av høyde, vekt og blodtrykk, samt tatt en blodprøve. Deltakerne fikk også med seg et utvidet spørreskjema med hjem som de skulle fylle ut og sende tilbake med posten.

Ut fra spørreskjemaet ble følgende uavhengige variabler valgt: sigarettøyking, fysisk aktivitet, alkoholinntak, utdanning, hjerneslag, hjerteinfarkt, angina pectoris, diabetes og bruk av blodtrykkssenkende medikamenter. I denne studien har røykere blitt definert ut fra om de har svart ja på følgende spørsmål: «Røyker du sigaretter daglig?». Alkoholinntaket er kategorisert i tre ulike grupper etter hvor mange ganger i måneden deltakeren har oppgitt å drikke alkohol (0 ganger/mnd; 1-7 ganger/mnd; > 7 ganger/mnd). Utdanning er delt i to kategorier hvor de som har fullført 4 eller flere år på universitet er i en egen kategori. For å kartlegge bruken av antihypertensiva har deltakerne fått spørsmål om de bruker blodtrykkssenkende medikamenter, hvor de som har svart at de bruker dette på nåværende tidspunkt har blitt registrert i en kategori, mens de som tidligere eller aldri har brukt det er i en samlet kategori. For å kategorisere det fysiske aktivitetsnivået til deltakerne kombinerte vi informasjon fra to spørsmål knyttet til fysisk aktivitet. Deltakerne måtte for både lett fysisk aktivitet (ikke svett/andpusten) og for hard fysisk aktivitet (svett/andpusten) besvare: «Hvordan har din fysiske aktivitet i fritiden vært det siste året? Tenk deg et ukentlig gjennomsnitt for året. Arbeidsvei regnes som fritid.» Svaralternativene var fordelt på antall timer per uke (ingen; under 1; 1-2; 3 og mer). Ut ifra dette laget vi en ny fysisk aktivitet-variabel med fire kategorier (ingen/lav/moderat/høy fysisk aktivitet) som er vist i tabell 2. Hjerneslag, hjerteinfarkt, angina pectoris og diabetes er registeret som dikotome variabler basert på om deltakeren har oppgitt ja eller nei på spørreskjemaet.

Det ble tatt en blodprøve for å beregne ikke-fastende serum totalkolesterol, high-density lipoprotein (HDL) kolesterol, og triglycerid-nivåer (mmol/L), som ble analysert på avdelingen for laboratoriemedisin ved UNN Tromsø. For å måle blodtrykket ble deltakerne tatt inn i et separat rom med kun en sykepleier tilstede for å gjennomføre målingen. Etter at deltakeren

hadde sittet stille i to minutter ble systolisk og diastolisk blodtrykk målt tre ganger med intervaller på ett minutt ved bruk av et automatisk oscillometrisk blodtrykksapparat (Dinamap Vital Signs Monitor 1846; Critikon INc, Tampa, FL). Gjennomsnittet av måling to og tre ble brukt i analysene og de to blodtrykksvariablene ble deretter delt inn i fire kategorier hver (normalt blodtrykk/mild/moderat/alvorlig hypertensjon, vist i tabell 1). Puls ble målt på tilsvarende måte som blodtrykket og gjennomsnittet av måling to og tre brukt i analysene. Vekt og høyde med målt uten sko og med kun lette klær på. Kroppsmasseindeks (KMI) ble ut ifra dette beregnet etter formelen $KMI = \frac{m}{h^2}$, der m er massen i kg og h er høyde i meter.

4.4 Oppfølging

Observasjonstiden ble beregnet fra dato for undersøkelse i Tromsø 4 til den hendelsen som inntraff først av dato for hjertesvikt, død, flytting eller sluttdato for studien som ble satt til 31. desember 2012. Hospitaliserte tilfeller av hjertesvikt, enten ved poliklinikk eller innleggelse, ble identifisert gjennom å koble deltakerlisten fra Tromsøundersøkelsen med diagnoseregisteret ved Universitetssykehuset Nord-Norge (UNN). De som har fått endepunktet hjertesvikt i denne studien er pasienter som er registrert etter Den internasjonale statistiske klassifikasjonen av sykdommer og beslektede helseproblemer (ICD) med kodene 428 (ICD-9, 1994-98) og/eller I50 (ICD-10, 1999-2012). Informasjon om flytting og død ble hentet inn via det norske folkeregisteret og dødsårsaksregisteret.

4.5 Validering av hjertesvikt

Fra UNN hadde man fått et uttrekk av dem som hadde fått en diagnose for hjertesvikt ved utskrivning fra sykehuset eller på poliklinikken blant dem som hadde møtt på Tromsøundersøkelsen. Vår biveileder ga oss et tilfeldig uttrekk av 77 personer blant dem som i tillegg hadde fått utført ekkokardiografi som ledd i deltakelsen på Tromsøundersøkelsen, fordi valideringen også skulle benyttes for andre prosjekter. Uttrekket inneholdt personnummer, navn og dato for diagnosen.

Sammen med vår hovedveileder gikk vi gjennom alle de 77 journalene for å undersøke om pasienten hadde hjertesvikt. I de elektroniske journalene fra år 2000 søkte vi først etter epikrise eller journalnotat på den datoen som var oppført i det uttrekket vi hadde fått. Vi lette etter symptomer, blodprøvesvar, røntgensvar og ekkokardiografisk undersøkelse for å undersøke om grunnlaget for diagnosen var til stede. Vi gjorde også elektroniske søk i journalen på følgende termer: Hjertesvikt, venstre ventrikkelsvikt, diastolisk svikt, diagnosekoder for hjertesvikt, ekkokardiografi og dyspnoe. For 20 journaler der diagnosen var stilt før år 2000, gikk vi gjennom papirjournaler.

4.6 Etikk

Personvern spiller en sentral rolle i store befolkningsundersøkelser som Tromsø 4. Dette ivaretas i Tromsøundersøkelsen ved at opplysningene som innhentes behandles under strenge regler og alle som får tilgang til materialet har lovpålagt taushetsplikt (37).

Tromsøundersøkelsen har konsesjon fra Datatilsynet og er godkjent av Regional komité for medisinsk forskningsetikk, Nord-Norge. Alle opplysninger blir også anonymisert når det gis ut til forskere, slik at det datamaterialet vi fikk utlevert inneholdt ingen informasjon som kunne identifisere deltakerne. De som deltar i undersøkelsen har gitt sitt skriftlige samtykke til at opplysningene som samles inn kan brukes til godkjente forskningsmål og de har mulighet til å trekke sitt samtykke etter undersøkelsen dersom de skulle ombestemme seg.

4.7 Statistiske analyser

Karakteristika ved start for studiepopulasjonen er presentert i tabell 3 og 4, og er delt inn etter de ulike kategoriene av systolisk og diastolisk blodtrykk, samt kjønn. De kontinuerlige variablene er et gjennomsnitt i den aktuelle blodtrykkskategorien med standardavviket (SD) i parentes, mens de kategoriske variablene er angitt som andel (n) med prosentandel (%) innenfor aktuelle blodtrykkskategori i parentes. For å vurdere om det er en signifikant forskjell mellom de ulike blodtrykksgruppene er det brukt univariat regresjonsanalyse for de kontinuerlige variablene og kji-kvadrattest for de kategoriske variablene.

Cox proporsjonal hazardsregresjonsanalyse ble brukt for å estimere assosiasjonen mellom blodtrykk og hjertesvikt. Med SBT ≤ 139 mmHg og DBT ≤ 89 mmHg som referanse kategorier ble det beregnet Hazard ratio (HR) og 95% konfidensintervall (KI) for de øvrige blodtrykksgruppene. Analysene ble gjort for både systolisk og diastolisk blodtrykk, samt kjønnene separat og samlet. Ved å sette blodtrykkskategoriene som en kontinuerlig variabel kunne vi beregne p-verdien for den lineære trenden mellom gruppene. HR og 95% KI ble også beregnet pr 1SD økning i SBT (20,5 mmHg) og DBT (12,43 mmHg).

For å få en bedre forståelse for hvilke variabler som korrelerer med blodtrykk og hjertesvikt satt vi opp fire ulike modeller. I modell 1 er analysene kun justert for alder. I modell 2 har vi inkludert de «klassiske» risikofaktorene for kardiovaskulær sykdom (alder, KMI, total-kolesterol, triglyserider, HDL-kolesterol, røykevaner, fysisk aktivitetsnivå). Modell 3 har i tillegg alkoholvaner og utdanningsnivå, mens modell 4 også inkluderer sykdomsvariablene hjerneslag, hjerteinfarkt, angina og diabetes. I alle modellene er analysene hvor man har sett på den samlede risikoen for hjertesvikt også justert for kjønn. I separate modeller har jeg vurdert om sammenhengen mellom blodtrykk og hjertesvikt er ulikt mellom menn og kvinner.

Dette ble gjort ved å inkludere kryssprodukt (interaksjonsledd) mellom kjønn og blodtrykk (som kontinuerlig variabel) i modellene hvor også kjønn er med som kovariat. Kumulativ insidensrisiko for hjertesvikt som en funksjon av blodtrykksgruppene er beregnet ved bruk av cox regresjon.

Siden flere av de kategoriske variablene hadde en viss andel manglende verdier grunnet ufullstendig svarutfylling fra deltakerne ble det dannet en ny «missing»-kategori for hver kategoriske variabel. Dette var for å hindre at de deltakerne som manglet data på en eller flere av variablene ble ekskludert fra analysene.

En p-verdi <0.05 ble regnet som statistisk signifikant. Alle analysene ble gjort i IBM SPSS Statistics 25.0 for Mac (Statistical Package for Social Sciences, Chicago, IL, USA).

4.8 Arbeidsprosessen

Arbeidet med denne oppgaven startet i september 2016 hvor jeg i samråd med mine veiledere utarbeidet en aktuell problemstilling ut fra et datasett som biveileder hadde tilgang til. Oktober ble brukt til å skrive en prosjektbeskrivelse og velge ut hvilke variabler fra Tromsøundersøkelsen vi skulle inkludere i min studie. Variablene som er brukt i våre analyser ble hentet inn ved bruk av NESSTAR. Sammen med hovedveileder søkte jeg Tromsøundersøkelsens data- og publikasjonsutvalg (DPU) om godkjenning for utlevering av datamaterialet fra Tromsø 4 og jeg fikk utlevert datamaterialet i januar 2017.

Sommeren 2017 startet jeg med de statistiske analysene i SPSS, samt validering av hjertesviktdiagnosene. Jeg og mine medstudenter analyserte ca. en tredjedel av hjertesvikt-uttrekket hver, og vi brukte samlet anslagsvis ni dager på dette. Da det var en stund siden forrige gang jeg hadde brukt SPSS var biveileder til god hjelp i arbeidet med å klargjøre datasettet og forslag til statistiske analyser. På grunn av at det ble funnet en feil i datamaterialet måtte jeg få utlevert en ny datafil. Denne fikk jeg i slutten av januar 2018 og analysene måtte da gjøres på nytt. Siden jeg på daværende tidspunkt var i praksis, ble dette utsatt til praksis var gjennomført og i mars 2018 gjenopptok jeg de statiske analysene og startet med skriveprosessen. Etter omtrent 14 ukers arbeid og god hjelp fra veiledere ble oppgaven ferdigstilt i juni 2018.

5 Resultater

5.1 Karakteristika ved studiestart

Tabell 3 og 4 viser karakteristika ved studiestart for studiepopulasjonen fordelt etter kjønn og hhv. systolisk og diastolisk blodtrykk. Studien besto av totalt 26 871 personer, hvorav 52,6 % (n = 14 136) var kvinner og 47,4 % (n = 12735) var menn. Alderen varierte fra 25 til 97 år, med gjennomsnittsalder for studiepopulasjonen på 46,9 år (SD 15,0). Observasjonstiden var gjennomsnittlig 14,7 år. Hos både kvinner og menn, samt for begge blodtrykksvariabler utgjorde gruppen med normalt blodtrykk majoriteten. 32,6 % av deltakerne hadde systolisk hypertensjon ved undersøkelsestidspunktet for Tromsø 4 og 16,5 % hadde diastolisk hypertensjon. Det var en signifikant forskjell i alder mellom de ulike blodtrykksgruppene, hvor man ser økende alder ved økende systolisk og diastolisk blodtrykk.

Totalt fikk 5,2 % (n=1387) av deltakerne hjertesvikt i løpet av studien, hvorav 44,9 % (n=623) av disse var kvinner og 55,1 % (n=764) var menn. Andelen som fikk hjertesvikt i de ulike blodtrykksgruppene økte signifikant med økende blodtrykk, noe som var gjennomgående for begge kjønn og begge blodtrykksvariabler ($p < 0.001$). Den største differansen så man mellom gruppene for systolisk blodtrykk hos kvinner, hvor andelen som fikk hjertesvikt steg fra 1,7 % hos de med normalt SBT til 18,6 % hos de med $SBT \geq 180$. For de «klassiske» risikofaktorene for hjerte-karsykdom som KMI, total-kolesterol og triglyserider ser man økende verdier ved økende blodtrykk. Dette gjelder både systolisk og diastolisk blodtrykk, samt for begge kjønn. For HDL-kolesterol er det derimot kun mellom de systoliske blodtrykksgruppene hos menn man ser en signifikant økning i andelen med hjertesvikt.

Generelt er det større komorbiditet (hjerteinfarkt, angina, slag, diabetes) blant personer med høyere blodtrykk. Den vanligste sykdommen av de inkluderte i denne studien er angina for alle grupper blant begge kjønn, og hos kvinner med $SBT \geq 180$ mmHg er det 13,1 % som har registrert at de har eller har hatt angina pectoris (hjertekrampe). Behandling med blodtrykkssenkende medikamenter er også signifikant korrelert med økende blodtrykk, både SBT og DBT. Kvinnene i den høyeste blodtrykksgruppen for både SBT og DBT er de med høyest bruk av antihypertensiva (hhv. 30,3 og 31,5 %). Opp mot 40 % av kvinner og menn har oppgitt at de røyker sigaretter hver dag i den laveste blodtrykksgruppen for SBT og DBT. Med økende blodtrykk ser man en reduksjon i andelen som røyker, og blant kvinner med $DBT \geq 110$ er tallet nede i 16,2 %.

De mest fysisk aktive i studiepopulasjonen er menn med normalt blodtrykk. Man ser en signifikant forskjell mellom blodtrykksgruppene blant de som driver ingen fysisk aktivitet og de som har høy aktivitet, hvor økende blodtrykk er assosiert med mindre fysisk aktivitet. For lav-moderat fysisk aktivitet er forskjellen mellom gruppene ikke like distinkte.

Alkoholvanene i studiepopulasjonen er relativt like mellom de to blodtrykksvariablene, men skiller seg noe mellom kjønnene. Blant de som er avholds er det høyest andel blant de med $SBT \geq 180$ og $DBT \geq 110$ for begge kjønn. Derimot ses inntak av alkohol over 7 ganger per måned hyppigere blant de med høyt blodtrykk hos mennene, mens blant kvinnene er det ingen signifikant forskjell mellom blodtrykksgruppene i denne kategorien. Andelen med utdanning på 4 år eller mer på universitet er høyest blant de laveste blodtrykksgruppene og synker i takt med økende blodtrykk ($p < 0.001$). Denne trenden ses i alle blodtrykksgruppene og for begge kjønn.

5.2 Systolisk blodtrykk og hjertesvikt

Sett over ett er økt systolisk blodtrykk assosiert med økt risiko for å utvikle hjertesvikt (tabell 5). Om man ser på kjønnene samlet i den aldersjusterte modellen (modell 1) er det 14 % (HR 1.14, 95 % KI 0.99-1.31) økt risiko for å utvikle hjertesvikt dersom man har mild hypertensjon sammenliknet med normalt blodtrykk. Ved SBT mellom 160 til 179 øker risikoen med 41 % (HR 1.41, 95 % KI 1.21-1.65) og om SBT overstiger 180 mmHg er risikoøkningen 60 % (HR 1.60, 95 % KI 1.34-1.92). I gruppen for mild hypertensjon er ikke den økte risikoen for hjertesvikt statistisk signifikant for verken kjønnene samlet eller separat. Dersom SBT ligger mellom 160-179 ser man derimot en 56 % (HR 1.56, 95 % KI 1.23-1.98) økt risiko for å utvikle hjertesvikt blant kvinnene og i den høyeste blodtrykksgruppen er risikoen økt med 74 % (HR 1.74, 95 % KI 1.35-2.25). Hos mennene er risikoøkningen hhv. 31 % (HR 1.31, 95 % KI 1.07-1.61) og 47 % (HR 1.47, 95 % KI 1.12-1.92) i samme blodtrykksgrupper.

I modell 2 og 3 hvor man har justert for typiske risikofaktorer assosiert med hjertesykdom (modell 2), samt alkohol og utdanning (modell 3) ser man at HR for hjertesvikt er ganske like innenfor de samme blodtrykksgruppene både for kjønnene separat og i den samlede analysen. Eksempelvis er risikoøkningen for hjertesvikt ved moderat hypertensjon for kvinner i modell 2 38 % (HR 1.38, 95 % KI 1.08-1.76), mens den i modell 3 er 36 % (HR 1.36, 95 % KI 1.06-1.74). Sammenlikner man med tallene i modell 1 er derimot risikoestimatene noe lavere i disse modellene. Blant mennene er det dessuten kun ved $SBT \geq 180$ i modell 2 hvor risikoøkningen er statistisk signifikant (HR 1.33, 95 % KI 1.01-1.75).

Ved inkludering av sykdomsvariablene (modell 4) ser man at risikoøkningen for hjertesvikt i den samlede analysen går fra 13 % (HR 1.13, 95 % KI 0.99-1.30) blant de med mild hypertensjon til 50 % (HR 1.50, 95 % KI 1.24-1.80) hos de med alvorlig hypertensjon. For menn er det kun i den øverste blodtrykkgruppen at risikoøkningen er signifikant (HR 1.52, 95 % KI 1.16-2.00) i denne modellen. Blant kvinnene er det derimot signifikant risikoøkning for alle blodtrykksgupper, hvor mild hypertensjon gir 27 % (HR 1.27, 95 % KI 1.01-1.60) økt risiko for hjertesvikt, moderat hypertensjon gir 47 % (HR 1.47, 95 % KI 1.15-1.88) økt risiko og ved alvorlig hypertensjon stiger risikoestimatet til 57 % (HR 1.57, 95 % KI 1.21-2.04). For alle modeller og begge kjønn (sett over ett og separat) er p-verdien for den lineære trenden signifikant.

Dersom man ser på risikoen for å utvikle hjertesvikt pr 1SD (20,5 mmHg) økning i systolisk blodtrykk er det en signifikant økt risiko for både kvinner og menn. Risikoøkningen er høyest blant kvinnene i modell 1 (HR 1.19, 95 % KI 1.12-1.28) og lavest blant mennene i modell 2 og 3 (HR 1.08, 95 % KI 1.00-1.16).

5.3 Diastolisk blodtrykk og hjertesvikt

For diastolisk blodtrykk ser man blant mennene at det er først når DBT overstiger 100 mmHg at risikoen for hjertesvikt øker signifikant (tabell 6). I den aldersjusterte modellen er DBT mellom 100-109 assosiert med en 65 % (HR 1.65, 95 % KI 1.30-2.08) økt risiko, og ved DBT ≥ 110 er dette tallet økt til 70 % (HR 1.70, 95 % KI 1.20-2.39).

Blant kvinnene er det mellom 30-39 % økt risiko for hjertesvikt ved mild diastolisk hypertensjon sammenliknet med normalt blodtrykk. En ytterligere økning i DBT ser derimot ikke ut til å gi noen videre økt risiko for hjertesvikt, verken ved moderat eller alvorlig hypertensjon. Ser man på kjønnene samlet er det 22 % (HR 1.22, 95 % KI 1.07-1.40) økt risiko ved mild hypertensjon i den aldersjusterte modellen. Ved moderat hypertensjon er risikoøkningen 42 % (HR 1.42, 95 % KI 1.19-1.70) og ved alvorlig hypertensjon er det 57 % (HR 1.57, 95 % KI 1.24-1.99) økt risiko for hjertesvikt. Sammenlikner man med de andre modellene hvor flere variabler er inkludert er risikoøkningen noe lavere enn i modell 1.

Sett bort fra blant kvinnene i modell 3, er det for alle modeller og for begge kjønn en signifikant p-verdi for den lineære trenden mellom blodtrykksgruppene. Det er dermed en økt risiko for hjertesvikt ved økende diastolisk blodtrykk. Dette ser man også ved 1SD (12,43 mmHg) økning i DBT hvor en enhet er assosiert med 14 % økt risiko for hjertesvikt i den aldersjusterte modellen for begge kjønn, både samlet og separat. Dette tallet er relativt likt det

vi ser for systolisk blodtrykk. I figur 2 er den kumulative sannsynligheten for å få hjertesvikt etter de ulike blodtrykksgruppene for systolisk og diastolisk blodtrykk fremstilt. Kurvene er justert for alder og kjønn, og man ser at det for begge blodtrykksvariabler er en økende risiko ved økende blodtrykk.

5.4 Kjønnforskjeller

Av 14 136 kvinner utviklet 4,4 % hjertesvikt, hvorav 72,6 % (n=452) hadde forutgående systolisk hypertensjon og 36,4 % (n=227) hadde forutgående diastolisk hypertensjon. Blant de 12 735 mennene utviklet 6 % hjertesvikt og av disse hadde 60,3 % (n=461) systolisk hypertensjon og 34,6 % (n=264) diastolisk hypertensjon ved studiestart. I modellene hvor vi vurderte om det var noen forskjell i sammenhengen mellom blodtrykk og hjertesvikt hos kvinner og menn fant vi at det ikke var noen signifikante interaksjoner i noen av de fire modellene. Dette gjaldt både for systolisk og diastolisk blodtrykk.

5.5 Validering av hjertesviktdiagnosen

Vi kunne bekrefte at 68 av de 77 pasientene hadde en sikker hjertesvikt. Dette gir en positiv prediktiv verdi (PPV) på 88 %. De 9 pasientene som ikke hadde hjertesvikt hadde følgende funn: 3 dyspné pga. respirasjonssvikt, 2 koronarsykdom uten hjertesvikt, 1 operert aortastenose uten hjertesvikt, 1 hadde hjertesvikt som henvisningsdiagnose som ble avkreftet, 2 hadde ingen tegn til hjerte- eller lungesykdom eller dyspné overhodet.

6 Diskusjon

I denne studien har vi sett på sammenhengen mellom blodtrykk og hjertesvikt blant menn og kvinner i den fjerde Tromsøundersøkelsen fra 1994-95. Gjennom en prospektiv kohortstudie har vi vist at økende blodtrykk er assosiert med økt risiko for hjertesvikt hos begge kjønn. Dette gjaldt for både systolisk og diastolisk blodtrykk. Totalt fikk 5,2 % av deltakerne hjertesvikt, hvorav 44,9 % av disse var kvinner og 55,1 % var menn. Vi kunne ikke påvise noen signifikant forskjell mellom kjønnene, verken for diastolisk eller systolisk blodtrykk.

6.1 Blodtrykk og hjertesvikt

Sammenlikner vi prevalensen av hjertesvikt og hypertensjon med andre studier og befolkningsundersøkelser ser man at resultatene er nokså like det vi har funnet (5, 12). Av studiepopulasjonen utviklet 5,2 % av deltakerne hjertesvikt i løpet av oppfølgingstiden på gjennomsnittlig 14,7 år. Andelen med hypertensjon på 32,6 % for SBT samsvarer med tidligere funn fra Tromsøundersøkelsen og Helseundersøkelsen i Nord-Trøndelag (14). Man

så også en signifikant forskjell i alder mellom de ulike blodtrykksgruppene, hvor økende blodtrykk var assosiert med økende alder.

Data fra Framinghamstudien har vist at opp mot 91 % av de som får systolisk hjertesvikt har tidligere påvist hypertensjon (17). I vår studie så man at 72,6 % av kvinnene som utviklet hjertesvikt hadde forutgående systolisk hypertensjon og 36,4 % hadde diastolisk hypertensjon. Hos mennene som fikk hjertesvikt hadde 60,3 % systolisk hypertensjon og 34,6 % diastolisk hypertensjon ved studiestart. Andelen med forutgående systolisk hypertensjon var derfor uttalt blant de 1387 deltakerne som utviklet svikt, noe som styrker teorien om høyt blodtrykk som en viktig bidragsyter til hjertesvikt. Ser man på tallene for diastolisk blodtrykk er andelen med hypertensjon blant hjertesviktpasientene noe lavere. Dette korrelerer dog med den generelle prevalensen av diastolisk hypertensjon i studiepopulasjonen som er betydelig lavere enn for systolisk hypertensjon.

Hypertensjon er en kjent risikofaktor for hjertesvikt hos både kvinner og menn. Levy et al. har tidligere vist at hypertensjon er assosiert med en tredoblet risiko for hjertesvikt hos kvinner og en dobbelt risiko hos menn (17). I våre analyser var risikoestimatene noe lavere. Ser man på den aldersjusterte risikoen for utvikling av hjertesvikt samlet hos begge kjønn er det 60 % økt risiko ved SBT over 180 mmHg sammenliknet med normalt systolisk blodtrykk. Man så ikke noen signifikant økt risiko for hjertesvikt ved mild systolisk hypertensjon hos verken kvinner eller menn. Det samme gjaldt for diastolisk blodtrykk blant mennene, hvor man først så en signifikant risikoøkning ved DBT>100 (aldersjustert: HR 1.65, 95 % KI 1.30-2.08). For kvinner er mild diastolisk hypertensjon assosiert med en 30-39 % økt risiko for hjertesvikt. Derimot viser det seg at en ytterligere økning i diastolisk blodtrykk ikke gir en videre økning av risikoen for svikt blant kvinnene. I vårt materiale kunne vi ikke finne en signifikant kjønnsforskjell i risikoen for utvikling av hjertesvikt. Dette gjaldt både for systolisk og diastolisk blodtrykk. Tidligere studier (17, 18) har vist en noe større risiko for utvikling av hjertesvikt hos kvinner enn menn og til tross for at vi fikk høyere risikoestimat for hjertesvikt blant kvinnene, var ikke kjønnsforskjellen statistisk signifikant.

For å justere for mulige konfunderende faktorer har vi laget fire ulike modeller i våre regresjonsanalyser. I den første modellen (modell 1) har vi kun justert for alder. Som tidligere nevnt var det en betydelig forskjell i alder mellom de ulike blodtrykksgruppene, hvor gjennomsnittsalderen økte i takt med blodtrykket. I vår andre modell (modell 2) har vi i tillegg justert for de «klassiske» risikofaktorene for kardiovaskulær sykdom. Denne inkluderer blant annet KMI og fysisk aktivitet som er sentrale faktorer som har vist seg å

kunne påvirke risikoen for hjertesvikt. MacMahon et al. (27) har vist at vektreduksjon er direkte assosiert med redusert masse av venstre ventrikkel i overvektige hypertensive pasienter, og flere metanalyser har konkludert med at trening reduserer hjertesvikt-relatert hospitalisering hos pasienter med hjertesvikt (4). Vi ser også av karakteristika for studiepopulasjonen at det er deltakerne med lavest blodtrykk som er de mest aktive. I vår tredje modell har vi videre inkludert alkohol og utdanning. Sammenlikner man de tre første modellene ser man at modell 1 har noe høyere risikoestimer enn modell 2 og 3. Trolig skyldes dette at variablene inkludert i modell 2 og 3 er faktorer som individuelt påvirker risikoen for hjertesvikt. Derimot ser vi at det skiller lite mellom de to sistnevnte modeller og bidraget til alkohol og utdanning har liten effekt på HR for hjertesvikt. Videre har vi i vår siste modell (modell 4) inkludert sykdomsvariablene hjerneslag, hjerteinfarkt, angina pectoris og diabetes. Ut ifra karakteristika ved studiestart er dette sykdommer som man ser i økende grad ved økende blodtrykk. Dog er ikke disse tallene justert for alder og med tanke på det store aldersspranget mellom blodtrykksgruppene er det naturlig å se en økt komorbiditet med økende alder. I regresjonsanalysene ser man at det er en signifikant forskjell i risikoen for hjertesvikt i de ulike blodtrykksgruppene i modell 4. Sammenlikner man risikoestimaterne med de andre modellene ser man at risikoen ligger noe nærmere modell 1 enn 2 og 3.

I tillegg til de fire modellene utførte vi også regresjonsanalyser hvor vi justerte for blodtrykksbehandling og puls hver for seg. Årsaken til dette er at vi forventer at begge variablene i stor grad korrelerer med blodtrykksgruppene. Dette så man blant annet da det var de med høyest blodtrykk som hadde størst andel med bruk av antihypertensiva. Resultatene for disse analysene er ikke fremstilt i tabellene da de ikke ga noe vesentlig endret utfall enn de andre modellene som er inkludert.

For å utvide forståelsen for blodtrykkets betydning på utvikling av hjertesvikt har vi i tillegg til de fire blodtrykksgruppene valgt å beregne HR for hver økning av ett standardavvik (1SD) for både SBT og DBT. For systolisk blodtrykk betyr det en økning på 20,5 mmHg og for diastolisk er tilsvarende tall 12,43 mmHg. For både kvinner og menn, samt for begge blodtrykksvariabler ser man en signifikant økt risiko for hjertesvikt. Høyest er den for 1SD av SBT for kvinner i modell 1 (HR 1.19, 95 % KI 1.12-1.28). Til sammenlikning ble det gjort en kohortstudie av Levy et al. publisert i 2003 hvor de så på de ulike blodtrykksvariablene som prediktorer for hjertesvikt (19). De fant at 1SD (20 mmHg) økning i SBT var assosiert med 56 % økt risiko for hjertesvikt og 1SD (10 mmHg) økning i DBT var assosiert med en 24 % økt risiko.

Framingham Heart study (FHS) er en amerikansk befolkningsundersøkelse som siden 1948 har bidratt med betydelig informasjon om kardiovaskulær sykdoms epidemiologi (39). Tromsøundersøkelsen har mange likhetstrekk med denne og resultater fra FHS har derfor vært et viktig sammenlikningsgrunnlag i denne oppgaven. Som nevnt over viser våre funn en noe svakere sammenheng mellom blodtrykk og hjertesvikt enn hva studier basert på materiale fra FHS har vist (17, 19). Hva som er bakgrunnen for dette er usikkert. Det er dog verdt å merke seg at datamaterialet fra FHS som vi har sammenliknet med har brukt informasjon innhentet i perioden 1968 til 1994. Både prevalensen av hjertesvikt og hypertensjon har endret seg siden den tid (14, 40). Til tross for at insidensen av hjertesvikt har gått ned, har prevalensen av sykdommen økt som følge av økt overlevelse for pasienter med hjertesvikt og en stadig eldre befolkning (40). Befolkningsundersøkelser fra Norge har i tillegg vist at andelen med høyt blodtrykk har sunket i alle aldersgrupper de siste tiårene, noe som kan tenke seg å påvirke resultatene (14). Hopstock et al. har vist at dette gjaldt både for DBT og SBT (15). Behandlingen av hjertesvikt og hypertensjon har også gått igjennom store endringer siden dataene fra FHS-studiene ble ferdigstilt, noe som kan være en annen årsak til sprikende resultater.

6.2 Svakheter og styrker med studien

Tromsøundersøkelsen er en omfattende befolkningsundersøkelse som har hatt et høyt fremmøte. Data fra undersøkelsen gjennomført i 1994-95 som vi har brukt i denne studien inkluderer et stort antall deltakere og har relativt lang observasjonstid som gir et godt grunnlag for statistiske analyser og pålitelige resultater. Dette gjelder spesielt når man skal se på et spesifisert endepunkt som hjertesvikt som er en tilstand som i de fleste tilfeller utvikles over tid og rammer omlag 5 % av befolkningen. Man kan tenke seg at den store oppslutningen delvis eliminerer seleksjonsbias da man får med et stort og variert utvalg av befolkningen. Tromsøundersøkelsen er også koblet opp mot Universitetssykehuset Nord-Norge og deres registre slik at alle pasienter som er i kontakt med spesialisthelsetjenesten vil kunne følges opp med tanke på ulike endepunkt og man kan videre bruke dette til forskning. På grunn av geografi og UNN Tromsø's pasientdekning er det naturlig å gå ut ifra at de fleste som deltar i Tromsøundersøkelsen og som har behov for oppfølging i spesialisthelsetjenesten vil benytte dette sykehuset.

Studien vi har gjennomført er en prospektiv kohortstudie. Dette er en studiedesign som er egnet for å studere effekten av eksposisjoner i forhold til et gitt utfall og sammenhenger mellom ulike faktorer. Fordelen med en prospektiv kohortstudie er at man starter med en

studiepopulasjon hvor ingen har det utfallet man er på jakt etter og at man deretter kan følge opp populasjonen med tanke på dette utfallet. Ved bruk av en slik studiedesign eliminerer man i stor grad «recall bias», en type informasjonsbias hvor deltakeren i etterkant av studien må oppgi hvorvidt han eller hun har vært utsatt for eksponeringen og i hvilken grad, slik som i en kasus kontrollstudie. I dette tilfellet ble alle som hadde fått diagnosen hjertesvikt før Tromsø 4 ekskludert fra materialet og de som i løpet av observasjonstiden fikk hjertesvikt ble fanget opp via kobling til utskrivningsregisteret for UNN.

Til tross for at man har brukt gjennomsnittet av to målinger vil blodtrykkmålingen kunne være en svakhet ved studien. Årsaken til dette er at målingene er foretatt innenfor et relativt kort tidsrom og trenger dermed ikke være representativt for deltakerens egentlige blodtrykk. «Hvitfrakks-hypertensjon» er et fenomen hvor pasienten får høyere blodtrykk når vedkommende er hos legen enn når det måles hjemme (41). Ifølge O'Brien et al. ses dette i 15 til 30 % av tilfellene hvor en pasient får målt forhøyet blodtrykk på kontoret (42, 43). Selv om personalet som innhenter informasjon til Tromsøundersøkelsen ikke er leger, kan det tenkes at dette fenomenet likevel oppstår da pasienten settes i en liknende setting. Man kan derfor tenke seg at prevalensen av hypertensjon i vårt datamateriale er noe høyere enn den reelle prevalensen i befolkningen.

Et annet usikkerhetsmoment med studien er knyttet til utskrivningsdiagnosen hjertesvikt som er satt av utskrivende lege ved UNN. Tidligere funn ved sammenlikning av data fra journalgjennomgang og administrative databaser har vist varierende resultater. I en oversiktsartikkel fra 2014 (44) hvor de inkluderte data fra 19 studier publisert mellom 1999-2009 så man at spesifisiteten var $\geq 95\%$ i alle studiene og positiv prediktiv verdi (PPV) samt negativ prediktiv verdi (NPV) var $\geq 87\%$ i majoriteten av studiene. Sensitiviteten viste seg derimot å være noe lavere med $\leq 69\%$ i 8 av de 14 studiene hvor denne verdien var oppgitt. Til tross for at PPV og NPV i disse studiene viste seg å være generelt relativt høye, er det verdt å merke seg at disse er avhengig av prevalensen av tilstanden i studiepopulasjonen, og vil derfor være lavere for sjeldne tilstander enn for mer vanlige. For hjertesvikt vil man blant annet forvente en høyere PPV og NPV hos de eldre hvor tilstanden er mer vanlig enn hos de yngre. En ung studiepopulasjon vil derfor ha lavere prevalens av hjertesvikt og dermed lavere PPV og NPV. Våre funn etter validering av diagnosen hjertesvikt fra registeret for utskrivningsdiagnoser ved UNN bekreftet at 68 av de 77 pasientene vi validerte hadde sikker hjertesvikt. Dette gir en PPV på 88 %, noe som vi anser som et relativt godt resultat. Vi kan på bakgrunn av dette anta at den prevalensen vi fant for hjertesvikt i Tromsø 4 er tilnærmet lik

det reelle tallet i befolkningen, noe som styrker våre funn og taler for at diagnosene fra utskrivningsregisteret ved UNN er pålitelig nok til å brukes i forskningsøyemed.

6.3 Implikasjon av funnene

Våre funn fra denne studien samsvarer med det tidligere litteratur har vist og understreker at hypertensjon er en viktig bidragsyter til hjertesvikt. Skal man se på hva dette har å si for den medisinske praksisen og pasientene vil hovedfokusene ligge på betydningen av å behandle hypertensjon for å hindre utvikling og progresjon av hjertesvikt. Til tross for at antihypertensiva ikke har vært et av hovedfokusene i denne oppgaven, kan man likevel ut fra de funnene vi har gjort tenke seg at systematisk blodtrykksbehandling vil kunne bidra til å redusere risikoen for hjertesvikt gjennom å senke prevalensen av hypertensjon. Spesielt vil dette være viktig i primærhelsetjenesten hvor mesteparten av oppstart og oppfølging av blodtrykksbehandlingen foregår. Ett interessant tema for kommende forskningsoppgaver tilknyttet Tromsøundersøkelsen hadde vært rollen til antihypertensiva i behandlingen av hjertesvikt, samt å utvide det til hvilke typer antihypertensiva som er mest effektive. Det er også viktig å vektlegge de ikke-farmakologiske intervensjonene som en del av behandlingen for både hypertensjon og hjertesvikt, da disse spesielt tidlig i forløpet vil kunne ha betydelig effekt på livskvalitet og prognose. Dette gjelder både i den individuelle oppfølgingen og behandlingen av pasienter med disse sykdommene, samt i et befolkningsperspektiv. Eksempler på tiltak er å tilrettelegge for økt fysisk aktivitet, øke kunnskapen om risikofaktorer og oppfordre produsentene av ferdigmat til å redusere saltinnholdet.

Siden vi ikke hadde tilgang til nærmere informasjon om hjertesvikt-diagnosen til deltakerne i Tromsø 4 har vi ikke hatt muligheten til å skille mellom de ulike undergruppene av hjertesvikt. Som nevnt i innledningen finnes det flere typer hjertesvikt som har ulik etiologi og patofysiologi. Et forslag til senere forskning kunne derfor vært å skille mellom de ulike subgruppene av hjertesvikt og undersøke blodtrykkets betydning i utvikling av disse.

Det er gjort ingen eller svært få studier på sammenhengen mellom blodtrykk og hjertesvikt i Norge og det er derfor lite nasjonale data å sammenlikne våre resultater med. Vi kan likevel tenke oss at befolkningen i Tromsø er representativ for Norges befolkning og at man ville forventet liknende resultater fra andre norske helseundersøkelser. Tromsø er en kommune med relativt få immigranter og majoriteten av deltakerne er derfor av kaukasisk opprinnelse. Dette gjør at funnene i liten grad kan overføres til befolkningsgrupper med annen etnisk bakgrunn.

7 Konklusjon

Vår studie bekrefter assosiasjonen mellom blodtrykk og hjertesvikt. Vi fant at økende blodtrykk ga økt risiko for hjertesvikt blant kvinner og menn i den fjerde Tromsøundersøkelsen fra 1994-95. Dette gjaldt for både systolisk og diastolisk blodtrykk. Til tross for at andre liknende internasjonale studier har vist en større risiko for hjertesvikt blant hypertensive kvinner enn menn fant vi ingen signifikant kjønnsforskjell i vårt materiale. Gjennom systematisk gjennomgang av 77 journaler hvor pasientene hadde fått hjertesvikt som utskrivningsdiagnose ved UNN fant vi at 68 pasienter hadde sikker hjertesvikt. Dette ga en PPV på 88 % som tyder på at de fleste som får diagnosen hjertesvikt ved utskrivelse fra UNN faktisk har tilstanden.

Funnene fra denne studien viser hvor viktig behandling av hypertensjon er for utviklingen av hjertesvikt. Ut fra våre funn kan en anta at man gjennom systematisk og god blodtrykksbehandling kan hindre utvikling og progresjon av hjertesvikt, en alvorlig tilstand med økende prevalens.

8 Referanser

1. Tribouilloy C, Rusinaru D, Mahjoub H, Souliere V, Levy F, Peltier M, et al. Prognosis of heart failure with preserved ejection fraction: a 5 year prospective population-based study. *Eur Heart J*. 2008;29(3):339-47.
2. Aarønæs M, Atar D, Bonarjee V, al. e. Kronisk hjertesvikt - etiologi og diagnostikk. *Tidsskr Nor Lægeforen*. 2007;127(2):171-3.
3. Warren D, Cox T, Firth J, Dwight J. *Oxford Textbook of Medicine: Cardiovascular Disorders*. 5. utg. Oxford: Oxford University Press; 2016.
4. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2012;33(14):1787-847.
5. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(8):891-975.
6. Lilly L. *Pathophysiology of heart disease*. 5. utg. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
7. *Legevakthåndboken. Hjertesvikt* [Internett]. Gyldendal Akademisk; 2015 [oppdatert 2015; lest 21.05.18]. Tilgjengelig fra: http://www.lvh.no/symptomer_og_sykdommer/hjerte_og_kar/hjertesvikt/hjertesvikt.
8. Stromberg A, Martensson J. Gender differences in patients with heart failure. *Eur J Cardiovasc Nurs*. 2003;2(1):7-18.
9. Kenchaiah S, Vasan RS. Heart Failure in Women--Insights from the Framingham Heart Study. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2015;29(4):377-90.
10. Løchen M, Gerds E. *Kvinnehjarter: En medisinsk fagbok om vanlige hjertesykdommer*. Oslo: Gyldendal akademisk; 2015.
11. *Mindre risiko for å dø av folkesykdommer* [Internett]. Oslo: Folkehelseinstituttet; 2017 [oppdatert 2017; lest 14.04.18]. Tilgjengelig fra: <https://www.fhi.no/nyheter/2017/mindre-risiko-for-a-do-av-folkesykdommer2/>.
12. *Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks*. Geneva, Switzerland: World Health Organization 2009. Tilgjengelig fra: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GlobalHealthRisks_report_full.pdf
13. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2013;34(28):2159-219.
14. *Høyt blodtrykk (indikator 11)* [Internett]. Oslo: Folkehelseinstituttet 2017 [oppdatert 2017; lest 10.04.18]. Tilgjengelig fra: <https://www.fhi.no/nettpub/ncd/blodtrykk/hoyt-bt/>
15. Hopstock L, Bønaa K, Eggen A, Grimsgaard S, Jacobsen B, Løchen M, et al. Longitudinal and Secular Trends in Blood Pressure Among Women and Men in Birth Cohorts Born

- Between 1905 and 1977: The Tromsø Study 1979 to 2008. *Hypertension*. 2015;66:496-501.
16. Gerds E, Omvik P, Mo R, Kjeldsen SE. Hypertensjon og hjertesykdom. *Tidsskr Nor Lægeforen*. 2006;124(6):902-5.
 17. Levy D, Larson MG, Vasan RS, Kannel WB, Ho KK. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA*. 1996;275(20):1557-62.
 18. Butler J, Kalogeropoulos AP, Georgiopoulou VV, Bibbins-Domingo K, Najjar SS, Sutton-Tyrrell KC, et al. Systolic blood pressure and incident heart failure in the elderly. The Cardiovascular Health Study and the Health, Ageing and Body Composition Study. *Heart*. 2011;97(16):1304-11.
 19. Haider AW, Larson MG, Franklin SS, Levy D, Framingham Heart S. Systolic blood pressure, diastolic blood pressure, and pulse pressure as predictors of risk for congestive heart failure in the Framingham Heart Study. *Ann Intern Med*. 2003;138(1):10-6.
 20. Gerds E, Cramariuc D, de Simone G, Wachtell K, Dahlof B, Devereux RB. Impact of left ventricular geometry on prognosis in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy (the LIFE study). *Eur J Echocardiogr*. 2008;9(6):809-15.
 21. Dahlof B, Lindholm LH, Hansson L, Schersten B, Ekbom T, Wester PO. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension). *Lancet*. 1991;338(8778):1281-5.
 22. Kostis JB, Davis BR, Cutler J, Grimm RH, Jr., Berge KG, Cohen JD, et al. Prevention of heart failure by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. SHEP Cooperative Research Group. *JAMA*. 1997;278(3):212-6.
 23. Schmieder RE, Messerli FH. Hypertension and the heart. *J Hum Hypertens*. 2000;14(10-11):597-604.
 24. Moser M, Hebert PR. Prevention of disease progression, left ventricular hypertrophy and congestive heart failure in hypertension treatment trials. *J Am Coll Cardiol*. 1996;27(5):1214-8.
 25. Deedwania PC. The progression from hypertension to heart failure. *Am J Hypertens*. 1997;10(10 Pt 2):280S-8S.
 26. Nasjonal faglig retningslinje for forebygging av hjerte- og karsykdom: legemiddelbehandling av høyt blodtrykk. Oslo: Helsedirektoratet; 2018. Tilgjengelig fra: <https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/forebygging-av-hjerte-og-karsykdom/seksjon?Tittel=legemidler-ved-primerforebygging-av-9921#legemiddelbehandling-av-høyt-blodtrykksterk-anbefaling>.
 27. MacMahon SW, Wilcken DE, Macdonald GJ. The effect of weight reduction on left ventricular mass. A randomized controlled trial in young, overweight hypertensive patients. *N Engl J Med*. 1986;314(6):334-9.
 28. MacMahon SW, Macdonald GJ, Bernstein L, Andrews G, Blacket RB. Comparison of weight reduction with metoprolol in treatment of hypertension in young overweight patients. *Lancet*. 1985;1(8440):1233-6.
 29. O'Connor CM, Whellan DJ, Lee KL, Keteyian SJ, Cooper LS, Ellis SJ, et al. Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. *JAMA*. 2009;301(14):1439-50.

30. Keil U, Chambless L, Remmers A. Alcohol and blood pressure: results from the Luebeck Blood Pressure Study. *Prev Med.* 1989;18(1):1-10.
31. Manolio TA, Levy D, Garrison RJ, Castelli WP, Kannel WB. Relation of alcohol intake to left ventricular mass: The Framingham Study. *J Am Coll Cardiol.* 1991;17(3):717-21.
32. Walsh CR, Larson MG, Evans JC, Djousse L, Ellison RC, Vasan RS, et al. Alcohol consumption and risk for congestive heart failure in the Framingham Heart Study. *Ann Intern Med.* 2002;136(3):181-91.
33. Nasjonal faglig retningslinje for forebygging av hjerte- og karsykdom. Oslo: Helsedirektoratet; 2018. Tilgjengelig fra: <https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/forebygging-av-hjerte-og-karsykdom/seksjon?Tittel=kartlegging-av-levevaner-og-9892#kostråd-ved-primær--og-sekundærforebygging-av-hjerte--og-karsykdommersvak-anbefaling>.
34. Strategi for reduksjon av saltinntaket i befolkningen: anbefaling fra Nasjonalt råd for ernæring Helsedirektoratet; 2011. Report No.: IS-0339. Tilgjengelig fra: <https://www.regjeringen.no/contentassets/638a0ab0f04a42ccb2e4c38e55ffb808/saltstrategi.pdf>.
35. He FJ, Li J, Macgregor GA. Effect of longer term modest salt reduction on blood pressure: Cochrane systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ.* 2013;346:f1325.
36. Klemsdal T, Svendsen M. Saltinntak og kardiovaskulær sykdom: hva kan oppnås og hvordan? *Hjerteforum.* 2014;27(2):24-30.
37. Om Tromsøundersøkelsen [Internett]. Tromsø: Universitetet i Tromsø - Norges arktiske universitet 2017 [opdatert 2017; lest 03.04.18]. Tilgjengelig fra: https://uit.no/forskning/forskningsgrupper/sub?p_document_id=367276&sub_id=377965
38. Jacobsen BK, Eggen AE, Mathiesen EB, Wilsgaard T, Njolstad I. Cohort profile: the Tromsø Study. *Int J Epidemiol.* 2012;41(4):961-7.
39. Mahmood SS, Levy D, Vasan RS, Wang TJ. The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective. *Lancet.* 2014;383(9921):999-1008.
40. Dunlay SM, Roger VL. Understanding the epidemic of heart failure: past, present, and future. *Curr Heart Fail Rep.* 2014;11(4):404-15.
41. 24-timers ambulatorisk blodtrykksmåling [Internett]. NHI.no; 2015 [opdatert 2013; lest 07.05.18]. Tilgjengelig fra: <https://nhi.no/for-helsepersonell/seminarer/hypertensjon/pasientinformasjoner/24-timers-ambulatorisk-blodtrykksmaling/>
42. Pickering TG, James GD, Boddie C, Harshfield GA, Blank S, Laragh JH. How common is white coat hypertension? *JAMA.* 1988;259(2):225-8.
43. O'Brien E, Coats A, Owens P, Petrie J, Padfield PL, Littler WA, et al. Use and interpretation of ambulatory blood pressure monitoring: recommendations of the British hypertension society. *BMJ.* 2000;320(7242):1128-34.
44. McCormick N, Lacaille D, Bhole V, Avina-Zubieta JA. Validity of heart failure diagnoses in administrative databases: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2014;9(8):e104519.

9 Vedlegg

9.1 Tabeller

Tabell 1. Definisjoner og klassifisering av blodtrykksnivåer (10)

Diagnose	Systolisk blodtrykk (mmHg)	Diastolisk blodtrykk (mmHg)
Optimalt blodtrykk	< 120	< 80
Normalt blodtrykk	< 130	< 85
Høyt normalt blodtrykk	130-139	85-89
Mild hypertensjon	140-159	90-99
Moderat hypertensjon	160-179	100-109
Alvorlig hypertensjon	≥ 180	≥ 110
Isolert systolisk hypertensjon	≥ 140	< 90
Isolert diastolisk hypertensjon	< 140	≥ 90

Tabell 2. Utarbeidelse av ny variabel for fysisk aktivitet, med fire nye kategorier, fra opprinnelige variabler for lett og hard fysisk aktivitet.

		Hard fysisk aktivitet			
		1	2	3	4
Lett aktivitet	1	Ingen	Lav grad	Lav grad	Moderat grad
	2	Lav grad	Lav grad	Lav grad	Moderat grad
	3	Lav grad	Lav grad	Moderat grad	Moderat grad
	4	Moderat grad	Moderat grad	Moderat grad	Høy grad

Tabell 3. Karakteristika ved studiestart for menn og kvinner etter systolisk blodtrykk i studiepopulasjonen, Tromsø 4.

Karakteristika	Systolisk blodtrykk, mmHg				p
	≤139	140-159	160-179	≥180	
Menn					
n	7979	3400	1000	356	
Alder, år	42.93 (12.4)	48.94 (14.9)	60.5 (13.5)	66.8 (10.6)	< 0.001
Diastolisk BT, mmHg	74.8 (8.4)	85.1 (9.1)	94.9 (10.1)	105.9 (12.9)	< 0.001
Hvilepuls, spm	69.6 (11.3)	72.9 (12.7)	75.3 (14.4)	75.9 (14.8)	< 0.001
KMI, kg/m ²	25.09 (3.10)	26.36 (3.43)	26.75 (3.73)	26.65 (3.42)	< 0.001
Totalkolesterol, mmol/L	5.89 (1.21)	6.23 (1.19)	6.50 (1.20)	6.52 (1.25)	< 0.001
Triglyserider, mmol/L	1.67 (1.09)	1.97 (1.31)	1.96 (1.24)	1.82 (1.25)	< 0.001
HDL, mmol/L	1.33 (0.34)	1.35 (0.36)	1.39 (0.40)	1.41 (0.40)	< 0.001
Hjerteinfarkt, %	247 (3.1)	139 (4.1)	106 (10.6)	28 (7.9)	< 0.001
Angina, %	254 (3.2)	190 (5.6)	98 (9.9)	39 (11.0)	< 0.001
Hjerneslag, %	81 (1.0)	68 (2.0)	49 (4.9)	24 (6.8)	< 0.001
Hjertesvikt, %	303 (3.8)	241 (7.1)	149 (14.9)	71 (19.9)	< 0.001
Diabetes, %	86 (1.1)	80 (2.4)	33 (3.3)	21 (5.9)	< 0.001
BT-behandling, %	204 (2.6)	279 (8.2)	199 (20.0)	96 (27.1)	< 0.001
Sigarettrøyking, %	3048 (38.2)	1168 (34.4)	282 (28.3)	91 (25.6)	< 0.001
Fysisk aktivitet, %					
Ingen	610 (7.6)	312 (9.2)	124 (12.4)	51 (14.4)	< 0.001
Lav	3172 (39.8)	1356 (39.9)	375 (37.6)	118 (33.2)	0.05
Moderat	3434 (43.1)	1434 (42.2)	440 (44.1)	166 (46.8)	0.337
Høy	760 (9.5)	293 (8.6)	58 (5.8)	20 (5.6)	< 0.001
Alkohol, %					
0 pr. måned	1112 (15.1)	576 (18.7)	225 (26.3)	95 (33.8)	< 0.001
1-7 pr. måned	5259 (71.6)	2039 (66.4)	496 (58.1)	138 (49.1)	< 0.001
> 7 pr. måned	980 (13.3)	458 (14.9)	133 (15.6)	48 (17.1)	0.033
Utdanning, %	1414 (17.8)	455 (13.4)	77 (7.7)	22 (6.2)	< 0.001
Kvinner					
n	10128	2202	1111	695	
Alder, år	41.4 (12.0)	56.9 (13.9)	65.2 (11.6)	70.5 (10.0)	< 0.001
Diastolisk BT, mmHg	71.3 (8.6)	83.9 (8.8)	91.8 (9.8)	102.9 (13.8)	< 0.001
Hvilepuls, spm	73.8 (11.0)	77.6 (13.0)	78.4 (14.1)	77.7 (15.4)	< 0.001
KMI, kg/m ²	23.95 (3.65)	26.40 (4.68)	27.30 (5.04)	27.93 (5.02)	< 0.001
Totalkolesterol, mmol/L	5.73 (1.27)	6.68 (1.35)	7.03 (1.30)	7.22 (1.32)	< 0.001
TAG, mmol/L	1.21 (0.75)	1.57 (0.97)	1.82 (1.15)	1.84 (1.14)	< 0.001
HDL, mmol/L	1.64 (0.39)	1.65 (0.43)	1.63 (0.43)	1.65 (0.45)	0.301
Hjerteinfarkt, %	82 (0.8)	45 (2.1)	49 (4.4)	35 (5.1)	< 0.001
Angina, %	144 (1.4)	149 (6.8)	108 (9.7)	91 (13.1)	< 0.001
Hjerneslag, %	58 (0.6)	47 (2.1)	37 (3.3)	41 (5.9)	< 0.001
Hjertesvikt, %	171 (1.7)	169 (7.7)	154 (13.9)	129 (18.6)	< 0.001
Diabetes, %	78 (0.8)	55 (2.5)	60 (5.4)	60 (8.7)	< 0.001
BT-behandling, %	167 (1.7)	246 (11.2)	241 (21.8)	210 (30.3)	< 0.001
Sigarettrøyking, %	4090 (40.4)	637 (28.9)	253 (22.8)	123 (17.7)	< 0.001
Fysisk aktivitet, %					
Ingen	725 (7.2)	305 (13.9)	216 (19.5)	189 (27.2)	< 0.001
Lav	4332 (42.8)	968 (44.0)	476 (43.0)	279 (40.2)	0.357
Moderat	4605 (45.5)	861 (39.2)	389 (35.1)	214 (30.8)	< 0.001
Høy	461 (4.6)	65 (3.0)	27 (2.4)	12 (1.7)	< 0.001
Alkohol, %					
0 pr. måned	2493 (27.8)	681 (41.3)	361 (49.9)	223 (61.6)	< 0.001
1-7 pr. måned	5841 (65.0)	855 (51.8)	319 (44.1)	124 (34.3)	< 0.001
> 7 pr. måned	646 (7.2)	113 (6.9)	44 (6.1)	15 (4.1)	0.108
Utdanning, %	1744 (17.3)	177 (8.1)	44 (4.0)	9 (1.3)	< 0.001

Verdiene er gjennomsnitt (standardavvik) eller antall (%).

BT: blodtrykk; mmHg: millimeter kvikksølv; spm: slag per minutt; KMI: kroppsmasseindeks; HDL: high-density lipoprotein; mmol/l: millimol per liter; BTB: blodtrykksbehandling; Utdanning: ≥4 år på universitet.

Tabell 4. Karakteristika ved studiestart for menn og kvinner etter diastolisk blodtrykk i studiepopulasjonen, Tromsø 4.

Karakteristika	Diastolisk blodtrykk, mmHg				p
	≤89	90-99	100-109	≥110	
Menn					
n	10308	1648	577	202	
Alder, år	44.5 (14.04)	53.7 (12.9)	57.3 (12.4)	61.9 (11.5)	< 0.001
Systolisk BT, mmHg	132.5 (12.8)	152.4 (14.3)	167.8 (15.7)	185.8 (18.4)	< 0.001
Hvilepuls, spm	69.8 (11.4)	75.8 (13.8)	77.7 (13.4)	80.2 (14.1)	< 0.001
KMI, kg/m ²	25.31 (3.22)	26.66 (3.44)	27.22 (3.60)	27.37 (3.20)	< 0.001
Totalkolesterol, mmol/L	5.95 (1.21)	6.44 (1.15)	6.54 (1.19)	6.64 (1.33)	< 0.001
Triglyserider, mmol/L	1.72 (1.12)	2.03 (1.33)	2.00 (1.37)	2.10 (1.53)	< 0.001
HDL, mmol/L	1.34 (0.34)	1.36 (0.38)	1.37 (0.37)	1.38 (0.38)	0.041
Hjerteinfarkt, %	389 (3.8)	76 (4.6)	40 (7.0)	15 (7.4)	< 0.001
Angina, %	412 (4.0)	99 (6.0)	50 (8.7)	20 (10.0)	< 0.001
Hjerneslag, %	140 (1.4)	40 (2.4)	31 (5.4)	11 (5.4)	< 0.001
Hjertesvikt, %	500 (4.9)	148 (9.0)	81 (14.0)	35 (17.3)	< 0.001
Diabetes, %	162 (1.6)	39 (2.4)	16 (2.8)	3 (1.5)	0.025
BT-behandling, %	392 (3.8)	208 (12.6)	138 (24.0)	40 (20.0)	< 0.001
Sigarettøyking, %	3821 (37.1)	527 (32.0)	174 (30.2)	67 (33.2)	< 0.001
Fysisk aktivitet, %					
Ingen	846 (8.2)	149 (9.0)	73 (12.8)	29 (14.4)	< 0.001
Lav	4035 (39.2)	676 (41.0)	237 (41.4)	73 (36.1)	0.272
Moderat	4436 (43.1)	715 (43.4)	235 (41.1)	88 (43.6)	0.802
Høy	984 (9.6)	108 (6.6)	27 (4.7)	12 (5.9)	< 0.001
Alkohol, %					
0 pr. måned	1554 (16.5)	293 (19.9)	105 (20.9)	55 (31.1)	< 0.001
1-7 pr. måned	6603 (70.2)	932 (63.4)	306 (61.0)	91 (51.4)	< 0.001
> 7 pr. måned	1253 (13.3)	244 (16.6)	91 (18.1)	31 (17.5)	< 0.001
Utdanning, %	1697 (16.5)	200 (12.2)	61 (10.6)	10 (5.0)	< 0.001
Kvinner					
n	12136	1267	491	242	
Alder, år	44.9 (14.6)	58.2 (14.0)	62.6 (12.8)	69.0 (11.5)	< 0.001
Systolisk BT, mmHg	126.4 (16.5)	159.5 (18.8)	175.8 (16.9)	196.0 (17.8)	< 0.001
Hvilepuls, spm	74.1 (11.3)	78.9 (13.2)	81.7 (14.7)	82.7 (16.1)	< 0.001
KMI, kg/m ²	24.38 (4.00)	26.95 (4.73)	27.72 (5.04)	28.12 (4.71)	< 0.001
Totalkolesterol, mmol/L	5.91 (1.35)	6.79 (1.36)	6.95 (1.34)	7.20 (1.34)	< 0.001
Triglyserider, mmol/L	1.29 (0.82)	1.69 (1.07)	1.72 (1.02)	1.93 (1.43)	< 0.001
HDL, mmol/L	1.64 (0.40)	1.63 (0.41)	1.62 (0.44)	1.64 (0.47)	0.751
Hjerteinfarkt, %	142 (1.2)	41 (3.2)	20 (4.1)	8 (3.3)	< 0.001
Angina, %	347 (2.9)	84 (6.6)	35 (7.1)	26 (10.7)	< 0.001
Hjerneslag, %	109 (0.9)	46 (3.6)	13 (2.6)	15 (6.2)	< 0.001
Hjertesvikt, %	396 (3.3)	131 (10.3)	55 (11.2)	41 (16.9)	< 0.001
Diabetes, %	167 (1.4)	45 (3.6)	20 (4.1)	21 (8.7)	< 0.001
BT-behandling, %	455 (3.8)	216 (17.1)	117 (24.0)	76 (31.5)	< 0.001
Sigarettøyking, %	4568 (37.7)	370 (29.2)	126 (25.7)	39 (16.2)	< 0.001
Fysisk aktivitet, %					
Ingen	1090 (9.0)	202 (15.9)	75 (25.3)	68 (28.1)	< 0.001
Lav	5178 (42.7)	565 (44.6)	214 (43.7)	98 (40.5)	0.502
Moderat	5343 (44.1)	464 (36.6)	192 (39.2)	70 (28.9)	< 0.001
Høy	514 (4.2)	36 (2.8)	9 (1.8)	6 (2.5)	0.003
Alkohol, %					
0 pr. måned	3156 (30.5)	368 (41.2)	159 (47.7)	75 (55.1)	< 0.001
1-7 pr. måned	6460 (62.4)	470 (52.6)	153 (45.9)	56 (41.2)	< 0.001
> 7 pr. måned	737 (7.1)	55 (6.2)	21 (6.3)	5 (3.7)	0.290
Utdanning, %	1855 (15.3)	85 (6.8)	30 (6.2)	4 (1.7)	< 0.001

Verdiene er gjennomsnitt (standardavvik) eller antall (%).

BT: blodtrykk; mmHg: millimeter kvikksølv; spm: slag per minutt; KMI: kroppsmasseindeks; HDL: high-density lipoprotein; mmol/l: millimol per liter; BTB: blodtrykksbehandling; Utdanning: ≥4 år på universitet.

Tabell 5. Hazards ratio (95 % KI) for hjertesvikt i forhold til systolisk blodtrykk blant kvinner og menn i Tromsø 4.

SBP	Antall	Modell 1	Modell 2	Modell 3	Modell 4
<i>Menn</i>					
≤139	7979	1 (ref.)	1 (ref.)	1 (ref.)	1 (ref.)
140-159	3400	1.08 (0.91-1.28)	0.99 (0.83-1.18)	0.98 (0.83-1.17)	1.05 (0.88-1.26)
160-179	1000	1.31 (1.07-1.61)	1.19 (0.96-1.47)	1.19 (0.96-1.47)	1.17 (0.95-1.45)
≥180	356	1.47 (1.12-1.92)	1.33 (1.01-1.75)	1.30 (0.99-1.72)	1.52 (1.16-2.00)
p-verdi		0.001	0.027	0.03	0.007
1SD*		1.13 (1.05-1.21)	1.08 (1.00-1.16)	1.08 (1.00-1.16)	1.11 (1.03-1.20)
<i>Kvinner</i>					
≤139	10128	1 (ref.)	1 (ref.)	1 (ref.)	1 (ref.)
140-159	2202	1.25 (0.99-1.56)	1.19 (0.95-1.50)	1.19 (0.94-1.49)	1.27 (1.01-1.60)
160-179	1111	1.56 (1.23-1.98)	1.38 (1.08-1.76)	1.36 (1.06-1.74)	1.47 (1.15-1.88)
≥180	695	1.74 (1.35-2.25)	1.53 (1.18-1.99)	1.47 (1.13-1.91)	1.57 (1.21-2.04)
p-verdi		<0.001	0.001	0.002	<0.001
1SD*		1.19 (1.12-1.28)	1.15 (1.07-1.23)	1.15 (1.07-1.23)	1.18 (1.10-1.26)
<i>Samlet</i>					
≤139	18107	1 (ref.)	1 (ref.)	1 (ref.)	1 (ref.)
140-159	5602	1.14 (0.99-1.31)	1.06 (0.92-1.21)	1.05 (0.92-1.21)	1.13 (0.99-1.30)
160-179	2111	1.41 (1.21-1.65)	1.25 (1.07-1.47)	1.24 (1.06-1.46)	1.29 (1.10-1.51)
≥180	1051	1.60 (1.34-1.92)	1.39 (1.16-1.67)	1.35 (1.13-1.63)	1.50 (1.24-1.80)
p-verdi		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
1SD*		1.17 (1.11-1.23)	1.11 (1.06-1.17)	1.11 (1.06-1.17)	1.15 (1.09-1.21)

Modell 1: Justert for alder (+ kjønn i de samlede analysene)

Modell 2: Modell 1 + KMI, total-kolesterol, triglycider, HDL, røyking og fysisk aktivitet

Modell 3: Modell 2 + alkohol og utdanning

Modell 4: Modell 3 + hjerneslag, hjerteinfarkt, angina og diabetes

p: p-verdi for lineær trend mellom blodtrykksgruppene i en modell

*1SD for systolisk blodtrykk: 20.50 mmHg

ref.= referanse

Tabell 6. Hazards ratio (95 % KI) for hjertesvikt i forhold til diastolisk blodtrykk blant kvinner og menn i Tromsø 4.

DBP	Antall	Modell 1	Modell 2	Modell 3	Modell 4
<i>Menn</i>					
≤89	10308	1 (ref.)	1 (ref.)	1 (ref.)	1 (ref.)
90-99	1648	1.09 (0.91-1.31)	1.01 (0.83-1.21)	1.01 (0.84-1.21)	1.10 (0.91-1.33)
100-109	577	1.65 (1.30-2.08)	1.41 (1.11-1.79)	1.41 (1.10-1.79)	1.50 (1.17-1.91)
≥110	202	1.70 (1.20-2.39)	1.48 (1.05-2.10)	1.47 (1.04-2.08)	1.59 (1.12-2.24)
p		<0.001	0.005	0.006	<0.001
1SD*		1.14 (1.06-1.22)	1.06 (0.99-1.15)	1.06 (0.99-1.14)	1.10 (1.02-1.18)
<i>Kvinner</i>					
≤89	12136	1 (ref.)	1 (ref.)	1 (ref.)	1 (ref.)
90-99	1267	1.39 (1.14-1.70)	1.32 (1.08-1.62)	1.30 (1.07-1.60)	1.36 (1.11-1.67)
100-109	491	1.20 (0.91-1.60)	1.09 (0.82-1.45)	1.07 (0.80-1.43)	1.08 (0.81-1.45)
≥110	242	1.47 (1.06-2.03)	1.33 (0.95-1.85)	1.28 (0.92-1.79)	1.35 (0.97-1.88)
p		0.002	0.033	0.06	0.03
1SD*		1.14 (1.07-1.22)	1.10 (1.03-1.18)	1.09 (1.02-1.17)	1.12 (1.05-1.20)
<i>Samlet</i>					
≤89	22444	1 (ref.)	1 (ref.)	1 (ref.)	1 (ref.)
90-99	2915	1.22 (1.07-1.40)	1.13 (0.99-1.30)	1.13 (0.99-1.30)	1.20 (1.04-1.38)
100-109	1068	1.42 (1.19-1.70)	1.24 (1.03-1.49)	1.23 (1.03-1.48)	1.27 (1.06-1.53)
≥110	444	1.57 (1.24-1.99)	1.37 (1.08-1.74)	1.34 (1.06-1.70)	1.42 (1.12-1.81)
p		<0.001	0.001	0.001	<0.001
1SD*		1.14 (1.09-1.20)	1.08 (1.03-1.14)	1.08 (1.02-1.13)	1.11 (1.06-1.17)

Modell 1: Justert for alder (+ kjønn i de samlede analysene)

Modell 2: Modell 1 + KMI, total-kolesterol, triglycider, HDL, røyking og fysisk aktivitet

Modell 3: Modell 2 + alkohol og utdanning

Modell 4: Modell 3 + hjerneslag, hjerteinfarkt, angina og diabetes

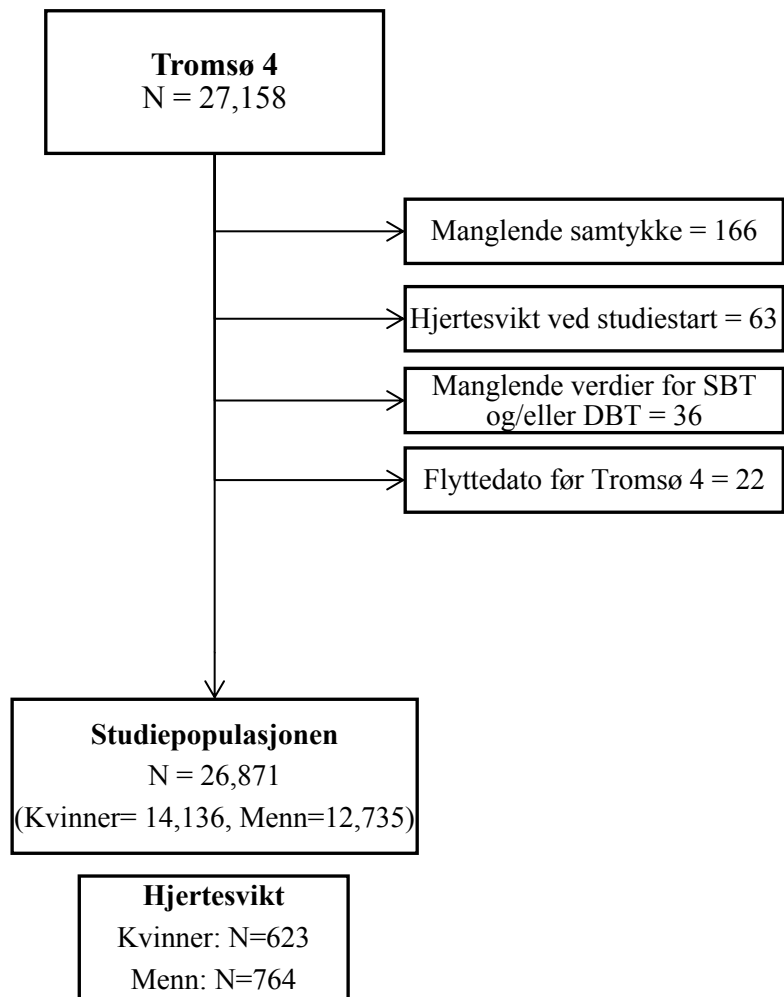
p: p-verdi for lineær trend mellom blodtrykksgruppene i en modell

*1SD for diastolisk blodtrykk: 12.43 mmHg

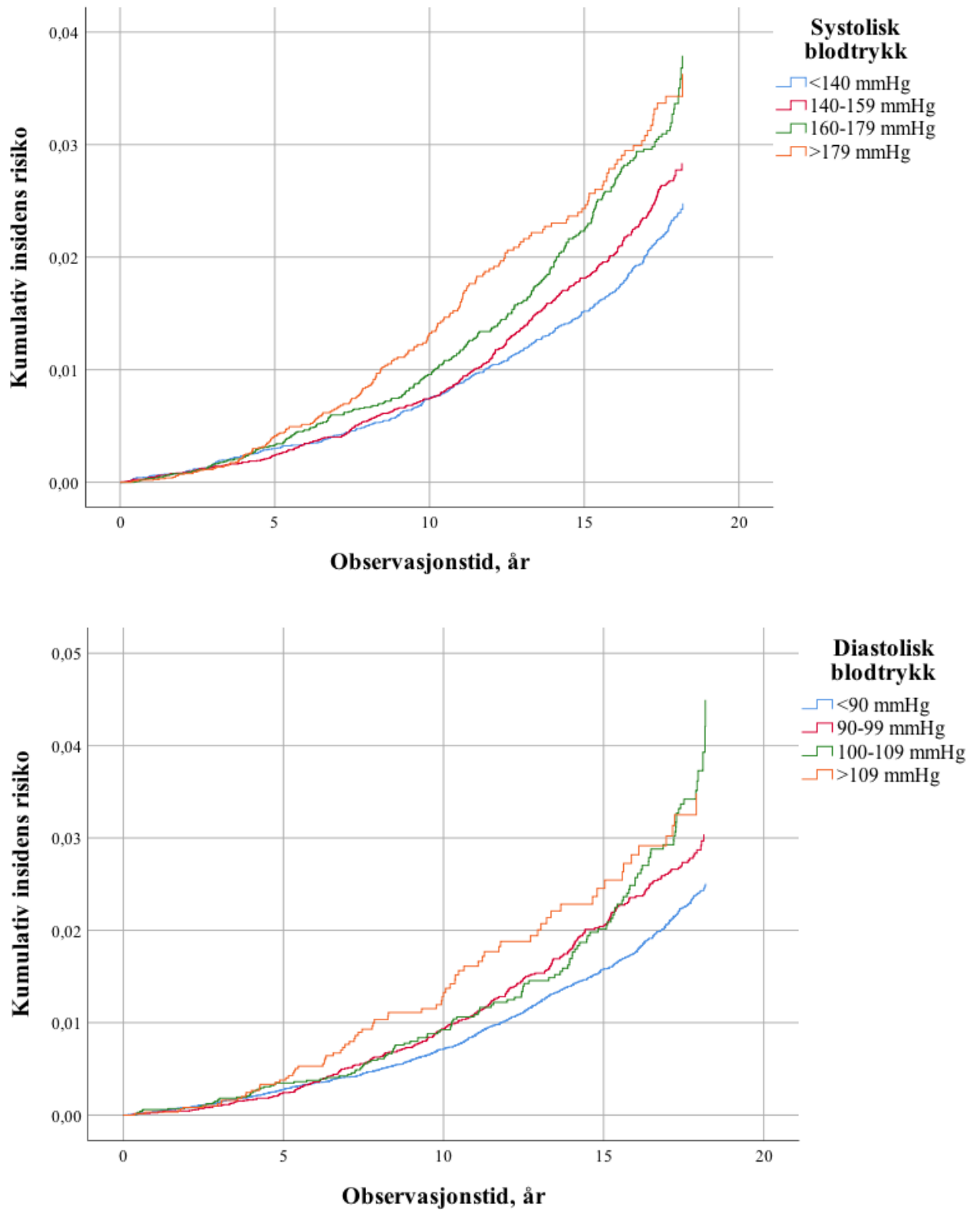
ref.=referanse

9.2 Figurer

Figur 1: Flytdiagram over inkluderte deltakere i analysene fra Tromsø 4, 1994-95.



Figur 2: Kumulativ sannsynlighet for hjertesvikt i forhold til kategorier av systolisk og diastolisk blodtrykk. Justert for alder og kjønn.



Referanse:			Design: Kohortstudie	
Levy D, Larson MG, Vasan RS, Kannel WB, Ho KK. The progression from hypertension to congestive heart failure. JAMA. 1996;275(20):1557-62.			Dokumentasjonsnivå	Ila
			Grade:	Moderat
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer	
Å undersøke den relative og tilskrivbare risikoen i befolkningen for hypertensjon i utviklingen av hjertesvikt, se på tidslinjen for progresjon av hypertensjon til hjertesvikt, samt identifisere risikofaktorer som bidrar til utviklingen av manifest hjertesvikt hos hypertensive personer.	Prospektiv kohortstudie. Studien tok utgangspunkt i 5143 deltakere fra Framingham Heart Study og Framingham Offspring Study mellom 40 til 89 år som var fri for hjertesvikt. Starttidspunktet for studien var satt til 1. januar 1970. Hypertensjon (definert som systolisk blodtrykk ≥ 140 mmHg eller diastolisk blodtrykk ≥ 90 mmHg eller nåværende bruk av medikamenter for høyt blodtrykk) og andre potensielle risikofaktorer for hjertesvikt ble registrert ved regelmessige kliniske undersøkelser.	Totalt ble 5143 personer, hvorav 2335 var menn og 2809 var kvinner, inkludert i studien. De bidro med tilsammen 72 442 person-år observasjon. I løpet av oppfølgingstiden på 20.1 år (gjennomsnittlig 14.1 år) oppsto 392 nye tilfeller av hjertesvikt. Forutgående hypertensjon var tilstede i 91 % av disse. Etter å ha justert for alder og andre risikofaktorer for hjertesvikt i proporsjonale hazards regresjonsanalyser, var risikoen for utvikling av hjertesvikt hos hypertensive deltakere sammenliknet med normotensive doblet hos menn (HR 2.04, 95% KI 1.50-2.78) og tredoblet hos kvinner (HR 3.21, 95% KI 2.20-4.67). Multivariable analyser viste at hypertensjon hadde høy tilskrivbar risiko i befolkningen og sto for 39 % av hjertesvikt-tilfellene hos menn og 59 % hos kvinner. Blant hypertensive deltakere var hjerteinfarkt, diabetes, venstre ventrikelhypertrofi og klaffefeil prediktorer for økt risiko for hjertesvikt blant begge kjønn. Overlevelsen etter debuttidspunktet for hjertesvikt blant hypertensive deltakere var 24 % blant mennene og 31 % hos kvinnene etter fem år.	<p><i>Var gruppene sammenliknbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer? Ja</i></p> <p><i>Er gruppene rekruttert fra samme populasjon/befolkningsgruppe? Ja</i></p> <p><i>Var de eksponerte individene representative for en definert befolkningsgruppe/populasjon? Ja</i></p> <p><i>Var studien prospektiv? Ja</i></p> <p><i>Ble eksposisjon og utfall målt likt og pålitelig i de to gruppene? Ja</i></p> <p><i>Ble mange nok personer i kohorten fulgt opp? Ja</i></p> <p><i>Er det utført frafallsanalyser? Uklart</i></p> <p><i>Var oppfølgingstiden lang nok til å påvise positive og/eller negative utfall? Ja</i></p> <p><i>Er det tatt hensyn til viktige konfunderende faktorer i design/gjennomføring? Ja</i></p> <p><i>Er den som vurderte resultatene (endepunktene) blindet gruppetilhørighet? Nei</i></p> <p>Styrker</p> <ul style="list-style-type: none"> - Stor studiepopulasjon - Lav referral bias - Regemessige kliniske kontroller gjorde at man fanget opp deltakere som var normotensive ved studiestart og som utviklet hypertensjon i løpet av oppfølgingstiden <p>Svakheter</p> <ul style="list-style-type: none"> - Kriteriene for hjertesvikt brukt i FHS er kliniske, noe som kan gjøre at diagnosen hjertesvikt kan være en årsak til misklassifisering - Studiepopulasjonen var primært hvite, noe som gjør at resultatene ikke nødvendigvis er representativ for andre etniske grupper 	
Konklusjon	Hypertensjon er den vanligste risikofaktoren for hjertesvikt, og bidro til en stor andel tilfeller av hjertesvikt i dette populasjonsbaserte utvalget. Forebyggende strategier rettet mot tidlig og mer aggressiv blodtrykkskontroll vil trolig være det beste tiltaket for å redusere insidensen av hjertesvikt og dens tilknyttede mortalitet.			
Land				
USA	Etter hver undersøkelse ble det gjort vurderinger om det forelå mistenkt koronarsykdom eller hjertesvikt hos deltakerne. Medisinske journaler fra andre helseinstitusjoner ble innhentet og evaluert for deltakere som ikke deltok på undersøkelsene for å se etter oppståtte tilfeller av kardiovaskulær sykdom. Alle mistenkte morbide eller fatale kardiovaskulære hendelser som hadde oppstått mellom undersøkelsene ble evaluert av tre leger som så over all informasjon om deltakeren både fra FHS og i journaler fra andre helseinstitusjoner.			
År data innsamling				
1970-90				

Referanse: Haider AW, Larson MG, Franklin SS, Levy D, Framingham Heart S. Systolic blood pressure, diastolic blood pressure, and pulse pressure as predictors of risk for congestive heart failure in the Framingham Heart Study. Ann Intern Med. 2003;138(1):10-6.			Design: Kohortstudie	
			Dokumentasjonsnivå	IIb
			Grade:	Moderat
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer	
Til tross for at hypertensjon er en kjent forløper til hjertesvikt, finnes det lite studier som tar for seg de separate relasjonene til systolisk blodtrykk, diastolisk blodtrykk og pulstrykket i forhold til risikoen for hjertesvikt. I denne studien ønsket de derfor å se på disse som uavhengige prediktorer for hjertesvikt.	Prospektiv kohortstudie. 2040 deltakere fra Framingham Heart Study ble inkludert i studien. Inklusjonskriteriene var at de måtte være fri for koronarsykdom og hjertesvikt, samt ikke gå på antihypertensiv behandling ved studiestart for FHS 10, 11 eller 12 (1968-73). Totalt oppfylte 894 menn og 1146 kvinner mellom 50 til 79 år inklusjonskriteriene. Informasjon om deltakerne ble samlet inn via intervjuer, klinisk undersøkelse og laboratorieprøver.	234 deltakere (11.8%) utviklet hjertesvikt i løpet av oppfølgingsperioden som i gjennomsnitt var 17.4 år. Alle de tre blodtrykkskomponentene var relatert til risiko for hjertesvikt, men relasjonen var sterkest for systolisk blodtrykk og pulstrykket. En 1-SD (20 mmHg) økning i systolisk blodtrykk var assosiert med en 56 % økt risiko for hjertesvikt (HR 1.56 [95 % CI, 1.36-1.77]). 1-SD (16 mmHg) økning i pulstrykket utgjorde 55 % økt risiko for utvikling av hjertesvikt (HR 1.55 [95 % CI, 1.37-1.75]). 1-SD (10 mmHg) økning i diastolisk blodtrykk var assosiert med en 24 % økt risiko for utvikling av hjertesvikt (HR 1.24 [95 % CI 1.08-1.42]). Disse assosiasjonene var urelatert til alder, lengde av oppfølging og oppstart av antihypertensiv behandling.	<p><i>Var gruppene sammenliknbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer? Ja</i> <i>Er gruppene rekruttert fra samme populasjon/befolkningsgruppe? Ja</i> <i>Var de eksponerte individene representative for en definert befolkningsgruppe/populasjon? Ja</i> <i>Var studien prospektiv? Ja</i> <i>Ble eksposisjon og utfall målt likt og pålitelig i de to gruppene? Ja</i> <i>Ble mange nok personer i kohorten fulgt opp? Ja</i> <i>Er det utført frafallsanalyser? Uklart</i> <i>Var oppfølgingstiden lang nok til å påvise positive og/eller negative utfall? Ja</i> <i>Er det tatt hensyn til viktige konfunderende faktorer i design/gjennomføring? Ja</i> <i>Er den som vurderte resultatene (endepunktene) blindet gruppetilhørighet? Nei</i></p> <p>Styrker</p> <ul style="list-style-type: none"> - FHS er en stor samfunnsbasert befolkningsundersøkelse med omfattende oppfølging - Lav «referral bias» - Andre liknende studier har vist samme assosiasjon mellom pulstrykket og hjertesvikt <p>Svakheter</p> <ul style="list-style-type: none"> - Kriteriene for hjertesvikt brukt i FHS er kliniske, noe som kan gjøre at diagnosen hjertesvikt kan være en årsak til misklassifisering - Studiepopulasjonen var primært hvite, noe som gjør at resultatene ikke nødvendigvis er representativ for andre etniske grupper 	
Konklusjon	Endepunktet hjertesvikt ble fanget opp på samme måte som forklart i materiale og metode i studien over (The progression from hypertension to congestive heart failure).			
Hver av variablene var assosiert med økt risiko for hjertesvikt. Høyest risiko var det for systolisk blodtrykk og pulstrykket. Økt pulstrykk kan bidra til å identifisere hypertensive pasienter med høy risiko for hjertesvikt, og dermed er kandidater for intensiv blodtrykksbehandling.	I risikoanalysene justerte de for alder, kjønn, røyking, venstre ventrikkelhypertrofi, BMI, diabetes mellitus, HDL-kolesterol og hjertefrekvens.			
Land				
USA				
År data innsamling				
1968-94				

Referanse: O'Connor CM, Whellan DJ, Lee KL, Keteyian SJ, Cooper LS, Ellis SJ, et al. Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. JAMA. 2009;301(14):1439-50			Design: RCT
			Dokumentasjonsnivå Ic
			Grade: Moderat
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer
Retningslinjer anbefaler at fysisk aktivitet bør vurderes for medisinsk stabile pasienter med hjertesvikt. Tidligere studier har ikke hatt tilstrekkelig statistisk styrke til å måle effekten av trening på kliniske utfall. Formålet i denne studien var derfor å teste effektiviteten og sikkerheten av fysisk aktivitet blant pasienter med hjertesvikt.	RCT. Randomisert kontrollert studie med 2331 medisinsk stabile pasienter med hjertesvikt og redusert ejsjonsfraksjon hvor de sammenlikner systematisk fysisk aktivitet med «usual care» (kontrollgruppe). Deltakere fra Heart Failure: A Controlled Trial Investigation Outcomes of Exercise Training (HF-ACTION) ble randomisert fra april 2003 til februar 2007 ved 83 sentre i USA, Canada og Frankrike. Gjennomsnittlig oppfølgingstid var 30 måneder. Studien besto av pasienter med EF ≤ 35% og symptomgrad II til IV etter NYHA-klassifikasjonen til tross for optimal hjertesviktbehandling de siste 6 ukene. Pasientene som ble randomisert til treningsgruppen fikk totalt 36 veiledede treningsøkter i løpet av 3 måneder etterfulgt av egentrening den resterende tiden av studien. Det primære endepunktet var sammensatt av mortalitet og hospitalisering av uansett årsak. Sekundære endepunkter inkluderte mortalitet av alle årsaker, kombinasjonen av kardiovaskulær mortalitet eller hospitalisering, samt kombinasjonen av kardiovaskulær mortalitet eller hospitalisering relatert til hjertesvikt.	Gjennomsnittsalderen for studiepopulasjonen var 59 år, 28 % var kvinner, og 37 % hadde symptomgrad NYHA-klasse III eller IV. Etiologien bak hjertesvikten var iskemisk i 51 % av tilfellene og gjennomsnittlig EF var 25 %. Gjennomsnittlig treningstid ble redusert fra 95 minutter pr uke i måned 4 til 6, til 74 minutter per uke i måned 10 til 12 av oppfølgingen. I treningsgruppen var antallet som døde eller ble hospitalisert 759 (65 %) pasienter sammenliknet med 796 (68 %) i kontrollgruppen (HR 0.93, KI 0.84-1.02). Det var en ikke-signifikant reduksjon i treningsgruppen for mortalitet (189 pasienter (16%) i treningsgruppen vs. 198 pasienter (17%) i kontrollgruppen; HR 0.96, 95% KI 0.79-1.17), kardiovaskulær mortalitet eller kardiovaskulær hospitalisering (632 (55%) i treningsgruppen vs. 677 (58%) i kontrollgruppen; HR 0.92, 95% KI 0.83-1.03), og kardiovaskulær mortalitet eller hospitalisering knyttet til hjertesvikt (344 (30%) i treningsgruppen vs 393 (34%) i kontrollgruppen; HR 0.87, 95% KI 0.75-1.00). I forhåndsdefinerte tilleggsanalyser som justerte for høyt prognostiske baseline karakteristika var HR 0.89 (95 % KI 0.81-0.99) for mortalitet eller hospitalisering av alle årsaker, 0.91 (95% KI 0.82-1.01) for kardiovaskulær mortalitet eller kardiovaskulær hospitalisering, og 0.85 (95% KI 0.74-0.99) for kardiovaskulær mortalitet eller hospitalisering knyttet til hjertesvikt.	<i>Er formålet med studien klart formulert? Ja</i> <i>Ble utvalget fordelt til de ulike gruppene med randomiseringsprosedyre? Ja</i> <i>Ble alle deltakerne gjort rede for på slutten av studien? Ja</i> <i>Ble deltakere/studiepersonell blindet mht gruppetilhørighet? Nei</i> <i>Var gruppene like ved starten? Ja</i> <i>Ble gruppene behandlet likt? Nei</i> <i>Hva er resultatene? Se resultater.</i> <i>Kan resultatene overføres til praksis? Ja</i> <i>Ble alle utfallsmål vurdert? Ja</i> <i>Er fordelene verdt ulemper/kostnader? Ja</i> Styrker - Største multisenter, RCT som tar for seg sammenhengen mellom trening og hjertesvikt per dags dato (2009) - Størrelsen på studiepopulasjonen og lengden på oppfølgingstiden er tilstrekkelig for å se på effekten av trening på valgte endepunkt Svakheter - Ikke blindet studie - Oppfølging av kontrollgruppen viste at 55% av disse ikke var fornøyde med gruppen de var randomisert til og drev likevel med en viss grad av fysisk aktivitet - Det var vanskelig for en rekke av deltakerne i treningsgruppen, spesielt de med symptomatisk hjertesvikt og høy komorbiditet, å være konsistent i treningen over lengre tid - Studiepopulasjonen var relativt ung sammenliknet med den generelle hjertesvikt-populasjonen
Konklusjon			
Fysisk aktivitet anses som trygt for pasienter med hjertesvikt og gir en svak reduksjon i risikoen for mortalitet og hospitalisering knyttet til hjertesvikt, samt en bedret helse relatert livskvalitet.			
Land			
USA, Canada, Frankrike			
År data innsamling			
2003-2008			

Referanse: Butler J, Kalogeropoulos AP, Georgiopoulos VV, Bibbins-Domingo K, Najjar SS, Sutton-Tyrrell KC, et al. Systolic blood pressure and incident heart failure in the elderly. The Cardiovascular Health Study and the Health, Ageing and Body Composition Study. Heart. 2011;97(16):1304-11.			Design: Kohortstudie
			Dokumentasjonsnivå
			Grade:
			Ila
			Moderat
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer
Assosiasjonen mellom systolisk blodtrykk (SBP) og risikoen for hjertesvikt (HF) hos eldre er ikke fullstendig definert, spesielt hos individer som ikke mottar antihypertensiv behandling. Formålet med denne studien var derfor å se på assosiasjonen mellom SBP og HF hos eldre.	Kohortstudie. Studien brukte data fra to populasjonsbaserte kohortstudier; the Cardiovascular Health Study (studiestart: 1989-90 og 1992-93) og the Health ABC Study (studiestart: 1997-98). Den inkluderte totalt 4408 deltakere uten HF og antihypertensiv behandling ved studiestart. Gjennomsnittsalderen var 72.8 år, 53.1 % var kvinner, 81.7 var hvite og 18.3 % var svarte.	Over 10 år med oppfølging utviklet 493 (11.1%) deltakere hjertesvikt. Prehypertensjon (120-139 mmHg), stadium 1 (140-159 mmHg) og stadium 2 (≥ 160 mmHg) hypertensjon var assosiert med økt risiko for hjertesvikt. Hazard ratio for disse tre stadiene av hypertensjon var i konkurrerende risikomodeller med optimalt SBP (<120 mmHg) hhv. 1.63 (95% KI 1.23-2.16; $p=0.001$), 2.21 (95% KI 1.65-2.96; $p<0.001$) og 2.60 (95% KI 1.85-3.64; $p<0.001$). Totalt oppstå 255 av 493 (51.7%) tilfeller av hjertesvikt i deltakere med SBP <140 mmHg ved baseline. De med prehypertensjon sto for 37.7% av tilfellene. Økende SBP var assosiert med høyere risiko for hjertesvikt blant kvinnene enn blant mennene. Ingen interaksjon mellom rase og SBP var observert.	<i>Var gruppene sammenliknbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer? Ja</i> <i>Er gruppene rekruttert fra samme populasjon/befolkningsgruppe? Nei</i> <i>Var de eksponerte individene representative for en definert befolkningsgruppe/populasjon? Ja</i> <i>Var studien prospektiv? Ja</i> <i>Ble eksposisjon og utfall målt likt og pålitelig i de to gruppene? Pga. at deltakerne ble inkludert fra to ulike populasjoner var det litt ulikheter i målinger, men likevel ansett som pålitelig</i> <i>Ble mange nok personer i kohorten fulgt opp? Ja</i> <i>Er det utført frafallsanalyser? Uklart</i> <i>Var oppfølgingstiden lang nok til å påvise positive og/eller negative utfall? Ja</i> <i>Er det tatt hensyn til viktige konfunderende faktorer i design/gjennomføring? Ja</i> <i>Er den som vurderte resultatene (endepunktene) blindet gruppetilhørighet? Uklart</i>
Konklusjon	Slutt dato for studien ble satt til 10 år etter at deltakerne hadde vært til første undersøkelse.	I analyser med kontinuerlig SBP var risikoen for hjertesvikt kontinuerlig positiv assosiert med SBP-nivåer så lavt som 113 mmHg blant menn og 112 mmHg blant kvinner.	Styrker - Relativt mange deltakere og lang oppfølgingstid gir et godt grunnlag for analyser
Land			Svakheter - Estimaten kan ha blitt påvirket av midlertidig behandling og endringer i SPB, samt andre kardiovaskulære hendelser (eks. hjerteinfarkt) iløpet av oppfølgingstiden, som kan ha påvirket risikoen for hjertesvikt. Kun baseline informasjon ble brukt i analysene. - Definisjonen av hjertesvikt var i denne studien basert på hospitalisering, derfor var insidensen av hjertesvikt trolig underestimert. - Representativ kun for en eldre befolkning
USA			
År data innsamling			
1989-2008			

Referanse: Moser M, Hebert PR. Prevention of disease progression, left ventricular hypertrophy and congestive heart failure in hypertension treatment trials. J Am Coll Cardiol. 1996;27(5):1214-8.			Design: Metaanalyse	
			Dokumentasjonsnivå	Ib
			Grade:	Moderat
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer	
Formålet med studien var å undersøke rollen til antihypertensiv behandling i forhold til sykdomsprogresjon, venstre ventrikkelhypertrofi og hjertesvikt.	I denne metaanalysen har de vurdert resultatene fra de 15 største RCT'ene som ble gjennomført fra 1960-tallet til 80-tallet som tok for seg antihypertensiv behandling. I de 15 studiene så man på antallet som gikk fra mild/moderat (stadium I og II hypertensjon) til alvorlig hypertensjon, i hvilken grad insidensen av hjertesvikt ble redusert sammenliknet med de i kontroll eller placebo-gruppen, samt, dersom det var mulig, i hvilken grad venstre ventrikkelhypertrofi ble forhindret. Studiene inkluderte totalt 26 731 deltakere. Inklusjonskriteriene var at studiene måtte vare lengre enn 6 måneder, ha en kontroll- eller placebo-gruppe og tilstrekkelig antall deltakere (mer enn 25). Det var en stor variasjon i studiene som ble analysert, både når det gjaldt størrelse og karakteristika til studiepopulasjonen, men alle brukte diuretika, enten som initial monoterapi eller som ett av to alternativer til førstebehandling. De fleste av deltakerne i de store studiene var i stadium I eller II av hypertensjon.	1493 av 13,342 deltakere i kontrollgruppen gikk fra mindre alvorlig til alvorlig hypertensjon sammenliknet med kun 95 av 13,389 i behandlingsgruppen. Insidensen av venstre ventrikkelhypertrofi i behandlingsgruppen var 140 av 6,150 mot 216 av 6,098 i kontroll- eller placebogruppen. Hjertesvikt oppsto hos 240 av 6,923 deltakere i kontrollgruppen sammenliknet med 112 av 6,914 i behandlingsgruppen. I den største av de inkluderte studiene (SHEP-studien) hvor de ga de i behandlingsgruppen en lav dose av diuretika, i tillegg til en beta-blokker dersom blodtrykket ikke nådde ønsket nivå, så de en reduksjon i insidensen av hjertesvikt på mer en 50 % ved antihypertensiv behandling (56 av 2,365 i kontrollgruppen vs. 109 av 2,371 i kontroll- eller placebogruppen). Når man kombinerer alle studiene ser man en stor og statistisk signifikant reduksjon på 52 % i insidensen av hjertesvikt hos de som fikk behandling sammenliknet med de som var i kontrollgruppen eller fikk placebo (RR 0.48, 95% KI 0.38-0.59). Data på insidens av hjertesvikt var tilstede i 12 av de 15 studiene. Data om venstre ventrikkelhypertrofi var tilstede i kun fire av de inkluderte studiene. Totalt utviklet 140 venstre ventrikkelhypertrofi i behandlingsgruppen sammenliknet med 216 i kontroll- eller placebogruppen. Dette gir en RR på 0.65 (en reduksjon på 35%) som var statistisk signifikant (95% KI 0,52-0.79).	<p><i>Beskriver forfatterne klart hvilke metoder de brukte for å finne primærstudiene? Nei</i></p> <p><i>Ble det utført et tilfredsstillende litteratursøk? Uklart</i></p> <p><i>Beskriver forfatterne hvilke kriterier som ble brukt for å bestemme hvilke studier som skulle inkluderes? Ja</i></p> <p><i>Ble det sikret mot systematiske skjevheter (bias) ved seleksjon av studier? Uklart</i></p> <p><i>Er det klart beskrevet et sett av kriterier for å vurdere intern validitet? Nei</i></p> <p><i>Er validiteten til studiene vurdert ved bruk av relevante kriterier? Ja</i></p> <p><i>Er metodene som ble brukt da resultatene ble sammenfattet klart beskrevet? Ja</i></p> <p><i>Ble resultatene fra studiene sammenfattet på en forsvarlig måte? Ja</i></p> <p><i>Er forfatternes konklusjoner støttet av data og/eller analysen som er rapportert i oversikten? Ja</i></p> <p><i>Hvordan vil du rangere den vitenskapelige kvaliteten i denne oversikten? Moderat</i></p> <p>Styrker</p> <ul style="list-style-type: none"> - Funnene i denne metaanalysen var konsistent i alle de inkluderte studiene og populasjonene (sett bort ifra en studie hvor man ikke så en forskjell mellom behandling- og kontroll-/placebogruppen). <p>Svakheter</p> <ul style="list-style-type: none"> - Studiene som er inkludert ble startet opp før man tok i bruk ACE-hemmere og kalsium kanal-blokkere, to grupper antihypertensiva som er mye i bruk i dagens medisinske praksis - Uklart hvilke metoder de har brukt for å finne primærstudiene og hvordan litteratursøket ble gjennomført 	
Konklusjon	Å senke blodtrykket over en periode på 3 til 5 år har vist seg å være effektivt for å hindre alvorlig hypertensjon, venstre ventrikkelhypertrofi og hjertesvikt, samt hjerneslag og hjerteinfarkt. I en periode hvor dyre og ofte kompliserte metoder blir brukt for å hindre tilbakefall av hjertesvikt og hjerteinfarkt er det viktig å vektlegge rollen til antihypertensiva i primærforebyggingen.			
Land	Internasjonal			
År data innsamling	Ca. 1960-1990			