

Kostendringer hos unge personer med høy risiko for hjerte-/karsykdom som får individuell livsstilsveiledning,

kostens sammenheng med endringer i LDL kolesterol og E-selectin,

og kjønnsforskjeller i reduksjon av LDL kolesterol og E-selectin.

5. års oppgave, embetsstudiet medisin

av:

Thor Håkon Skattør,

Medisinstudent ved Universitetet i Tromsø.

Hovedveileder:

Serena Tonstad,

Overlege ved Avdeling for preventiv kardiologi, Ullevål Universitetssykehus.
Professor II, Avdeling for ernæringsforskning, Universitetet i Oslo.

Lokal veileder:

Inger Njølstad,

Professor ved Institutt for samfunnsmedisin, Universitetet i Tromsø.

Innholdstegnelse

SAMMENDRAG	3
BAKGRUNN	4
Lipider og aterosklerose.....	4
Endotelfunksjon og aterosklerose.....	4
Risikofaktorer for hjerte-/karsykdom	5
Arv	5
Fysisk aktivitet	6
Kost	6
Sigarettøyking.....	6
Kjønn.....	6
Andre risikofaktorer	7
Livsstilsendringer.....	7
METODE	8
Beskrivelse av 18-39 prosjektet.....	8
Hvordan forsøkspersonene ble funnet.....	8
Studiens oppbygning.....	8
Inklusjonskriterier	10
Eksklusjonskriterier	11
Intervensjonen:.....	11
Kostskjema.....	12
Tidligere analyser	12
Analysen i denne oppgaven	12
RESULTATER	14
LDL og E-selectin endring for kjønnene hver for seg	14
Kostendringer.....	13
Vitamin C.....	22
Sammenheng mellom kostendring og lipid/endotel reduksjon.....	23
DISKUSJON	24
Uvalg og randomisering	24
Er det forskjell mellom kvinner og menn i reduksjonen av oksidert LDL, LDL kolesterol og E-selectin?	25
Er det gjort kostendringer hos forsøkspersonene, og er endringene forskjellig hos intervensjonsgruppen og kontrollgruppen?	26
Vitamin C	26
Er endringen i kost korrelert til reduserte nivåer av LDL kolesterol og E-selectin?	27
Denne undersøkelsens styrker og svakheter	27

KONKLUSJON	29
Kjønnforskjeller i LDL og E-selectin reduksjon	29
Endringer i kosthold	29
Sammenhengen mellom endring av kost og reduksjon av LDL kolesterol og E-selectin	29
 MIN ROLLE I PROSJEKTET	 31
 TAKK TIL	 32
 REFERANSER	 33

Sammendrag

Denne oppgaven er en del-analyse av et prosjekt, kalt 18-39 prosjektet, som ble gjennomført ved Avdeling for preventiv kardiologi ved Ullevål Universitetssykehus i perioden 1999-2003. 172 personer i alderen 18 – 39 år med forhøyede risikofaktorer og familær disposisjon for hjerte-/karsykdom (HKS) ble randomisert i to grupper. I løpet av forsøksperioden, ca 8 måneder, fikk gruppen randomisert til umiddelbar intervensjon individuell oppfølging med veiledning i kostholds- og livsstilsendringer. Oppfølgingen ble foretatt ved ernæringsfysiolog og lege. Den andre gruppen fungerte som kontrollgruppe og fikk ingen slik veiledning. Ved begynnelsen og ved slutten av forsøket ble det foretatt en rekke analyser; de viktigste for denne oppgaven er plasma/serum nivåer av total kolesterol, low density lipoprotein (LDL) kolesterol, high density lipoprotein (HDL) kolesterol, triglyserider, E-selectin, P-selectin, I-CAM og V-CAM. Forsøkspersonene fylte også ut kostskjema for å analysere deres kostholdsendringer i løpet av forsøksperioden. Det er tidligere funnet signifikant større reduksjon av plasmanivåer av LDL kolesterol, oksidert LDL og E-selectin, hos intervensjonsgruppen sammenlignet med kontrollgruppen i denne studien¹.

I denne oppgaven har vi analysert om det er noen kjønnsforskjeller med tanke på reduksjon av LDL kolesterol, oksidert LDL og E-selectin. Det ble ikke funnet noen signifikant forskjell mellom kjønnene. Vi har imidlertid betydelig færre kvinner enn menn med i studien. Det lave antallet kvinner gjør det vanskelig å trekke noen generaliserte slutninger.

Vi har også analysert kostdataene som ble brakt til veie ved hjelp av kostskjemaet som deltagerne fylte ut ved begynnelsen og ved slutten av forsøksperioden. På bakgrunn av dette skjemaet har man estimert hvor stor andel ulike næringsgrupper utgjør av det totale kostholdet. Man har også fått data om inntaket av en rekke vitaminer og essensielle næringsstoffer. Intervensjonsgruppen hadde en større reduksjon i inntaket av mettet fett og kolesterol i løpet av forsøksperioden enn kontrollgruppen. I tillegg ble det funnet en signifikant reduksjon i inntaket av sukker hos intervensjonsgruppen, men dette var ikke signifikant større enn for kontrollgruppen.

Til slutt i denne oppgaven har vi testet om det er noen sammenheng mellom reduksjon i inntaket av kolesterol, mettet fett og vitamin C, og reduksjon av plasmanivåene av LDL og E-selectin. Dette er gjort ved å gjennomføre multiippel korrelasjonstest. Det ble funnet en

signifikant sammenheng mellom redusert inntak av kolesterol og reduserte serumnivåer av E-selectin. Tilsvarende ble det funnet en sammenheng mellom redusert inntak av mettet fett og redusert plasmanivå av LDL kolesterol. Vi kunne ikke sette økt inntak av vitamin C i sammenheng med verken LDL kolesterol eller E-selectin.

Bakgrunn

I Norge og hele den vestlige verden er aterosklerose den sykdommen som forårsaker mest mortalitet og morbiditet. Likevel kjenner vi ikke patogenesen fullt ut. Vi har derimot mye kunnskap om risikofaktorer for utviklingen av aterosklerose.

Vi vet at livsstilsendring har effekt med tanke på å redusere risikoen for HKS hos middelaldrende og eldre mennesker.² En tidligere studie har vist at bl.a. kostendring og røykeslutt reduserer risikoen for morbiditet og mortalitet hos middelaldrede menn som i utgangspunktet har høy risiko for å utvikle HKS.³ Men svært få, eller ingen, studier med kliniske endepunkt har blitt gjort med tanke på effekten av livsstilsendringer hos unge personer under 40 år. Dette skyldes i stor grad den lange oppfølgingen som da blir nødvendig. Denne analysen baserer seg på en studie utført på personer mellom 18 og 39 år med kjent høy risiko for HKS. Personer i denne aldersgruppen har likevel svært liten risiko for å pådra seg klinisk manifest HKS i løpet av nær fremtid. Som endepunkt i studien er det derfor benyttet endringer av lipidnivåer og endotelmarkører i blodet.

Lipider og aterosklerose

En stor mengde epidemiologiske data og en rekke kliniske studier har bekreftet viktigheten av plasmalipider i patogenesen til aterosklerose. Høye nivåer av LDL kolesterol, VLDL kolesterol og triglyserider, samt lave nivåer av HDL kolesterol er assosiert med høy risiko for aterosklerose og HKS.^{4 5 6 7} Det er vist at personer med høy absolutt risiko for kardiovaskulær sykdom har positiv effekt av kolesterolsenkende behandling både med tanke på morbiditet og mortalitet.⁸

Endotelfunksjon og aterosklerose

I dag forstår vi aterosklerosen delvis som en inflammatorisk prosess. Endotelet utgjør en viktig funksjon i inflammasjonsprosessen. Intracellulært adhesjonsmolekyl -1 (ICAM-1), vaskulær celle adhesjonsmolekyl (VCAM-1), E-selektin og P-selektin er alle stoffer som presenteres på endotelcellenes overflate. Disse vil heretter omtales som endotelmarkører, og

de bidrar sterkt til inflammasjon ved at de rekrutterer leukocytter i en prosess kalt endotel aktivering. Utrykket av disse molekylene øker på stimuli fra oksidert LDL.⁹

Mengden fettavleiringer i blodårenes endotel øker kraftig med alderen, og hurtigst hos personer som er disponert for denne typen sykdom.¹⁰ I prospektive studier har plasmanivåer av proteiner produsert av endotel, og som tiltrekker seg inflammatoriske celler, nylig blitt vist å være gode risikomarkører for kardiovaskulær sykdom.¹¹ Nivået av endotelmarkører kan være en prognostisk faktor for koronar hjertesykdom.¹² ¹³ Det er vist at reduserte kolesterolnivåer, økt fysisk aktivitet og økt inntak av antioksidanter har en positiv effekt på endotelfunksjonen.¹⁴ ¹⁵ Trolig skyldes virkningen av kolesterolsenkende behandling delvis økt funksjonalitet i koronararterienes endotel.¹⁶ Det er vist en markert nedgang i antallet kliniske tilfeller hos pasienter med koronar hjertesykdom som spiser en diett med mye frukt og grønnsaker, margarin basert på rapsolje, og lite melkeprodukter og smør. Dette er sett til tross for en ikke-signifikant endring i kolesterolnivåer. Med bakgrunn i dette har man antatt at endringer i kost kan ha effekt på endotelfunksjon uavhengig av lipidnivåer.¹⁷

Risikofaktorer for hjerte-/karsykdom

Vi kjenner i dag en rekke faktorer som er med å predikere en persons risiko for å utvikle HKS. Vi har allerede nevnt plasmanivåer av lipider som viktige risikofaktorer i utvikling av aterosklerose og dermed HKS. Hypertensjon er også assosiert med aterosklerose og HKS. Blodtrykkssenkende behandling har vist seg å være effektiv i å redusere denne typen sykdommer hos personer med hypertensjon.¹⁸ Både lipider og blodtykk er av typen intermediære risikofaktorer. De påvirkes av andre mer grunnleggende risikofaktorer som arv, aktivitetsnivå, kost og røykevaner.

Arv

Arv har betydning i utviklingen av aterosklerose og HKS. Personer med foreldre eller nære slektninger som har hatt hjertesykdom eller dyslipidemi i ung alder, har en markant forhøyet risiko for å utvikle slik sykdom selv.¹⁹ ²⁰ Personer med familiær hyperlipidemi, og personer med nære slektninger som har prematur koronarsykdom er den viktigste målgruppen for forebyggende arbeid mot HKS. Dette understrekes av retningslinjer utgitt av European Atherosclerosis Society, European Society of Cardiology og European Society of Hypertension.²¹

Fysisk aktivitet

Fysisk aktive personer har vist seg å ha betydelig redusert risiko for å utvikle HKS sammenlignet med inaktive personer.²² Det er vist at den beskyttende effekten av fysisk aktivitet blant annet kan skyldes en gunstig endring av lipidverdiene, med økt HDL kolesterol og senket LDL kolesterol.^{23 24}

Kost

De siste tiårene har vi blitt mer og mer bevisst på kostens betydning i utvikling av en rekke sykdommer. Dette gjelder ikke minst for HKS. Studier har vist at kostendring kan ha stor beskyttende effekt mot å utvikle HKS. Noe av det mest effektive har vist seg å være:

- Erstatte mettet fett og transfett med enumettet og flerumettet fett.
- Øke inntak av omega-3 fettsyrer.
- Øke inntaket av frukt, grønnsaker og nøtter.
- Benytte fullkornsprodukter som hovedkilde til karbohydrater.

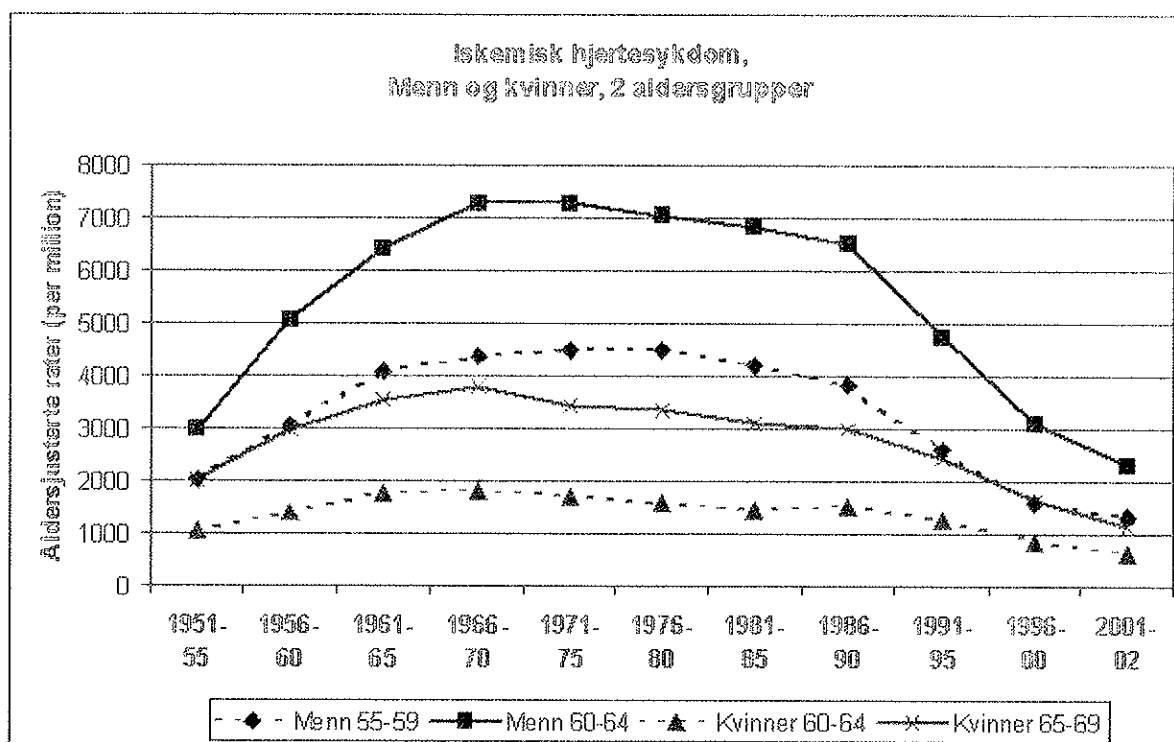
Dette viser en litteraturstudie publisert i 2002 som oppsummerer nærmere 150 studier om dette emnet.²⁵ Denne studien konkluderer med at en omlegging av kost og livsstil kunne ha forhindret brorparten av tilfellene av kardiovaskulær sykdom i den vestlige verden.

Sigarettrøyking

Røyk har vist seg å være en sterk risikofaktor med tanke på utvikling av HKS. Samtidig er det vist at ved å slutte å røyke vil en røyker redusere sin risiko for HKS betraktelig.^{26 27}

Kjønn

Epidemiologiske data fra de siste tiårene forteller oss at menn har høyere risiko for HKS enn kvinner. Tall fra Norge de siste 50 årene viser at menn rammes i gjennomsnitt 10 år tidligere enn kvinner, og at yngre menn har om lag 5 ganger større dødelighet av infarkt enn kvinner.²⁸ Forskjellene blir mindre etter 50 års alder. Figur 1.



Figur 1 Illustrasjon: Folkehelseinstituttet 2004.

Andre risikofaktorer

Høye nivåer av homocystein,^{29 30 31} overvekt³², diabetes³³, metabolsk syndrom og en rekke andre faktorer er trukket frem som risikofaktorer i utviklingen av HKS.³⁴ De fleste av disse er avhengige risikofaktorer som virker gjennom sin påvirkning av andre mer intermediære risikofaktorer.

Livsstilsendringer

Risikoen for prematur koronarsykdom stiger med antallet risikofaktorer en person har. Derfor er livsstilsendringer svært viktig for å forhindre sykdom. Preventive strategier som fokuserer på å redusere én eller flere risikofaktorer for HKS har vist seg å være effektive i å redusere morbiditet og mortalitet hos personer over 30 år.² De klassiske risikofaktorene for HKS forverres normalt betydelig i trettiårsalderen.³⁵ Det er derfor grunn til å anta at potensialet for effekt av livsstils endringer er stort hos personer før denne alderen.

Metode

Beskrivelse av 18-39 prosjektet

Denne analysen baserer seg på et prosjekt gjennomført ved Avdeling for preventiv kardiologi ved Ullevål universitetssykehus, og som heretter vil omtales som "18-39 studien". Formålet med denne studien var å finne ut om en livsstilsintervensjon kan gi noen forventet reduksjon i risikofaktorer for HKS hos unge personer. Studien tar for seg personer i alderen 18 til 39 år som har forhøyet risiko for koronar hjertesykdom. Studien har blitt gjennomført i perioden 1999-2003.

Hvordan forsøkspersonene ble funnet

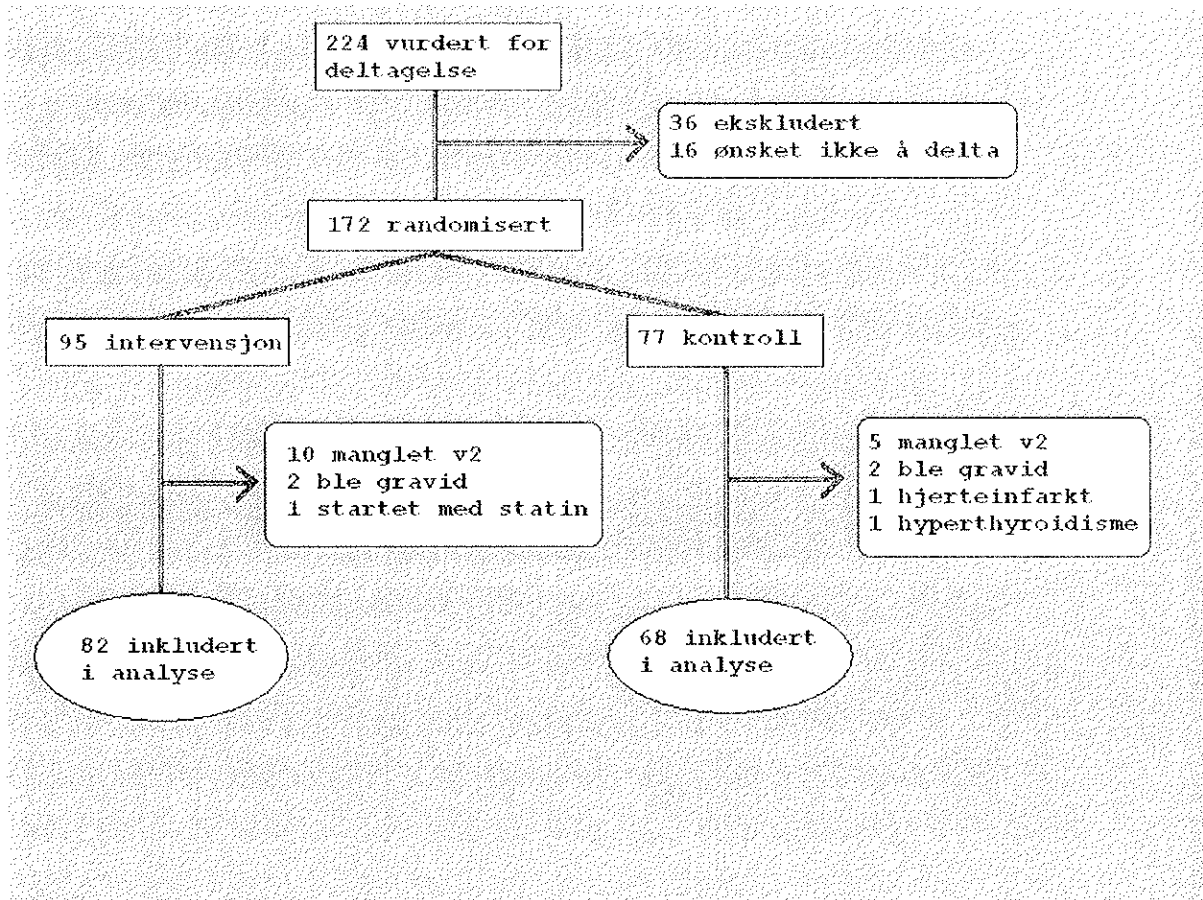
Personer som behandles for prematur koronarsykdom ved Ullevål universitetssykehus blir i løpet av 6 måneder etter utskrivelse henvist til Avdeling for preventiv kardiologi. I løpet av denne konsultasjonen vil bl.a. familien til pasienten bli forsøkt kartlagt. Med tanke på arv som risikofaktor for HKS vil alle førstegrads slektninger av disse pasientene bli tilbudt screening for risikofaktoren for å kartlegge deres risiko for å utvikle HKS. Dette er i tråd med gjeldende anbefalinger.^{36 37} Det er indekspersonen med prematur koronarsykdom som formidler tilbudet til søsken og barn på 21 år eller eldre. Disse får tilbud om å ta en blodprøve, som innebærer måling av personens lipidprofil og fastende glukose. I tillegg fylles det ut et skjema om røykevaner samt vekt og høyde for å kartlegge overvekt, bruk av medikamenter og tidligere sykdommer. Dersom risikoen etter screening blir vurdert som forhøyet i forhold til normalbefolkningen, vil man bli tilbudt oppfølging på Avdeling for preventiv kardiologi. Lignende kartlegging av familie gjøres hos pasienter med familiære hyperlipidemier. Dette screening programmet er beskrevet av Tonstad og Westheim³⁸. Personene som er med i 18-39 prosjektet ble funnet ved hjelp av overnevnte screening.

Studiens oppbygning

Studien tar for seg 172 personer som har sagt seg villige til å delta i dette forsøket. De har blitt randomisert til to grupper. Den ene gruppen ble kontrollgruppe, mens den andre gruppen gjennomgikk en intervensjon. Formålet med intervensjonen var å gi personene en individuell veiledning og oppfølging med tanke på å legge om til en mer sunn livsstil. Selve intervensjonen er nærmere beskrevet nedenfor. Forsøkspersonene møtte til konsultasjon hos lege en gang ved forsøkets start, og en gang ved forsøkets slutt, kalt henholdsvis v1 og v2 (visitt nr. 1 og visitt nr. 2). Det var 6-14 måneder mellom v1 og v2, i gjennomsnitt 8 måneder.

Ved både v1 og v2 ble det tatt en rekke blodprøve av deltagerne. De viktigste med tanke på denne analysen er lipidverdier og løselige endotelmarkører. Deltagerne fylte også ut et kostskjema i samarbeid med ernæringsfysiolog for å kartlegge kostvaner. Dette skjemaet ble fylt ut både ved v1 og v2 slik at man kunne få et bilde av hvilke kostendringer som var gjennomført i løpet av studieperioden. Kostskjemaet er beskrevet i eget avsnitt. Forsøkspersonene ble også kartlagt med tanke på en rekke andre risikofaktorer for HKS, men disse er av mindre betydning for denne aktuelle analysen. De ble bl.a. testet med måling av blodtrykk, høyde, vekt, hoftemål og midjemål, røykevaner, arbeids EKG og ultralydundersøkelse av arteria carotis med måling av intima-media tykkelsen.

224 personer funnet ved tidligere nevnte screening, og som ved første konsultasjon ble vurdert som aktuelle for 18-39 prosjektet, fikk tilbud om å delta i studien. 16 av disse takket nei, noe som tilsvarer kun 7 prosent. 36 personer ble ekskludert på bakgrunn av eksklusjonskriteriene etter en nærmere gjennomgang av pasientens lipidverdier og familietre. Av de resterende 172 deltagerne ble 95 personer randomisert til intervensjonsgruppen, 77 til kontrollgruppen. Av disse var det 13 personer i intervensjonsgruppen som ikke fullførte studien, og 9 i kontrollgruppen (figur 1). Dette utgjør henholdsvis 14 og 12 prosent. Totalt var det 150 personer fullførte dermed studien og er inkludert i denne oppgavens analyser.



Figur 2 Flytskjema over deltagelsen i 18-39 prosjektet.

Inklusjonskriterier

18-39 prosjektet var planlagt for oppfølging av personer som var funnet gjennom den tidligere omtalte familiescreeningen ved Avdeling for preventiv kardiologi på Ullevål universitetssykehus. Alle personer som ble inkludert i prosjektet var derfor arvelig disponert i form av å ha enten:

- 1) En førstegrads slektning med prematur koronarsykdom (menn før 55 år, kvinner før 65 år). I tillegg til dette måtte personen ha høye lipidverdier definert etter følgende kriterier:

Personen måtte ha et totalkolesterol målt i serum $\geq 5,0$ mmol/l og samtidig en av følgende:

- triglyserider $\geq 1,5$ mmol/l og ratio totalkolesterol / HDL kolesterol ≥ 4 .
- HDL kolesterol ≤ 1 mmol/l for menn og $\leq 1,2$ for kvinner.
- apolipoprotein B $\geq 1,5$ g/l.

- lipoprotein (a) > 80 persentilen.
 - LDL kolesterol $\geq 4,0$ mmol/l.
- 2) Eller personen måtte ha et totalkolesterol $\geq 6,0$ mmol/l og prematur koronarsykdom hos første eller andre grads slektninger og/eller første grads slektninger med hyperkolesterolemi (mistanke om en familiær kombinert hyperlipidemi).

Eksklusjonskriterier

- Bruk av kolesterolsenkende medikamenter.
- Kjent aterosklerotisk sykdom.
- Sekunder hyperlipidemi. Dette kunne være som følge av endokrin sykdom, lever- eller nyresvikt, ekstrem overvekt (definert som BMI ≥ 35 kg/m²). Personer med diabetes type II ble inkludert dersom de ikke brukte medikamenter eller insulin.
- Medikamentbehandlet hypertensjon dersom det var fare for endring av dosen i løpet av forsøksperioden.
- En så høy risiko for rask utvikling av HKS at bruk av kolesterolsenkende medikamenter ville bli påkrevd i løpet av forsøksperioden.
- Familiær hyperkolesterolemi som skyldes defekt i LDL reseptor genet.

Intervensjonen:

Kontrollgruppen har ikke fått noen oppfølging mellom v1 og v2. Ved første konsultasjon med lege (v1) fikk de riktignok generelle livsstilsråd, men ingen oppfølging utover dette. De personene som ble randomisert til intervensjonsgruppen har derimot gjennomgått regelmessig besøk hos ernæringsfysiolog, normalt 5 ganger, i løpet av forsøksperioden. Her har de fått veiledning og støtte i hvilke kostholds- og livsstilsendringer som er mest relevant for dem. Oppfølgingen ble foretatt både i grupper og på individuell basis. Det har vist seg effektivt å arbeide sammen med mennesker i tilsvarende situasjon som sin egen, med tanke på å endre innarbeidede vaner.³⁹ Oppfølgingsprogrammet ble tilpasset den enkelte etter hvilke ønsker og risikofaktorer de hadde. De livsstilsendringene som ble mest vektlagt var følgende:

- Redusere inntak av fett. Målet var at fett skulle bidra med maksimalt 30% av energien. Fete meieriprodukter, oppblandede kjøttprodukter, kaker, snacks og sjokolade er blant de matvarene personene fikk anbefaling om å begrense inntaket av.
- Erstatte mettet fett med umettede fettsyrer. Personene ble her anbefalt fet fisk, tran, bytte ut snacks med nøtter, og å bruke planteoljer og myke margariner i matlaging.

- Økt inntak av frukt og grønnsaker. Bl.a. ble det lagt vekt på 5 om dagen prinsippet.⁴⁰
- Økt fysisk aktivitet.
- Oppfordring til røykeslutt dersom dette var aktuelt. Hvis forsøkspersonene ønsket å slutte å røyke ble de i tillegg tilbudt personlig oppfølging hos lege bl.a. med tilbud om Zyban eller Nicorette-produkter.

Kostholdsanbefalingene som ble gitt er i tråd med anbefalinger utgitt av Statens Ernæringsråd.⁴¹

Kostskjema

For å registrere kosten til forsøkspersonene ble det benyttet et kostskjema som ble utfyllt to ganger. Første gang ble skjemaet utfyllt ved v1, andre gang ved v2. Dette skjemaet er tidligere evaluert^{42 43 44}, og har bl.a. vært benyttet i "Hordalandsstudien".⁴⁵ Dette skjemaet ble lest optisk og bearbeidet i dataprogrammet Teleform. Etter skanning ble næringsinnholdet beregnet ved hjelp av et dataprogram utviklet på Johan Throne Holst Institutt for Ernæringsforskning, med utgangspunkt i Den Store Matvaretabellen.⁴⁶ Resultatet fra denne registreringen er gjengitt i tabell 7 og tabell 8.

Skjemaet omfatter ca 190 matvarer og matretter. For hver matvare/rett er det listet opp porsjonsstørrelse-alternativer og frekvens-alternativer. Forsøkspersonene fyller på denne måten ut hvor stor mengde av den aktuelle matsorten som konsumeres og hvor hyppig dette gjøres. På denne måten har man dannet seg et bilde av det totale næringsinntaket, andelen ulike næringsgrupper utgjør av den totale kosten, samt informasjon om inntaket av en rekke vitaminer og essensielle næringsmidler.

Tidligere analyser

Det er allerede gjort en del arbeid med 18-39 prosjektet. Denne analysen baserer seg på at det er funnet signifikante endringer mellom intervensjonsgruppen og kontrollgruppen når det gjelder reduksjon av oksydert LDL, LDL og E-selectin i løpet av forsøksperioden.¹

Analyser i denne oppgaven

Denne oppgaven tar hovedsakelig for seg tre aspekter ved 18-39 prosjektet.

1. Det er som tidligere nevnt funnet signifikante forskjeller mellom intervensjonsgruppen og kontrollgruppen når det gjelder reduksjon av LDL, E-selectin og ox-LDL. I denne analysen skal vi se nærmere på hvordan dette forholder seg for menn og kvinner separat.

2. For det andre ønsker jeg å se nærmere på kostendringene som forsøkspersonene har gjort. Jeg ønsker å finne ut om det er signifikante forskjeller mellom intervensjonsgruppen og kontrollgruppen med tanke på kostendringer.
3. Til slutt ønsker jeg å se nærmere på om "positive" kostendringer er korrelert til reduksjon i risikofaktorer for hjerte- / og kar-sykdom. Risikofaktorene som det vil bli testet mot er LDL nivåer og E-selectin nivåer i blodet.

Resultater

LDL og E-selectin endring for kjønnene hver for seg

Tabellene nedenfor lister opp nivået av endotelmarkører og lipider i blodet ved 1. gangs og 2. gangs blodprøvetakning. Tabellene viser data for kvinner og menn separat. Det er som tidligere beskrevet ca 8 måneder mellom de to prøvetakningene, og intervensjonsgruppen har i løpet av denne perioden fått en individuell veiledning i kost- og livsstilsendringer. I denne analysen ser vi nærmere først og fremst på oksydert LDL, LDL kolesterol og E-selectin. Det er tidligere vist forskjell i endringer for disse mellom intervensjonsgruppen og kontrollgruppen. Det er likevel tatt med data for de andre endotelmarkørene og lipidene. Dette er fordi det tidligere også har vært gjort analyser på disse.¹

Tabell 1 - Menn i intervensjonsgruppen

♂ Menn Intervensjon 61 personer	Start verdier	Verdier etter 8 mnd.	Differanse	Standard avvik (SD) ved Start	Standard avvik (SD) etter 8 mnd.
V-CAM ng/ml	395	371	-24	92	96
I-CAM ng/ml	369	249	-120	86	66
E-Selectin ng/ml	58,7	53,9	-4,8	27	26
P-Selectin ng/ml	40,4	38,1	-2,3	14	10
Total kol mmol/l	6,25	6,01	-0,24	1	1
HDL kol mmol/l	1,116	1,067	-0,049	0,25	0,24
LDL kol mmol/l	4,26	3,95	-0,31	0,94	0,91
Ox.-LDL mmol/l			-6,4		
Triglyserider mmol/l	2,05	2,21	0,16	1,35	1,51

Tabell 2 - Kvinner i intervensjonsgruppen

♀ Kvinner Intervensjon 34 personer	Start verdier	Verdier etter 8 mnd.	Differanse	Standard avvik (SD) ved Start	Standard avvik (SD) etter 8 mnd.
V-CAM <i>ng/ml</i>	388	370	-18	110	86
I-CAM <i>ng/ml</i>	287	278	-9	90	100
E-Selectin <i>ng/ml</i>	42,6	39,1	-3,5	22	20
P-Selectin <i>ng/ml</i>	32,7	32,3	-0,4	11	12
Total kol <i>mmol/l</i>	6,22	5,98	-0,24	0,84	0,84
HDL kol <i>mmol/l</i>	1,34	1,31	-0,03	0,42	0,36
LDL kol <i>mmol/l</i>	4,94	3,95	-0,99	0,86	0,78
Ox.-LDL <i>mmol/l</i>			-5.0		
Triglyserider <i>mmol/l</i>	1,94	1,79	-0,15	1,48	1,37

Tabell 3 - Menn i kontrollgruppen

♂ Menn Kontroll 56 personer	Start verdier	Verdier etter 8 mnd.	Differanse	Standard avvik (SD) ved Start	Standard avvik (SD) etter 8 mnd.
V-CAM <i>ng/ml</i>	373	356	-17	100	73
I-CAM <i>ng/ml</i>	254	243	-11	56	50
E-Selectin <i>ng/ml</i>	57,5	55,9	-1,6	19,7	19,5
P-Selectin <i>ng/ml</i>	41,6	38,3	-3,3	20,2	10,6
Total kol <i>mmol/l</i>	6,08	6,04	-0,04	0,94	0,88
HDL kol <i>mmol/l</i>	1,1	1,09	-0,01	0,23	0,23
LDL kol <i>mmol/l</i>	4,01	4,06	0,05	0,77	0,76
Ox.-LDL <i>mmol/l</i>			-1,69		
Triglyserider <i>mmol/l</i>	2,37	2,1	-0,27	2,22	1,3

Tabell 4 - Kvinner i kontrollgruppen

♀ Kvinner Kontroll 21 personer	Start verdier	Verdier etter 8 mnd.	Differanse	Standard avvik (SD) ved Start	Standard avvik (SD) etter 8 mnd.
V-CAM <i>ng/ml</i>	370	362	-8	87	92
I-CAM <i>ng/ml</i>	265	284	19	58	77
E-Selectin <i>ng/ml</i>	31,9	31,1	-0,8	10,9	11,8
P-Selectin <i>ng/ml</i>	43,2	29,3	-13,9	51	8,5
Total kol <i>mmol/l</i>	6,04	5,97	-0,07	1,1	1,15
HDL kol <i>mmol/l</i>	1,36	1,34	-0,02	0,36	0,35
LDL kol <i>mmol/l</i>	4,08	4,05	-0,03	0,96	1,06
Ox.-LDL <i>mmol/l</i>			-2,57		
Triglyserider <i>mmol/l</i>	1,34	1,3	-0,04	0,47	0,55

Først gjør vi en analyse av datamaterialet med henblikk på kvinner og menn hver for seg. Vi benytter en uparet t-test og tester om det er noen forskjell i blodverdier mellom intervensjonsgruppen og kontrollgruppen. Vår null hypotese blir:

H₀: Det er ingen forskjell i endring av de respektive blodverdier mellom intervensjonsgruppen og kontroll gruppen.

Dataene for LDL kolesterol og E-selectin er normalfordelt. Derimot er ikke alle dataene for de andre endotelmarkørerne og lipidverdiene så godt normalfordelt. Dette gjelder for triglyserider, ICAM og P-selectin. Når det er utført analyser for disse variablene har vi derfor valgt å benytte Mann-Whitney test. Tabellen nedenfor viser våre testresultater.

Tabell 5 - Test på signifikante endringer i kolesterol og endotelmarkører for menn og kvinner separat.

	♂ Menn		♀ Kvinner		Test type
	P-verdi	Diff	P-verdi	Diff	
V-CAM ng/ml	0,94	-7,0	0,7	-10	t-test
I-CAM ng/ml	0,86	109	0,1	-28	M.W.
E-Selectin ng/ml	0,043	-3,20	0,22	-2,7	t-test
P-Selectin ng/ml	0,47	1,0	0,75	13,5	M.W.
Total kol mmol/l	0,21	-0,20	0,48	-0,17	t-test
HDL kol mmol/l	0,22	-0,40	0,86	-0,08	t-test
LDL kol mmol/l	0,012	-0,36	0,61	-0,96	t-test
Ox.-LDL mmol/l	0,06	-4,70	0,50	-2,43	t-test
Triglyserider mmol/l	0,64	0,43	0,93	-0,11	M.W.

Vi ser av tabell at mennene i intervensjonsgruppen har en signifikant større reduksjon av E-selectin og LDL kolesterol enn kontrollgruppen. P-verdien er for E-selectin $p = 0,04$ og for LDL $p = 0,01$. For oksidert LDL er forskjellen mellom gruppene nesten signifikant med $p=0,06$. Kvinnene i intervensjonsgruppen har også en større reduksjon av både E-selectin og LDL enn kontrollgruppen, men denne endringen er ikke signifikant. P-verdiene her er henholdsvis 0,2 og 0,6. Vi skal likevel være litt forsiktig med å konkludere med at menn har en større effekt av livsstilsintervensjon enn kvinner. Dessverre er det langt flere menn enn kvinner med i studien, 117 menn mot bare 55 kvinner. Dette kunne kanskje alene forklare hvorfor mennene oppnår signifikans mens kvinnene ikke gjør det. Et interessant moment i denne sammenhengen er at det er 34 kvinner i intervensjonsgruppen mot bare 21 i kontrollgruppen. Med bakgrunn i det overnevnte kunne det være interessant å sammenligne mennene og kvinnene som har gjennomgått intervensjon. Vi vil igjen bruke endringene i nivået av endotelmarkører og lipider i blodet, som testvariabel. Vår null hypotese blir da:

H₀: Det er ingen forskjell i endring av de respektive blodverdiene mellom kvinner og menn i intervensjonsgruppen.

For å finne ut av dette bruker vi igjen en uparet t-test. Resultatet av denne testen er listet i følgende tabell.

Tabell 6 - Testresultater på kvinner og menn i intervensjonsgruppen.

	Differanse: (menn-kvinner)	p-verdi
V-CAM	-6	0,89
I-CAM	-111	0,51
E-Selectin	-1,3	0,45
P-Selectin	-1,9	0,38
Kolesterol	-0	0,99
HDL	-0,02	0,55
LDL	0,68	0,35
Ox.-LDL	-1,40	0,63
TG	0,31	0,17

Vi ser av tabell 6 at det ikke er noen signifikante forskjeller mellom menn og kvinner.

Kostendringer

Som tidligere nevnt har forsøkspersonene fylt ut et kostskjema to ganger i løpet av studien.

Det første skjemat fylte de ut ved starten, det andre ved avslutningen av studien, altså etter ca 8 måneder. Ved å sammenligne disse to skjemaene kan vi anta at vi vil få et relativt godt bilde på de kostendringene som forsøkspersonene har klart å gjennomføre i løpet av studien.

Tabellene nedenfor viser det estimerte inntaket av gitte næringsmidler analysert ut fra kostskjemaet forsøkspersonene har fylt ut i samarbeid med ernæringsfysiolog.

I intervensjonsgruppen var det i utgangspunktet 82 personer som skulle inkluderes i analysen.

Men vi mangler kostdata for en del av deltagerne. I intervensjonsgruppen har vi kostdata for 80 personer ved start og for 78 personer etter 8 måneder. I kontrollgruppen har vi data for 63 personer ved start og 62 personer ved 8 måneder.

Tabell 7 - Kostendring hos Intervensjonsgruppen

	Start	8 mnd	Endring	Start SD	8 mnd SD	p-verdi
Alkohol gram/døgn	9,85	8,28	-1,57	14,4	13,9	0,016
Kolesterol gram/døgn	315	242	-73	155	84	<0,0001
Kcal per døgn	2620	2240	-380	976	704	
Sukker % av total energi inntak.	11,3	8,7	-2,6	7,4	5,5	0,0006
Karbohydrater % av total energi inntak.	49,3	50	0,7	6,2	5,6	
Proteiner % av total energi inntak.	14,9	15,3	0,4	2,2	2,3	0,09
Fett % av total energi inntak.	32,7	31,6	-1,1	5,1	5,1	
Mettet fett % av total energi inntak.	12,7	11,4	-1,3	2,3	2,2	<0,0001
Flerumettet fett gram/døgn	0,031	0,032	0,001	0,8	0,8	
Enumettet fett gram/døgn	0,048	0,047	-0,001	0,8	0,9	
Fiber gram/døgn	23,4	22,3	-1,1	10	7,4	
Vit C mg/døgn	137	143	6	97	93,8	
Vit D µg/døgn	6,43	6,68	0,25	4,4	5,8	
Riboflavin mg/døgn	2	1,67	-0,33	1,02	0,66	
Tiamin mg/døgn	1,39	1,3	-0,09	0,497	0,471	
Alfa tokoferol mg/døgn	11,8	12,5	0,7	6,4	7,1	
Kalsium mg/døgn	1080	848	-232	569	379	
Jern mg/døgn	12,9	11,1	-1,8	7,9	3,6	
Magnesium mg/døgn	376	349	-27	143	106	
Reteqt µg/døgn	1720	1360	-360	2400	698	

Ved å benytte en paret t-test kan vi teste om reduksjonen i inntaket av en gitt næringsgruppe er signifikant. Med det høye antallet variabler som er i dette materialet har vi valgt å benytte et signifikansnivå på 0,01. Vår nullhypotese blir som følger:

H₀: Det er ingen endring i inntaket av næringsmiddelet mellom start og 8 mnd.

I tabellene er testresultatet med de respektive p-verdiene listet opp i siste kolonne. Der vi har signifikante endringer er næringsmiddelet uthevet. Bare de p-verdiene som er signifikante eller nær signifikante, er listet opp. Der endringen er langt fra signifikant er p-verdien etter test utelatt. Testen ble gjennomført for intervensjonsgruppen med de 78 personene vi hadde kostdata for ved både start og etter 8 måneder. Vi ser at i intervensjonsgruppen er det gjort endringer i inntak av kolesterol, $p < 0,0001$, sukker, $p = 0,0006$, og mettet fett, $p < 0,0001$. Det er nesten signifikant reduksjon i inntaket av alkohol, $p = 0,016$.

Tilsvarende tabell for kontrollgruppen er gjengitt nedenfor, Tabell 8.

Tabell 8 - Kostendring hos Kontrollgruppen

	Start	8 mnd	Endring	Start SD	8 mnd SD	p-verdi
Alkohol <i>gram/døgn</i>	8,78	7,79	-0,99	9,3	7,5	0,03
Kolesterol <i>gram/døgn</i>	284	273	-11	130	120	0,1
Kcal per døgn	2460	2250	-210	890	720	
Sukker % av total energi inntak.	9,8	9,7	-0,1	6,3	7,1	0,9
Karbohydrater % av total energi inntak.	49	49,3	0,3	5,5	5,9	
Proteiner % av total energi inntak.	15,3	14,9	-0,4	2,8	2,2	0,2
Fett % av total energi inntak.	32,8	32,8	0	5,4	5,5	
Mettet fett % av total energi inntak.	12,3	12,6	0,3	2	2,3	0,2
Flerumettet fett <i>gram/døgn</i>	3,2	3,1	-0,1	1	0,9	
Enumettet fett <i>gram/døgn</i>	4,8	4,8	0	0,8	0,9	
Fiber <i>gram/døgn</i>	21,7	20	-1,7	7,7	6,1	
Vit C <i>mg/døgn</i>	137	129	-8	91	84	
Vit D <i>µg/døgn</i>	7,4	6,7	-0,7	6,4	4,6	
Riboflavin <i>mg/døgn</i>	1,82	1,6	-0,22	0,68	0,63	
Tiamin <i>mg/døgn</i>	1,35	1,18	-0,17	0,46	0,37	
Alfa tokoferol <i>mg/døgn</i>	12,1	10,5	-1,6	5,8	4,8	
Kalsium <i>mg/døgn</i>	970	867	-103	454	407	
Jern <i>mg/døgn</i>	11,7	10,6	-1,1	3,7	3	
Magnesium <i>mg/døgn</i>	356	328	-28	117	97	
Retegt <i>µg/døgn</i>	1470	1350	-120	796	708	

I kontrollgruppen har vi gjennomført paret t-test på de 62 personene vi hadde kostdata for både ved start og etter 8 måneder. I kontrollgruppen var det ingen signifikante endringer i inntak av de respektive næringsstoffene. I tabellen for kontrollgruppen er p-verdier kun tatt med for å kunne sammenligne med intervensjonsgruppen. Vi ser dog at kontrollgruppen har nesten signifikant reduksjon av sitt alkohol inntak med $p=0,03$.

Det ser ut til at intervensjonsgruppen har redusert sitt inntak av kolesterol, sukker og mettet fett i større grad enn kontrollgruppen. For å teste om denne forskjellen i endring er signifikant, vil vi benytte en uparet t-test med endringen i inntak av det respektive næringsmiddelet som testvariabel. Vår null hypotese blir:

H₀: Det er ingen forskjell mellom endringen i inntak av næringsmiddelet mellom kontrollgruppen og intervensjonsgruppen.

Testresultatene er listet i tabellen under.

Tabell 9 - Test resultat på forskjell i kostendring hos intervensjonsgruppen og kontrollgruppen

	Differanse Endring Kontroll- Endring Intervensjon	p-verdi
Kolesterol gram/døgn	62	0,005
Sukker % av total energi inntak.	2,5	0,02
Mettet fett % av total energi inntak.	1,6	<0,0001

Vi ser av tabellen at intervensjonsgruppen har gjort en signifikant større reduksjon i inntaket av kolesterol, $p=0,005$, og mettet fett, $p<0,0001$. Det kan også virke som at reduksjonen i inntaket av sukker er større hos intervensjonsgruppen, men denne endringen er bare nesten signifikant, $p=0,02$.

Vitamin C

Fra tabell 7 ser vi at intervensjonsgruppen har økt sitt inntak av vitamin C med 6 mg/døgn. Dette er ikke signifikant. Fra tabell 8 ser vi at kontrollgruppen har redusert sitt inntak av vitamin C med 8 mg/døgn, heller ikke dette er signifikant. Dersom vi utfører en t-test mellom intervensjons- og kontrollgruppen, med endringen i inntak av vitamin C som testvariabel, vil vi derimot finne at forskjellen mellom gruppene er nær signifikant med $p=0,04$. Vi har som

tidligere nevnt lagt oss på et signifikansnivå på 0,01 på grunn av det store antallet variabler som vi har testet på.

Vi finner det verdt å kommentere denne forskjellen mellom gruppene. Dette er fordi inntak av antioksidanter, deriblant vitamin C, tidligere er vist å ha en sammenheng med plasmanivåer av oksidert LDL og endotelmarkører.^{47 48}

Sammenhengen mellom kostendring og lipid/endotel reduksjon

Fra 18-39 prosjektet er det nå vist at man har fått en reduksjon av LDL kolesterol og E-selectin hos de som har gjennomført en intervensjon. Vi har nettopp vist at intervensjonsgruppen har en signifikant større reduksjon av sitt inntak av Mettet fett og Kolesterol. Vi vil nå teste om nedgangen i inntaket av Kolesterol og Mettet fett er korrelert til reduksjon i E-selectin og LDL kolesterol. Vi har også valgt å ta med vitamin C i våre analyser. Dette er med bakgrunn i den tidligere nevnte antagelse om at inntak av antioksidanter kan påvirke nivåer av endotelmarkører og lipider.

Vi har valgt å benytte en multippel regresjonstest. Analysen er gjennomført ved hjelp av statistikk programmet StatView. Resultatet er listet i tabellene under. Analysen er gjennomført på hele forsøksmaterialet, altså ikke bare i intervensjonsgruppen. Vi har for denne analysen valgt å legge oss på et signifikansnivå 0,05.

Tabell 10 - Viser resultat fra Multippel Regresjon med endring i LDL kolesterol som avhengig variabel.

Endring i plasmanivå av LDL kolesterol	Koeff.	Std Feil	Std. Koeff.	t-verdi	p-verdi
diff Mettet	6,3	3,0	0,20	2,1	0,04
diff Kol	-0,001	0,001	-0,13	-1,2	0,2
diff Vit C	0,001	0,001	0,14	1,3	0,2

Tabell 11 - Viser resultat fra Multippel Regresjonstest med endring i E-selectin som avhengig variabel

Endring i E-selectin	Koeff.	Std Feil	Std. Koeff.	t-verdi	p-verdi
diff Mettet	-38	34	-0,11	-1,1	0,3
diff Kol	0,015	0,007	0,22	2,1	0,04
diff Vit C	-0,006	0,003	-0,079	-0,33	0,4

Vi ser at vi har en sammenheng mellom reduksjon i LDL kolesterol nivåer i plasma og redusert inntak av mettet fett, $p=0,04$. Riktignok er signifikansen marginal. Det kan se ut til at det er svak sammenheng mellom redusert kolesterol inntak og LDL verdier i blodet også, men denne sammenhengen er ikke signifikant, $p=0,2$. Tilsvarende kan vi få mistanke om at økt inntak av vitamin C korrelerer med plasmanivåer av LDL kolesterol, men heller ikke her er sammenhengen signifikant, $p=0,2$. Når det gjelder reduksjon av E-selectin kan det se ut som om denne i større grad er avhengig av reduksjonen av kolesterol inntaket, $p=0,04$. Det ser ikke ut til å være en klar sammenheng mellom redusert inntak av Mettet fett og reduksjon av E-selectin. Vi har heller ikke påvist noen sammenheng mellom nivåer av E-selectin og inntak av vitamin C.

Diskusjon

Utvalg og randomisering

18-39 prosjektet er en randomisert kohort studie. Deltagerne er homogent sammensatt i og med at alle er unge personer, de har alle lav risiko for klinisk manifest HKS i nær framtid nettopp på grunn av sin unge alder, mens de alle har forhøyet risiko for HKS på lang sikt p.g.a. sin familiære disposisjon og høye plasmanivåer av lipider.

Alle 1. grads slektninger til personer med HKS og/eller hyperlipidemier som ble behandlet ved Avdeling for preventiv kardiologi ved Ullevål universitetssykehus i forsøksperioden, fikk tilbud om å delta i denne studien. Over 90 % av personene som fikk tilbud om å delta takket ja til dette. På denne måten er forsøkspersonene langt på vei et uselektert utvalg. Dette forteller oss også at interessen for egen helse og motivasjonen for livsstilsendringer hos denne typen pasienter er høy.

Ved første konsultasjon ble den enkelte deltager randomisert til enten kontrollgruppen eller intervensjonsguppen ved å benytte forseglede og ugjennomsiktige konvolutter. Personer som var i slekt ble randomisert til samme gruppe. Dette med en antagelse av at disse ville påvirke hverandre i løpet av forsøksperioden. Ved starten av studien var det som ventet ingen signifikant forskjell mellom gruppene med tanke på kjønn, alder, antall, lipidverdier, løslige endotelmarkører, røykevaner, inntak av næringsstoffer, høyde eller vekt. Det var heller ingen

signifikant forskjell mellom gruppene med tanke på selvrappoteringsen de gjorde av sitt fysiske aktivitetsnivå. I overkant av 10 prosent av forsøkspersonene fullførte ikke studien av ulike årsaker. Disse var likt fordelt mellom gruppene. Det er derfor ikke grunn til å tro at dette har påvirket testresultatene. Med bakgrunn i det overnevnte er det grunn til å tro at forskjellene vi finner mellom gruppene ved $\sqrt{2}$ gjenspeiler effekten av de livsstilsendringer forsøkspersonene har gjennomført.

Er det forskjell mellom kvinner og menn i reduksjonen av oksidert LDL, LDL kolesterol og E-selectin?

Vi stilte oss spørsmålet om den større reduksjonene i plasmanivåer av oksidert LDL, LDL kolesterol og E-selectin hos intervensjonsgruppen sammenlignet med kontrollgruppen var gjeldende for kjønnene hver for seg. Vi fant at mennene i intervensjonsgruppen hadde en signifikant større endring av både LDL kolesterol nivåer og nivåer av E-selectin sammenlignet med kontrollgruppen. P-verdiene var for LDL kolesterol 0,01 og for E-selectin 0,04. Dette var ikke tilfellet for kvinnene.

Vi ønsket så å teste om det var noen signifikant større endring i LDL kolesterol og E-selectin hos mennene enn hos kvinnene i intervensjonsgruppen. Dette fant vi ikke. Det var faktisk slik at kvinnene hadde hatt en større reduksjon av sitt LDL kolesterol enn mennene (ikke signifikant $p=0,35$). Men av dataene i tabell 4, ser vi at kvinnene i kontrollgruppen hadde en nesten like stor reduksjon i sitt LDL kolesterol.

Selv om resultatene fra 18-39 prosjektet ved første øyekast kunne gi misatanke om at det var en kjønnsforskjell når det gjelder reduksjon av oksydert LDL, LDL kolesterol og E-selectin har vi ikke kunnet påvise dette etter nærmere analyser. Mye av forklaringen på dette kan ligge i at det er langt færre kvinner enn menn med i studien, og at vi rett og slett har et for lite utvalg til å kunne konkludere. Det er totalt 117 menn og bare 55 kvinner med i studien. Opprinnelig var det heller ikke planlagt at man skulle analysere kjønnsforskjeller, og 18-39 prosjektet ble derfor ikke konstruert med tanke på dette.

Når vi har funnet at vi ikke har grunnlag for å hevde at menn og kvinne har ulik effekt av en livsstils intervensjon, er det viktig å føye til at vi heller ikke har grunnlag for å hevde at menn og kvinner har den samme effekt av et slikt program.

Er det gjort kostendringer hos forsøkspersonene, og er endringene forskjellig hos intervensjonsgruppen og kontrollgruppen?

Når vi testet på kostendringer mistet vi dessverre noe "power" da vi manglet fullstendige kostdata for 4 personer i intervensjonsgruppen og 15 personer i kontrollgruppen. Vi har funnet at intervensjonsgruppen gjorde signifikante endringer i sitt inntak av kolesterol, sukker og mettet fett. De gjorde nær signifikant endring i inntaket av alkohol. Kontrollgruppen gjorde derimot ingen signifikante endringer i inntak av næringsmidler, men nær signifikant reduksjon av sitt alkoholinntak.

Forskjellen i endring mellom intervensjonsgruppen og kontrollgruppen var klart signifikant for mettet fett og kolesterol. For sukker var forskjellen nesten signifikant med $p=0,02$. Vi hadde her valgt et signifikansnivå på 0,01. Da vi analyserte om forsøkspersonene i de respektive gruppene hadde gjort noen endringer i inntaket av næringsmidler testet vi på 40 variabler. For å redusere risikoen for å få tilfeldige signifikante funn satte vi et lavt signifikansnivå. Når vi nå skulle teste på forskjell i endring mellom gruppene kunne vi strengt tatt ha valgt et signifikansnivå på 0,05 i stedet for 0,01. Dette siden vi bare testet på 3 variabler denne "runden". Likevel er denne siste testen mer eller mindre en avledning av den forrige, og vi valgte derfor å fortsette med 0,01. Slik endte forskjellen i endring av sukker inntaket "utenfor det gode selskap."

Kostskjemaet som forsøkspersonene har fylt ut er ikke analysert med tanke på eventuelle kjønnsforskjeller. I tillegg til data som er beregnet ut fra kostskjemaet, fins det et skjema hvor forsøkspersonene på egenhånd har gitt tilbakemeldinger om de livsstilsendringene som er gjennomført. Dette skjemaet er ikke analysert i denne oppgaven, verken med tanke på samsvar med kostdataene vi her har analysert, eller med tanke på kjønnsforskjeller.

Vitamin C

Som nevnt var det funnet en nesten signifikant forskjell mellom intervensjonsgruppen og kontrollgruppen når det gjelder endring i inntak av vitamin C. Vi skal her være svært forsiktig med å trekke noen konklusjoner ut fra dette funnet. Det er ikke sikkert vi kan forvente en tilsvarende forskjell dersom dette 13-39 prosjektet blir gjentatt. Intervensjonsgruppen hadde økt sitt inntak av vitamin C, ikke signifikant, mens kontrollgruppen hadde redusert sitt inntak. Faktisk var kontrollgruppens reduksjon større enn intervensjonsgruppens økte inntak, slik at

kontrollgruppen bidrar mest til forskjellen mellom gruppene. Skulle vi anta at dette funnet kunne generaliseres, måtte vi altså samtidig finne det rimelig å anta at personer i den aktuelle risikogruppen for HKS, og som ikke gjennomgår noen livsstilsintervensjon, normalt vil redusere sitt inntak av vitamin C over en 8 mnd. periode. Det er kanskje mer nærliggende å anta at reduksjonen hos kontrollgruppen er et tilfeldig funn. Likevel kan det være hensiktsmessig å ha denne forskjellen i inntak av antioksidanter i bakhodet når vi skal tolke resultater fra denne undersøkelsen.^{47 48}

Er endringen i kost korrelert til reduserte nivåer av LDL kolesterol og E-selectin?

Korrelasjonsanalysen ble gjennomført på hele forsøksmaterialet, altså ikke bare i intervensjonsgruppen. Dette er gjort fordi vi antar at enkelte personer i kontrollgruppen også har gjort endringer i sitt kosthold. Det er grunn til å anta dette fordi også disse personene fikk generelle livsstilsråd hos legen ved v1. De har også fylt ut et kostskjema og et spørreskjema angående sin livsstil, noe som i seg selv kan antas å ha effekt på motivasjon for å gjøre livsstilsendringer.

Vi har valgt å ta med vitamin C i våre analyser. Dette er med bakgrunn i den tidligere nevnte antagelse om at inntak av antioksidanter kan påvirke nivåer av endotelmarkører og lipider.

Vi fant en sammenheng mellom reduksjon av inntak i Mettet Fett og reduksjon i LDL nivåer hos forsøkspersonene. Reduksjon av E-selectin ser ut til å være korrelert til reduksjon i inntaket av kolesterol. I vår studie er ikke vitamin C korrelert til reduksjon i verken LDL kolesterol eller E-selectin.

Denne undersøkelsens styrker og svakheter

En kan tenke seg at mange som har takket ja til å delta i denne studien er mer enn normalt interessert i sin helse og livsstil, og at de av denne grunn ønsker å ta del i et forsøk som gir dem mulighet til å få veiledning i nettopp dette. Tilsvarende kan man tenke seg at en større andel av de som i utgangspunktet ikke er så opptatt av egen helse har takket nei. En slik seleksjon kan gjøre det vanskeligere å generalisere de funn som blir gjort. Ifår over 90 % av de som fikk tilbud om å delta takket ja til dette er det dog grunn til å tro at dette problemet er redusert til et minimum.

Oppfølgingstiden i grupper og hos ernæringsfysiolog var i intervensjonsgruppen lik for alle, 6 måneder +/-. 2 uker. På grunn av personalmangel ved Ullevål Universitetssykehus ble den avsluttende konsultasjonen hos lege og påfølgende undersøkelser og blodprøve takning varierende fra 6 måneder og helt opp til 14 måneder for enkelte personer. Dette kan ha påvirket resultatene. Det er vanskelig å forestille seg at alle har klart å opprettholde sine livsstils endringer etter at intervensjonsperioden var over, i og med at gruppeeffekten og dermed motivasjonene kan ha blitt redusert. For å prøve å motvirke noe av dette har man sendt ut et brev til de forsøkspersonene som har deltatt i intervensjonen, med oppfordring om å opprettholde sin "nye" livsstil fram til konsultasjon.

Det kan diskuteres i hvilken grad 172 personer er et tilstrekkelig utvalg. Det var i forkant av studien gjennomført en styrkeberegning for intervensjonsgruppe vs kontrollgruppe, men ikke for menn vs kvinner.¹ Som tidligere nevnt er det under halvparten så mange kvinner som menn med i studien. Ved analyser av kostdataene manglet vi data for til sammen 19 personer. Disse var ikke likt fordelt mellom gruppene, 4 i intervensjonsgruppen og 15 i kontrollgruppen. Det er ikke gjort noen videre analyse med tanke på hvilke personer vi manglet data for. Mye av risikoen ved å gjøre tilfeldige feil er her redusert ved at vi valgte et lavt signifikansnivå på 0,01. Dette var primært gjort med tanke på at vi skulle gjøre analyser på en stor mengde data.

Kostskjemaet som forsøkspersonene har fylt ut, er som tidligere nevnt evaluert og funnet brukbart til denne typen undersøkelser av kostvaner. Dette er likevel ikke et nøyaktig mål på personenes næringsinntak, men kun et estimat ut fra deltageres rapportering. Kostskjemaet inneholder spørsmål om ca 190 matvarer og matreiter, og en kan tenke seg at enkelte deltageres kosthold inneholder produkter som ikke er nevnt her. Angivelsen av porsjonsstørrelser er heller ikke nøyaktig. Man er også avhengig av at forsøkspersonen klarer å memorere det han eller hun har spist. En betydelig stor del av deltagerne i dette forsøket var overvektige og hadde et ønske om å gå ned i vekt. Det er tidligere vist at slike personer har en tendens til å underrapportere sitt matinntak.⁴⁹ Tilsvarende er det vist en tendens til å underrapportere sosialt mindre aksepterte matvarer.⁵⁰ For å redusere slike systematiske feil ble kostskjemaet fylt ut i samarbeid med ernæringsfysiolog.

Konklusjon

I denne oppgaven har vi analysert data brakt til veie fra 18-39 prosjektet gjennomført ved Avdeling for preventiv kardiologi ved Ullevål universitetssykehus.

Kjønnsforskjeller i LDL og E-selectin reduksjon

Vi har ikke kunnet konkludere med at det var noen kjønnsforskjeller i denne studien. Det er likevel vanskelig å generalisere dette. Dessverre er det langt flere menn enn kvinner med i studien. Dette er med å vanskeliggjøre tolkningen av resultatene vi har fått. Vi ønsker ikke å trekke den konklusjon at kvinner og menn med forhøyet risiko for HKS har den samme effekten av en livsstils intervensjon. Det er for få kvinner med i studien, kun 44 personer, til at vi kan forvente å oppnå signifikans dersom kjønnsforskjellene er moderate eller små.

Endringer i kosthold

Vi har så sett på endringene i kostholdet til forsøkspersonene. Vi har fått et estimat av kostholdet ved hjelp av kostskjemat som deltagerne har fylt ut.

Vi fant at intervensjonsgruppen hadde gjort signifikante endringer i inntaket av mettet fett ($p < 0,0001$), kolesterol ($p < 0,0001$) og sukker ($p = 0,0006$). Kontrollgruppen hadde ikke gjort noen slik signifikant kostendring for noen av de næringsgruppene vi har data for. Det var likevel bare signifikant forskjell mellom gruppene for mettet fett ($p < 0,0001$) og kolesterol ($p = 0,005$).

Vi kan konkludere med at det er grunn til å forvente at unge personer med forhøyet risiko for HKS vil endre sitt kosthold i positiv retning dersom de får oppfølging og veiledning i dette. Videre kan vi forvente at endringen vil være betydelig større når oppfølgingen foregår i grupper og med høy frekvens, sammenlignet med at tilsvarende livsstilsråd blir gitt ved en vanlig konsultasjon hos lege. Kontrollgruppen fikk slike generelle råd ved første gangs konsultasjon (v1) hos lege.

Sammenhengen mellom endring av kost og reduksjon av LDL kolesterol og E-selectin

Vi gjennomførte en multipl regresjonstest for å finne ut om endringen i inntak av mettet fett, kolesterol og vitamin C var korrelert til reduksjon i plasmanivåer av LDL kolesterol og E-selectin. Testen ble gjennomført med LDL kolesterol som den avhengige variabelen, og etterpå med E-selectin som avhengig variabel. Testen ble gjennomført på alle som deltok i

studien, med bakgrunn i antagelsen at enkelte personer i kontrollgruppen også har gjort endringer i sitt kosthold.

Vi fant at reduksjon i LDL kolesterol var korrelert til reduksjon i inntaket av mettet fett ($p=0,04$). Vi fant ikke en signifikant korrelasjon mellom reduserte plasmanivåer av LDL kolesterol eller vitamin C og redusert kolesterol inntak.

Tilsvarende fant vi at reduksjon i E-selectin nivåer var korrelert til reduksjon i inntaket av kolesterol ($p=0,04$). Vi fant ikke en signifikant korrelasjon mellom reduserte plasmanivåer av E-selectin og redusert inntak av mettet fett eller vitamin C.

Vi har dermed grunn til å anta at dersom unge personer med forhøyet risiko for HKS reduserer sitt inntak av kolesterol, kan man forvente en reduksjon i plasmanivåer av E-selectin. Tilsvarende kan man forvente en reduksjon i plasmanivåer av LDL kolesterol dersom man reduserer sitt inntak av mettet fett.

Min rolle i prosjektet

214 forsøkspersoner gjennomførte v1. Enkelte har av ulike årsaker avbrutt studien før v2. Det var blant mine oppgaver å kartlegge disse. De personene som ble trukket til å delta i intervensjonsgruppen har vært veiledet gjennom forsøksperioden av ernæringsfysiolog. Det var delvis min oppgave i samarbeid med ernæringsfysiolog å kartlegge hvilken type intervensjon disse faktisk har fått. I journalene til hver deltager vil det finnes et blodprøvesvar fra screening, et fra v1, og et fra v2. Ca 2/3 av disse dataene var lagt inn i en database da jeg kom inn i prosjektet. Det var min oppgave å ferdigstille denne databasen. Denne jobben innebar også en ajourføring mellom databasen og hver enkelt deltagers journal. Jeg måtte lære meg å bruke programmet StatView som er brukt til å lage databasen. Det er også dette programmet som ble benyttet til å gjennomføre analyser av dataene. Hver person fylte ut et kostskjema fra v1 og et skjema fra v2. Disse skjemaene ble lest optisk, og det var min oppgave å klargjøre dem for dette.

En av de viktigste oppgavene jeg ble tildelt i dette prosjektet var å gå gjennom hver enkelt journal for å se om forsøkspersonen virkelig har møtt inklusjonskriteriene. Nærmere bestemt innebar dette en gjennomgang av alle blodprøvesvarene ved screening, v1 og v2.

Journalnotater måtte også gjennomgås med tanke på å finne eventuelle sykdommer eller tilstander (for eksempel angina, hjerteinfarkt, graviditet og amming) som medførte at personen måtte ekskluderes. Jeg kartla også forsøkspersonenes familietre for å forsikre at den arvelige komponenten var tilstede. Det var også nødvendig å finne ut hvilke medikamenter den enkelte deltager sto på, og om noen av disse ga grunnlag for eksklusjon.

Til slutt har selve analysen av datamaterialet som er benyttet i denne oppgave vært min jobb.

Takk til...

- Serena Tonstad som har sluppet meg til i innspurten av dette relativt store og veldig spennende prosjektet.
- Inger Njølstad som har vært min lokale veileder ved Universitetet i Tromsø og gikk god råd og tips.
- Tine Mejlbo Sundfør og andre ansatte ved Avdeling for preventiv kardiologi ved Ullevål universitetssykehus som har gitt veiledning og hjelp under arbeidet med denne oppgaven.

Referanser

- ¹ Tonstad S, Sundfør T, Seljeflot I. Effect of lifestyle changes on atherogenic lipids and endothelial cell adhesion molecules in young adults with familial premature coronary heart disease. *Ennå ikke publisert*
- ² Ketola E, Sipilä R, Mäkelä M. Effectiveness of individual lifestyle interventions in reducing cardiovascular disease and risk factors. *Ann Med* 2000; 32: 239-251.
- ³ Hjermann I, Byre K V, , Holme I et al. Effect of diet and smoking intervention on the incidence of coronary heart disease. *Lancet* 1981;1303-1310
- ⁴ Gotto AM Jr, LaRosa JC, Hunninghake D, et al. The cholesterol facts. A summary of the evidence relating dietary fats, serum cholesterol, and coronary heart disease. *Circulation* 1990; 81: 1721-1733
- ⁵ Miller M. Is hypertriglyceridemia an independent risk factor for coronary heart disease? The epidemiologic evidence. *Eur Heart J.* 1998;19(Suppl II):7-14.
- ⁶ Hakanson JF, Austin MA. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol: a meta-analysis of population-based prospective studies. *J Cardiovasc Risk.* 1996;3:213-219.
- ⁷ Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC, Kannel WB, Dawber TR: High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. The Framingham Study. *Am J Med* 1977;62:707-714.
- ⁸ Pedersen TR, Kjekshus J, Berg K, Haghfelt T, Faergeman O, et. al. Randomised Trial of Cholesterol Lowering in 4444 Patients with Coronary Heart Disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S); *Lancet* 1994; 344: 1383-1389
- ⁹ Kumar V, Cotran RS, Robbins SL, Basic Pathology, 6th edition. Kapittel 2 og 10.
- ¹⁰ Stary HC. Evolution and progression of atherosclerotic lesions in coronary arteries of children and young adults. *Arteriosclerosis Supplement* 1989;19:1-19-1-32
- ¹¹ Ridker PM, Hennekens CH, Roitmann-Johnson B et al. Plasma concentration of soluble intercellular adhesion molecule 1 and risks of future myocardial infarction in apparently healthy men. *Lancet* 1998;351:88-92
- ¹² Hackman et al. Levels of soluble cell adhesion molecules in patients with dyslipidemia. *Circulation* 1996; 93: 1334-1338.

-
- ¹³ Wojakowski W, Gminski J. Soluble ICAM-1, VCAM-1 and E-selektin in children from families with high risk of atherosclerosis. *Int J Mol Med* 2001 Feb; 7(2):181-5.
- ¹⁴ Celermajer DS. Endothelial dysfunction: does it matter? Is it reversible? *J Am Coll Cardiol* 1997;30:325-333
- ¹⁵ Ting HH, Timimi FK, Boles KS et al. Vitamin C improves endothelium-dependent vasodilation in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1996;97:22-28
- ¹⁶ Levine GN, Keaney JF, Vita JA. Cholesterol reduction in cardiovascular disease. Clinical benefits and possible mechanisms. *NEJM* 1995;332:512-521.
- ¹⁷ De Lorgeril M, Renaud S, Mamelle N et al. Mediterranean alpha-linolenic acid rich-diet in the secondary prevention of coronary heart disease. *Lancet* 1994;343:1454-1459
- ¹⁸ Sleight P, Yusuf S, Pogue J, Tsuyuki R, Diaz R, Probstfield J. Blood-pressure reduction and cardiovascular risk in HOPE study; *Lancet* 2001; 358: 2130-2131
- ¹⁹ Nasir K, Michos ED, Rumberger JA, Braunstein JB et al. Coronary Artery Calcification and Family History of Premature Coronary Heart Disease: Sibling History Is More Strongly Associated Than Parental History; *Circulation*, Oct 2004; 110: 2150 - 2156.
- ²⁰ Genest JJ, Martin-Munley SS, McNamara JR, et al. Familial lipoprotein disorders in patients with premature coronary artery disease. *Circulation*.1992;85:2025–2033.
- ²¹ De Backer G, Ambrosioni E, Broch-Johnsen K, Brotons C, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European Heart Journal* 2003; 24, 1601-1610.
- ²² Powell KE, Thompson PD, Caspersen CI, Kendrick JS. Physical activity and the incidence of coronary heart disease. *Annu Rev Public Health* 1987; 8:253-287.
- ²³ Anderssen S, Haaland A, Hjerermann I, Urdal P, Gjesdal K, Holme I. Oslo Diet and Exercise Study: a one-year randomized intervention trial. Effect on hemostatic variables and other coronary risk factors. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 1995; 5:189-200.
- ²⁴ Stefanick ML, Mackey S, Sheehan M, Ellsworth N, Haskell WL, Wood PD. Effects of diet and exercise in men and postmenopausal women with low levels of HDL cholesterol and high levels of LDL cholesterol. *N Engl J Med* 1998; 339(1):12-20.
- ²⁵ Frank BH, Walter CW. Optimal Diets for Prevention of Coronary Heart Disease. *JAMA*, November 27, 2002; Vol 288 No 20.
- ²⁶ Neaton JD, Wentworth D. Serum cholesterol, blood pressure, cigarette smoking, and death from coronary heart disease. Overall findings and differences by age for 316099 white men

Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *Arch Intern Med* 1992; 152(1): 56-64.

²⁷ Gensini GF, Comeglio M, Colella A. Classical risk factors and emerging elements in the risk profile for coronary artery disease. *Eur Heart J* 1998; 19 Suppl A:A53-A61.

²⁸ Fakta om hjerteinfarkt og iskemisk hjertesykdom. *Nasjonal Folkehelseinstitutt* 2003, <http://www.fhi.no/dav/722991AB44.pdf>. Hentet den 10.04.2005

²⁹ Kailash P. Homocysteine, a risk factor for cardiovascular disease. *International Journal of Angiology* 8:76-86, 1999

³⁰ Stampfer MJ, Malinow MR, Willett WC, Newcomer LM et al. A prospective study of plasma homocystine and risk of myocardial infarction in US physicians. *JAMA* 1992; 268(7):877-881.

³¹ Woo KS, Chook P, Lolin YI et al. Hyperhomocystinemia is a risk factor for arterial endothelial dysfunction in humans. *Circulation* 1997; 96: 2542-2544

³² Kannel WB, Wilson P, Nam B, D'Agostini R. Risk stratification of obesity as a coronary risk factor. *Am. J Cardiol* Vol. 90, 2002, 697-701

³³ Kannel WB, McGee DL. Diabetes and glucose tolerance as risk factors for cardiovascular disease; The Framingham Study. *Diabetes Care* 1979;2:120-126

³⁴ Gensini GF, Comeglio M, Colella A. Classical risk factors and emerging elements in the risk profile for coronary artery disease. *Eur Heart J* 1998; 19 Suppl A: A53-A61

³⁵ Persson L-G, Lindström K, Lingfors H, Bengtsson C, Lissner L. Cardiovascular risk during early adult life. Risk markers among participants in "Live for Life" health promotion programme in Sweden. *J Epidemiol Community Health* 1998; 52: 425-432.

³⁶ Expert Panel on Detection, evaluation, and treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) (adult treatment panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486-2497.

³⁷ De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J* 2003; 24: 1601-1610.

³⁸ Tonstad S, Westheim A. Implementation of guidelines to screen relatives of patients with premature CHD. *Am J Cardiol* 2002; 90: 1211-1214

³⁹ Miller WR and Rollnick S. Motivational interviewing. Preparing people to change addictive behaviour. *New York: Guilford, 1991.*

-
- ⁴⁰ Anbefalinger for økt forbruk av frukt og grønnsaker. Oslo: Statens Ernæringsråd, 1996.
- ⁴¹ Norske næringsstoffanbefalinger 1997. Statens Ernæringsråd, 1997.
- ⁴² Andersen LF, Solvoll K, Johansson LRK, Salminen I, Aro A, Drevon CA. Evaluation of a food frequency questionnaire with weighted records, fatty acids and alphas-tocopherol in adipose tissue and serum. *Am J Epidemiol* 1999; 150: 75-87.
- ⁴³ Nes M, Andersen LF, Solvoll K, Sandsatad B, Hustvedt BH, Løvø A, Drevon CA. Accuracy of a quantitative food frequency questionnaire applied in elderly Norwegian women. *European Journal of Clinical Nutrition* 1992; 46, 809-821.
- ⁴⁴ Solvoll K. A quantitative food frequency questionnaire evaluated in a group of dermatologic outpatients. *Scandinavian Journal of Nutrition* 1993; Vol: 150-155.
- ⁴⁵ Nygard O, Vollset SE, Fefsum H, Stensvold I, Tverdal A, Nordrehaug JE et al. Total plasma homocysteine and cardiovascular risk profile. The Hordaland Homocysteine Study. *JAMA* 1995; 274(19): 1526-1533.
- ⁴⁶ Den store matvaretabellen 2001. Oslo: Gyldendal Undervisning, 2001.
- ⁴⁷ Singh N, Graves J, Taylor PD, MacAllister RJ, Singer DRJ. Effects of a healthy diet and of acute and long-term vitamin C on vascular function in healthy older subjects. *Cardiovascular Research* 56, 2002; 118-125.
- ⁴⁸ Hu FB, Willett WC. Optimal diets for prevention of coronary heart disease. *JAMA*, November 27, 2002; Vol 288 No 20.
- ⁴⁹ Hill RJ, Davies PS. The validity of self-reported energy intake as determined using the doubly labelled water technique. *Br J Nutr* 2001; 85(4):415-430.
- ⁵⁰ Johansson G, Wikman A, Ahren AM, Hallmans G, Johansson I. Underreporting of energy intake in repeated 24-hour recalls related to gender, age, weight status, day of interview, educational level, reported food intake. *Am J Clin Nutr* 1998; 68(2):266-274.