

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

på også i et vist omfang vil kræve en mindre omlægning af den generelle livsførelse. For det andet er en fremtrædende identitet som cyklist til forskel fra en fremtrædende identitet som bilist i udpræget grad forbundet med en aktiv livsstil, hvor fysisk aktivitet og sundhed spiller en markant rolle. Overbevisninger i forhold til miljø spiller i den sammenhæng en lille rolle. Og endelig som konsekvens af den nære sammenhæng mellem transportform og livsform kan valg af cyklen i selv kortere perioder være medvirkende til en omlægning i retning af en sundere livsstil. En påvirkning af transportmiddelvalget til fordel for cyklen (f.eks. Vi cykler til arbejde-kampagnen) er derfor både direkte og indirekte en måde at forbedre folkesundheden på.

Konklusionen på forskningsprojektet er, at cykling som transportform opfylder mere end behovet for mobilitet. Cykling opfylder også behov for fysisk aktivitet, sundhed, naturoplevelser og trafik frihed i bymæssig trafik. Bilister derimod vælger overvejende bilen på grund af et isoleret behov for transport og status. Der er således god grund til at forbedre forholdene for cyklisme. Ud over at bidrage til daglig motion er cykling forbundet med en sund, miljøgavnlig livsform.

### Cykling og sundhed

Odense Cykelbyprojekt er et eksempel på, at det er muligt med positive virkemidler at få flere til at cykle. Det er muligt

med en massiv indsats at forbedre folkesundheden og miljøet på en og samme tid. Dertil kommer de individuelle værdier forbundet med cykling i forhold til en forbedret trafikal fremkommelighed, økonomi, trivsel, velvære og livskvalitet. Cykling som transportform er således sundhedsfremmende og vil, hvis der er cyklister nok på stierne, være forebyggende i forhold til antallet af cyklistuheld.

Korrespondance: Jens Troelsen, Institut for Idræt og Biomekanik, Syddansk Universitet, DK-5230 Odense M. E-mail: jtroelsen@health.sdu.dk

Antaget: 1. september 2004

Interessekonflikter: Ingen angivet

### Litteratur

1. Andersen LB, Schnohr PS, Schroll M et al. All-cause mortality associated with physical activity, during leisure time, work, sports and cycling to work. *Arch Intern Med* 2000;160:1621-8.
2. Sælensminde K. Gang- og sykkelvegnet i norske byer. Nytte- og kostnadsanalyser inkludert helseeffekter og eksterne kostnader av motorisert vegtrafikk. Oslo: Transportøkonomisk Institutt, TØI-rapport 567, 2002.
3. Troelsen J, Jensen SU. Evaluering Odense – Danmarks Nationale Cykelby. Kerteminde Tryk, Odense Kommune, 2004. [www.cykelby.dk](http://www.cykelby.dk)
4. Jensen T, Johnsen T. Sundhedsfremme i teori og praksis. Ringkøbing: Ringkøbing Amt, 2000:7.
5. Troelsen J. Mobil på cykel. En refleksiv analyse af kvaliteter og barrierer for cykling som transportform. Ph.d.-afhandling. Odense: Syddansk Universitet, 2004:1-415.
6. Layder D. Sociological practice. Linking theory and social research. London: Sage Publications, 1998.
7. Zahavi D. Fænomenologi. Samfundslitteratur, Frederiksberg, Roskilde Universitetsforlag, 2003:30-3.
8. Kvale S. InterView. København: Hans Reitzels Forlag, 2001.

## Historien om kolbøtten med hormonbrug og hjerte-kar-sygdomme

1. reservelæge Ellen C.L. Løkkegaard

H:S Rigshospitalet, Juliane Marie Centeret Forskning 9431

Siden 1950'erne har der været en stigende anvendelse af hormontilskud med østrogen til kvinder efter menopausen. I udforskningen af hormoners virkningsmekanismer har man fundet østrogenreceptorer ikke blot i organer med direkte indflydelse på kontrollen af reproduktionen, men også i knogler, hjertet og i karrene. Derudover over har østrogen direkte effekter. Hormoner har i kliniske forsøg vist sig at have en gavnlig indflydelse på lipoproteiner, i dyreeksperimentelle studier har de vist sig at have en antiaterosklerotisk effekt foruden en række andre gavnlige effekter på surrogatmarkører for kardiovaskulær sygdom. Der er således baseret på eksperimentelle data biologisk belæg for, at der er en relation mellem

kvindelige kønshormoner og hjerte-kar-sygdom. Fertile kvinders lavere incidens af iskæmisk hjertesygdom end aldersmættede mænds har været tilskrevet en beskyttede effekt af den endogene østrogenproduktion.

Med udgangspunkt i de seneste par års drastiske holdningsændring til relationen mellem brug af kvindelige kønshormoner og risikoen for udviklingen af hjerte-kar-sygdom er formålet med denne statusartikel at belyse dels de observationelle studier, der ligger til grund for den tidligere antagende beskyttende effekt af hormonerne, dels de seneste randomiserede kliniske studier, der har ændret billedet ved at vise en øget risiko.

### Observationelle studier

De første studier af effekterne af hormoner var baseret på observationelle undersøgelser, hvor risikoen for sygdom hos kvinder, der selv i samråd med deres læger havde valgt eller

Diskrepansen mellem fundene fra observationelle undersøgelser og randomiserede kliniske undersøgelser vedrørende hormonbrug og hjerte-kar-sygdom øger fokus på begge typer undersøgelsesdesign.

Status anno 2004 er, at der ikke kan antages at være en generelt helsefremmende virkning af postmenopausal hormonbrug.

fravalgt hormonbehandling, sammenlignedes. De første studier fra 1970'erne var case-kontrol-undersøgelser, og fra 1980'erne var der tillige kohortestudier. Case-kontrol-undersøgelser er påvirkelige af forskellig hukommelse og svarprocent i case- og kontrolgruppen. Kohortestudier har derimod ofte mangelfuld opfølgning på ekspositionerne og inkomplet opsporing af sygdomstilfælde. Det forhold, at kvinderne selv har valgt, om de vil bruge hormoner eller ej, giver mulighed for selektionsbias, idet valget af hormonbrug kan være relateret til andre forhold vedrørende livsstil og sygdom. I amerikanske undersøgelser har man vist, at hormonbrug var relateret til en sundere livsstil – den såkaldte *healthy user bias*. Identifieres disse forhold, kan der korrigeres for dem i de statistiske analyser, men måles de ikke, kan resultaterne skævvrides.

Først i 1990'erne fandt man i metaanalyser af observationelle undersøgelser en markant risikoreduktion ved hormonbrug på 30-50% for udviklingen af koronar hjertesygdom, en neutral effekt over for apopleksi og en øget risiko for brystcancer og for venøse tromboembolier [1]. Samlet var der en nedsat dødelighed ved hormonbrug. Det forhold, at man i metaanalyserne sammenholdt undersøgelser med forskellige hormonbehandlinger og sygdomsdefinitioner og kunne afspejle en *healthy user bias* og muligt en socioøkonomisk bias, blev diskuteret, men ikke fundet at kunne ændre resultaterne væsentligt. Disse undersøgelser dannede udgangspunkt for den fremherskende holdning op igennem 1990'erne, at hormoner beskyttede mod iskæmisk hjertesygdom.

Men ønsket om at undersøge effekten af hormonbehandling uden bias og med en konsistent sygdomsdefinition var dog så påtrængende, at store amerikanske randomiserede studier blev sat i gang, og resultaterne var ventet med spænding.

### Randomiserede kliniske undersøgelser

De første kliniske studier vedrørende den potentielt kardioprotektive effekt af hormoner blev udført i USA i 1970'erne på mænd, der havde haft koronar hjertesygdom, her fandtes ingen beskyttende effekt af kvindelige kønshormoner over for fornyet hjertesygdom.

Resultater vedrørende kvinder kom i slutningen af 1990'erne fra de første randomiserede undersøgelser, hvor 2.763 kvinder, der havde haft en blodprop i hjertet, blev randomiseret til kombineret østrogen-gestagen-behandling eller placebo (HERS, **Tabel 1**) [2, 3]. I 2001 fulgte ligeledes et sekun-

dært præventionsstudie med 663 kvinder, der lige havde haft iskæmisk apopleksi. De blev randomiseret til østrogen eller placebo (WEST, **Tabel 1**) [4]. I ingen af undersøgelserne påvises der en sekundær beskyttende effekt af hormoner over for udvikling af fornyet blodprop i hjertet eller fornyet apopleksi, tværtimod. I kølvandet på disse resultater fulgte overvejelser om, hvorvidt hormoner havde en anden effekt hos kvinder med manifest aterosklerotisk sygdom end hos raske kvinder. Ved en reanalyse af observationelle data fra den amerikanske Nurses' Health Study fandt man heller ingen beskyttende effekt af hormonbehandling af kvinder, der havde hjertesygdom [5].

I randomiserede studier med surrogatmarkører som slutmål har man, på nær i et primært præventionsstudie med ren østrogen (EPAT) [6], ikke kunnet påvise gunstige ændringer i intima media-tykkelse ved hormonbehandling i forhold til placebobehandling (**Tabel 1**).

Resultaterne af den store, randomiserede undersøgelse af den primært forebyggende effekt af hormonbehandling efter overgangsalderen, the Women's Health Initiative (WHI-studiet), afventedes derfor med spænding.

De første resultater kom imidlertid før forventet, da den undersøgelsesarm, hvor 16.608 kvinder med intakt uterus var blevet randomiseret til kombineret østrogen-gestagen-behandling eller placebobehandling, blev stoppet i foråret 2002. Baggrunden var, at ulemperne generelt oversteg fordelene ved hormonbehandling. Overraskende fandtes der ingen beskyttende effekt over for hjerte-kar-sygdomme, tværtimod fandtes en øget risiko for koronar hjertesygdom og apopleksi, ud over den forventede øgede risiko for brystcancer [7, 8]. Resultaterne fra epidemiologiske undersøgelser stod nu i kontrast til fundene fra randomiserede kliniske undersøgelser. Der blev derfor gennemført en fornyet metaanalyse af epidemiologiske undersøgelser i 2002, hvor man kun sammenholdt undersøgelser, der tålte sammenligning hvad angår ekspositionsdefinitioner og slutmålsdefinitioner, og kun medtog artikler, der korrigerede for socioøkonomiske forhold (**Figur 1**). I denne metaanalyse fandt man ikke en beskyttende effekt af hormonbrug over for myokardieinfarkt, og man fandt en øget risiko for apopleksi [9].

En anden del af WHI-studiet er netop blevet stoppet et år før tid og offentliggjort. Studiet omhandler randomisering af 10.739 hysterektomerede kvinder til ren østrogenbehandling eller placebobehandling. Årsagen til, at det blev stoppet, var, at kvinderne i behandlingsgruppen havde en signifikant øget risiko for at få apopleksi. Generelt var der ingen beskyttende effekt af østrogen over for koronar hjertesygdom, men en overraskende tendens til en nedsat risiko for brystcancer [10].

### Mulige forklaringer

Steroide kønshormoner har mange forskelligartede virkninger, så samspejlet mellem forskellige forhold kan være af afgørende betydning for effekten af hormonbehandling på det

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Tabel 1. Oversigt over randomiserede kliniske studier af effekten af hormonbehandling over for kliniske kardiovaskulære slutmål og over for surrogatmarkører for kardiovaskulær sygdom (ændringer i intima media-tykkelse og angiografiske slutmål). Referenceliste hos forfatter.

Randomiserede kliniske undersøgelser med kliniske slutmål							
Prævention	studie	HRT	slutmål	aktiv	placebo	RR (95%CI)	AR
Primære	WHI	CEE+MPA	AMI	188 (0,39)	147 (0,33)	1,24 (1,00-1,54)	6/10.000
			Apopleksi	151 (0,31)	107 (0,24)	1,31 (1,02-1,68)	7/10.000
			VTE	151 (0,34)	67 (0,16)	2,11 (1,58-2,82)	18/10.000
		CEE	AMI	177 (0,49)	199 (0,54)	0,91 (0,75-1,12)	NS
			Apopleksi	158 (0,44)	118 (0,32)	1,39 (1,10-1,77)	12/10.000
			VTE	101 (0,28)	78 (0,21)	1,33 (0,99-1,79)	NS
Sekundære	HERS	CEE+MPA	AMI	290 (3,66)	293 (3,68)	0,99 (0,84-1,17)	NS
			Apopleksi	171 (2,12)	158 (1,95)	1,09 (0,88-1,35)	NS
			VTE	49 (0,59)	24 (0,28)	2,08 (1,28-3,40)	31/10.000
	WEST	17βE2	AMI -fatal	14 (1,5)	12 (1,3)	1,20 (0,50-2,50)	NS
			AMI fatal	11 (1,2)	13 (1,4)	0,80 (0,40-1,90)	NS
			Apopleksi	63 (6,7)	56 (6,1)	1,10 (0,80-1,60)	NS
	ESPRIT	17βE2	AMI	62 (6,1)	61 (6,1)	0,99 (0,77-1,41)	NS
			Apopleksi	10 (1,0)	6 (0,6)	1,64 (0,60-4,47)	NS
			VTE	5 (0,5)	4 (0,4)	1,22 (0,33-4,55)	NS
	Høibraaten E PHASE <sup>a</sup>	17βE2+NETA eller 17βE2+NETA	VTE	8 (10,7)	1 (2,3)	7,77 (1,00-60,53)	NS
			AMI	53 (15,4)	37 (11,9)	1,29 (0,84-1,95)	NS

Randomiserede kliniske undersøgelser af ændringer i intima media-tykkelse eller angiografiske slutmål						
	studie	HT	slutmål	aktiv	placebo	p-værdi RR (95% CI)
Primære	EPAT	17βE2	Δ IMT	0,0017 mm/år	0,0036 mm/år	0,046
	PHOREA	17βE2+gestodene high	Δ Mean max IMT	0,03	0,02	NS
				0,03	0,02	NS
Sekundære	ERA	CEE	Δ Lumen	0,09 mm	0,09 mm	NS
		CEE+MPA	Δ Lumen	0,12 mm	0,09 mm	NS
	WAVE	CEE eller MPA/CEE	Δ Lumen	0,047 mm/år	0,024 mm/år	p=0,17
			AMI	12 (2,0)	10 (1,7)	1,22 (0,54-2,76)
			Apopleksi	9 (3,2)	4 (1,4)	2,28 (0,71-7,30)
	WELLHART	17βE2	VTE	4 (0,7)	4 (0,7)	1,01 (0,32-3,21)
			Δ Lumen	2,18%	1,89%	NS
	17βE2+MPA	Δ Lumen	1,24%	1,89%	NS	

a) plaster. HRT: *hormone replacement therapy*. HT: *hormone therapy*. CEE: konjugerede equine østrogener. MPA: *medroxy progesteron acetate*. 17βE2: 17-beta-østradiol. AMI: akut myokardieinfarkt. VTE: venøs tromboembolisme. NS: ikke-signifikant. Δ: ændring. IMT: intima media-tykkelse. RR: relativ risiko. AR: absolut risiko. CI: konfidensinterval.

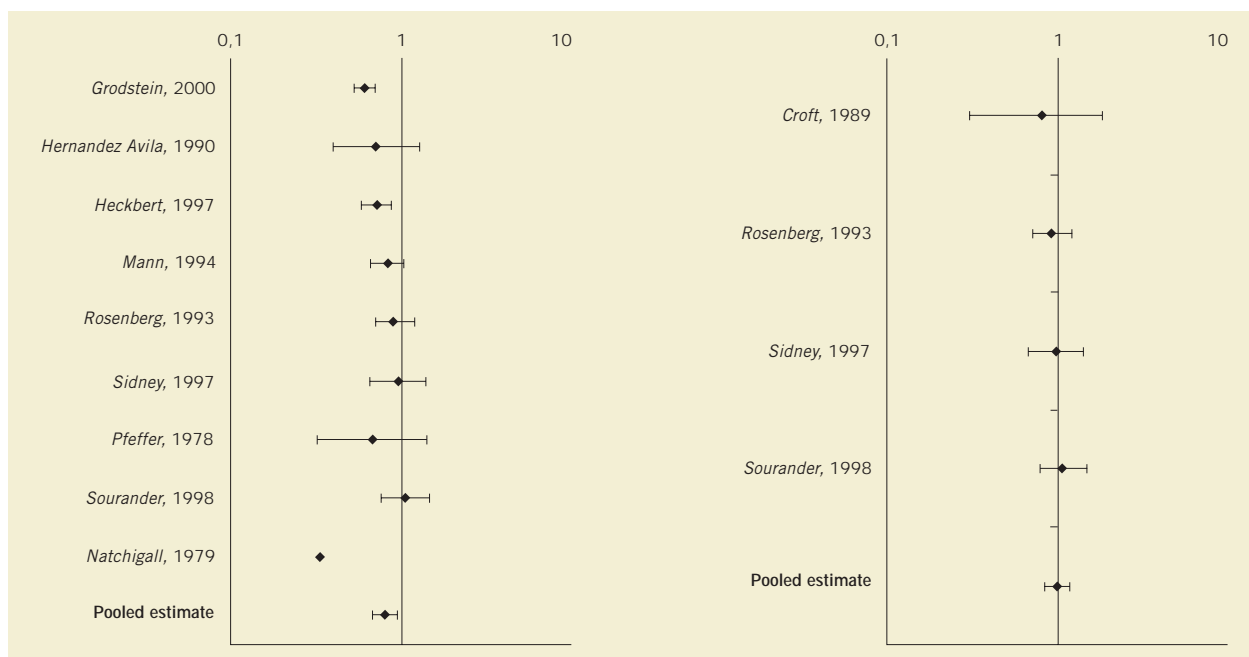
kardiovaskulære system. For det første er det nærliggende at forvente forskellige effekter af ren østrogenbehandling og kombineret østrogen-gestagen-behandling. For det andet kan der være forskellig effekt af forskellige gestagener. For det tredje er det sandsynligt, at graden af aterosklerose har betydning for hormoners virkning. Endelig er årsagen til menopause, menopausetidspunktet i sig selv og relationen mellem menopausetidspunktet og hormonbehandling formentlig af betydning.

I WHI-studiet blev der anvendt konjugerede østrogener, og i studiet med kombineret østrogen-gestagen blev de anvendt sammen med medroxyprogesteronacetat. Formålet med WHI-studiets var at teste, om postmenopausal hormonbehandling generelt har en helsefremmende virkning. Derfor er gennemsnitsalderen på omkring 63 år ved indgang til studiet højere end den typiske alder for påbegyndelse af hormonbehandling for gener i overgangsalderen. Den høje gennemsnitsalder og det faktum, at en stor andel af disse amerikanske kvinder havde et højt *body mass index*, hypertension og diabetes, mens få var rygere, gør, at man skal overveje om disse resultater kan overføres til raske menopausale kvinder.

Det tyder WHI-resultaterne dog på, at de kan, da man ved alderstratificerede analyser finder samme øgede risiko for kvinder i alderen 50-59 år, men i de øvrige stratificerede analyser ses der samtidig en tendens til øget risiko for akut myokardieinfarkt (AMI) ved hormonbehandling af kvinder med forhøjet kolesterol, lavdensitetslipoprotein (LDL), forhøjet blodtryk, forekomst af diabetes og andre kardiovaskulære risikofaktorer [8]. Disse fund understøtter, at kombineret hormonbehandling kan have skadelige effekter ved eksisterende aterosklerose. Resultaterne af øvrige stratificerede analyser i WHI-studiet af kombineret østrogen-gestagen-behandling viste en tendens til nedsat risiko, jo nærmere menopausen hormonbehandling blev givet, og en nedsat risiko ved symptomatisk menopause, muligvis fordi kvinder med symptomer har været behandlet siden menopausetidspunktet. Disse fund understøtter, at relationen mellem hormonbehandling og menopausetidspunktet muligvis er af betydning.

Fra WHI-studiets rene østrogenbehandlingsdel blandt hysterektomerede kvinder er det endnu kun aldersstratificeringer, der er publicerede [10]. Blandt de 50-59-årige ses der en

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL



Figur 1. Resultaterne fra Nelsons metaanalyse [9] af observationelle studier fra 2002. Til højre ses alle undersøgelser med sammenlignelig eksposition og sygdomsdefinition, til venstre er kun medtaget undersøgelsesstudier med sammenlignelig eksposition og sygdomsdefinition og med socioøkonomisk konfunderkontrol.

tendens til nedsat risiko for myokardieinfarkt, død og brystcancer, mens der ikke ses nogen øget risiko for apopleksi.

Samlet tyder dette på, at den kardiovaskulære risiko ved hormonbehandling afhænger af kompositionen af hormonbehandling, eksisterende aterosklerose, årsagen til menopause og relationen til menopausetidspunktet.

### Danske forhold

I USA har der primært været anvendte konjugerede østrogener udvundet fra gravide hoppers urin, mens vi i Danmark hovedsagelig anvender østrogeten 17- $\beta$ -østradiol og gestagenet norethisteronacetat. Den Danske Sygeplejerske-kohorte blev etableret i 1993 for at analysere effekterne af hormonbrug på risikoen for aterosklerotisk sygdom og osteoporose. Fordelen ved en sygeplejerskekohorte er, at sygeplejersker har samme uddannelse, og at de har gode forudsætninger for at besvare sundhedsrelaterede spørgsmål. En opgørelse af hormonbrug blandt danske sygeplejersker i kohorten viste, at hormonbrug ikke er forbundet med healthy user bias. I analyser af sammenhængen mellem hormonbrug og hjerte-kar-sygdom har vi ikke fundet en beskyttende effekt over for udvikling af iskæmisk hjertesygdom eller apopleksi. Men vi fandt, at ved hormonbrug havde diabetikere øget risiko for iskæmisk hjertesygdom, mens hypertonicere havde øget risiko for apopleksi.

En yderligere nuancering af fordele og risici forbundet med hormonbrug i Danmark vil fremkomme snarest, da åbningen af Lægemedelstatistikregisteret for forskning har muliggjort nationale analyser af forskellige typer af hormonbrug over for en række slutmål.

### Konklusion

Diskrepansen mellem fundene fra observationelle undersøgelser og randomiserede kliniske undersøgelser vedrørende hormonbrug og hjerte-kar-sygdom øger fokus på begge typer undersøgelsesdesign. Stiller man samme spørgsmål? Er undersøgelserne gennemført med tilstrækkelig omhyggelighed? Sammenlignes samme ekspositioner? Sammenlignes samme sygdomme? Opspores alle tilfælde, også tidlige? Er der bias? Observationelle studier har fortsat sin berettigelse, da de er hurtige og billigere at gennemføre, og i mange spørgsmål lader en dobbeltblind randomisering sig ikke gøre.

Status anno 2004 er, at man ikke kan antage, at der er en generelt helsefremmende virkning af postmenopausal hormonbrug, på den anden side har risikoen ved hormonbehandling ikke tidligere været så veldokumenteret som nu. Ordination af hormonpræparater er som så meget anden medicinsk behandling igen blevet en kompliceret klinisk beslutning, vanskeliggjort af at risikoen for brystkræft ikke bliver opvejet af en generel gunstig effekt på hjerte-kar-siden. Symptomatisk behandling af overgangsalderrelaterede gener beror på et samråd mellem den enkelte og lægen, hvor fordele og ulemper og alternativer diskuteres. Målet for fremtidig hormonforskning er at identificere behandlingsregimener, der nedsætter risikoen for hjerte-kar-sygdom uden at øge risikoen for brystcancer til udvalgte grupper af kvinder.

Korrespondance: Ellen C.L. Løkkegaard, Damsholtevej 1, DK-2970 Hørsholm.  
E-mail: loekkegaard@dadlnet.dk

Antaget: 30. august 2004  
Interessekonflikter: Ingen angivet

## Litteratur

1. Grady D, Rubin SM, Petitti DB et al. Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. *Ann Intern Med* 1992;117:1016-37.
2. Hulley S, Grady D, Bush T et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA* 1998;280:605-13.
3. Grady D, Herrington D, Bittner V et al. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA* 2002;288:49-57.
4. Viscoli CM, Brass LM, Kernan WN et al. A clinical trial of estrogen-replacement therapy after ischemic stroke. *N Engl J Med* 2001;345:1243-9.
5. Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ. Postmenopausal hormone use and secondary prevention of coronary events in the nurses' health study. *Ann Intern Med* 2001;135:1-8.
6. Hodis HN, Mack WJ, Lobo RA et al. Estrogen in the prevention of atherosclerosis. *Ann Intern Med* 2001;135:939-53.
7. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321-33.
8. Manson JE, Hsia J, Johnson KC et al. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2003;349:523-34.
9. Nelson HD, Humphrey LL, Nygren P et al. Postmenopausal hormone replacement therapy: scientific review. *JAMA* 2002;288:872-81.
10. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:1701-12.

# Hjerte-kar-sygdom

## Fra epidemiologi til forebyggelse

Centerchef Torben Jørgensen, sygeplejerske Ingrid Willaing & læge Troels Frølund Thomsen

Forskningscenter for Forebyggelse og Sundhed, Københavns Amt

Mortaliteten for hjerte-kar-sygdom er faldet i Danmark siden midten af 1970'erne, mens antallet af indlæggelser har været stationært eller vist en let stigende tendens. Hjerte-kar-sygdom er dog fortsat en af de væsentligste årsager til morbiditet og mortalitet i det danske samfund. Årligt dør der ca. 24.000 personer af hjerte-kar-sygdom (1998), mens 138.000 personer bliver indlagt (1999). De hospitalsrelaterede udgifter til hjerte-kar-sygdom udgjorde i 2000 2,87 mia. kr. svarende til 17% af de samlede hospitalsudgifter [1]. Den stigende forekomst af type 2-diabetes i befolkningen kan betyde, at der vil komme en mærkbar stigning i forekomsten af hjerte-kar-sygdom, da type 2-diabetes er en væsentlig risikofaktor for hjerte-kar-sygdom.

### Risikofaktorer for hjerte-kar-sygdom

Stigende alder, mandligt køn og diabetes blev tidligt forbundet med risiko for hjerte-kar-sygdom, og allerede i 1950'erne og 1960'erne blev cigaretrykning, højt kolesteroltal og højt blodtryk identificeret som mulige modificerbare risikofaktorer. Efterfølgende gav talrige epidemiologiske studier samme resultater, hvorfor disse risikofaktorer efterhånden blev anerkendt op gennem 1980'erne. Samtidig viste flere observationelle studier [2], at et fald i ovennævnte modificerbare risikofaktorer i befolkningen var relateret til et fald i incidensen af hjerte-kar-sygdom.

Selv om man i epidemiologiske studier således ret tidligt identificerede de væsentlige årsager til hjerte-kar-sygdom, fortsatte søgningen efter nye risikofaktorer, og i 1980'erne blev der opregnet mere end 300 risikofaktorer for hjerte-kar-sygdom. Selv om den indbyrdes sammenhæng langt fra er fuldstændig klarlagt, er der i litteraturen gjort flere forsøg på at placere de mange faktorer i et årsagsnet (Figur 1). Flere af de såkaldte risikofaktorer er intermediære risikofaktorer for hjerte-kar-sygdom og er dermed ikke selvstændige risikofaktorer. En række af de indbyrdes forhold mellem risikofaktorerne er belyst [3], men det gælder langt fra alle. Det er således ikke muligt at bestemme relevante sammenhænge mellem alle risikofaktorer, men overordnet er der et forløb fra sociodemografiske faktorer via livsstil til biologiske faktorer. Der er derimod ikke konsensus om, hvordan helbredsvariable som f.eks. selvvurderet helbred og fysisk form skal placeres i årsagsnettet.

Både i observationelle studier og i interventionsstudier er der fundet sammenhæng mellem uhensigtsmæssig kost og fysisk inaktivitet på den ene side og højt blodtryk og højt kolesteroltal på den anden side. Dette sandsynliggør, at kost og fysisk aktivitets effekt på hjerte-kar-sygdom blandt andet medieres via kolesterol og blodtryk. Ved hjælp af beregninger fra observationelle studier er det estimeret, at mere end tre fjerdedele af alle nye tilfælde af hjertesygdom kan forklares ved fysisk inaktivitet og uhensigtsmæssig kost (medieret gennem kolesteroltal, blodtryk og fedme) samt rygning [4].

### Forebyggelse af hjerte-kar-sygdom

Årsagsnettet (Figur 1) viser, hvor detaljeret man i epidemiologien har studeret risikofaktorer for hjerte-kar-sygdom, og