

13. Du J, Wang Y, Hunter R et al. Dynamic regulation of mitochondrial function by glucocorticoids. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106:3543-8.
14. Flint MS, Baum A, Chambers WH et al. Induction of DNA damage, alteration of DNA repair and transcriptional activation by stress hormones. *Psychoneuroendocrinology* 2007;32:470-9.
15. Caro P, Gomez J, Sanz A et al. Effect of graded corticosterone treatment on aging-related markers of oxidative stress in rat liver mitochondria. *Biogerontology* 2007;8:1-11.
16. Jørgensen A, Brødbæk K, Weimann A et al. Association between urinary excretion of cortisol and markers of oxidatively damaged DNA and RNA in humans. *PLoS One* 2011;6:e20795.
17. Saczynski JS, Beiser A, Seshadri S et al. Depressive symptoms and risk of dementia: the Framingham Heart Study. *Neurology* 2010;75:35-41.
18. Johansson L, Guo X, Waern M et al. Midlife psychological stress and risk of dementia: a 35-year longitudinal population study. *Brain* 2010;133:2217-24.
19. Nielsen NR, Kristensen TS, Schnohr P et al. Perceived stress and cause-specific mortality among men and women: results from a prospective cohort study. *Am J Epidemiol* 2008;168:481-91.
20. McEwen BS, Gianaros PJ. Central role of the brain in stress and adaptation: links to socioeconomic status, health, and disease. *Ann N Y Acad Sci* 2010;1186:190-222.

## Stress og hjerte-kar-sygdom

Jeanette Frost Ebstrup & Torben Jørgensen

### STATUSARTIKEL

Forskningscenter for Forebyggelse og Sundhed, Glostrup Hospital

Afdækningen af risikofaktorerne for hjerte-kar-sygdom var med til at starte den moderne epidemiologi med befolkningsundersøgelser, som begyndte i USA, men hurtigt bredte sig til Europa og resten af verden [1]. *The usual suspects* inden for hjerte-kar-sygdom: rygning, fysisk inaktivitet, indtag af mættet fedt og sukker, højt kolesterolniveau og højt blodtryk blev med årene udfordret af en række andre faktorer, der strækker sig fra gener over fostertilværelse, opvækst, personlighed, sociale forhold til stress. På et tidspunkt var der identificeret mere end 300 risikofaktorer, hvorfor man begyndte at sætte faktorerne ind i et årsagsnet (**Figur 1**).

Mens mange af risikofaktorerne hurtigt blev adopteret af befolkningen og sundhedspersonalet, har stress ført en noget mere omflakkende tilværelse – intuitivt accepteret af lægmand, men opfattet med delte meninger i fagkredse [2].

I denne statusartikel vil vi forsøge at beskrive den tilgængelige viden om en sammenhæng mellem stress og hjerte-kar-sygdom samt afdække de svagheder, der er i vores forståelse af en eventuel sammenhæng.

### EPIDEMIOLOGISK VIDEN

#### Stressmål

Stress og måling af stress har skabt voldsom debat, idet der ikke har været en universelt accepteret definition. Oprindeligt var stress defineret som et non-specifikt »fysiologisk respons« på belastning [3]. Senere så man også stress som årsag eller stressor (f.eks. livsbegivenheder) og som subjektiv reaktion eller psykologisk respons på ydre påvirkning (f.eks. stressopfattelse og emotioner) [3]. Dette har ført til tre angrebsvinkler til måling af stress: 1) den sociale vinkel, baseret på måling af stressor, 2) den psykologiske vinkel, hvor man fokuserer på personens »sub-

jektive evaluering« af stress og mestringsevnen, og 3) den biologiske vinkel, hvor man måler aktivering af »fysiologiske systemer«, der indgår i stressresponsen. Herudover er tidsfaktoren – akut eller kronisk – en vigtig brik i stressforskningen på tværs af ovennævnte angrebsvinkler [3]. I denne statusartikel fokuseres der primært på den psykologiske vinkel, og de to øvrige bliver kun kort berørt.

#### Den sociale vinkel – ekspositionsmaal

Ekspositionsmaal for stress, her med fokus på den sociale vinkel, er anvendt i flere epidemiologiske studier, hvor man har påvist en sammenhæng mellem psykosociale risikofaktorer som lav socioøkonomi, manglende social støtte, arbejdsbelastning, familiemæssige spændinger, depression, ængstelse og hjerte-kar-sygdom [4].

#### Den psykologiske vinkel – selvvurderet stress og mestringsevne

Selv med en afgrænsning til den »psykologiske stress« er litteraturen inden for området omfangsrig og meget broget. En betydelig del af forskningen omhandler selvvurderet stress, der igen groft kan deles i to grupper. I den ene gruppe findes studier, hvor man benytter internationalt validerede spørgeskemaer om selvvurderet stress (f.eks. *perceived stress scale*) [5]. Der er i flere studier påvist en sammenhæng mellem selvvurderet stress og både metabolisk syndrom og hjerte-kar-sygdom [6].

I den anden gruppe findes studier, hvor spørgsmålene om selvvurderet stress er af mere intuitiv karakter (f.eks. »føler du dig stresset?«) [7]. Disse spørgsmålene er sjældent validerede over for mere objektive stressmål og har sjældent gennemgået en regelret

spørgsmaalvalidering. I flere opfølgingsstudier med disse ad hoc-spørgsmål har man imidlertid påvist en sammenhæng mellem selvvalideret stress og hjerte-kar-sygdom [8]. I andre studier har man derimod kun fundet en effekt på angina [7], hvorved sammenhængen med hjerte-kar-sygdom er blevet udfordret. Der er sat spørgsmålstegn ved, om de fundne sammenhænge kunne være udtryk for informationsbias [7]. Stressede personer rapporterer måske generelt om flere symptomer, som kan misfortolkes som hjerte-kar-sygdom, end ikke-stressede personer gør.

En anden betydelig del af stressforskningen med fokus på den psykologiske eller subjektive vinkel er studier, hvor man måler et individs evne til at mestre krav og påvirkninger. Der er fundet sammenhænge mellem hjerte-kar-sygdom og mental sårbarhed [9] samt type D (*distressed*)-personlighed [10]. Begge personlighedstyper influerer på mestringsevnen og dermed sårbarheden for kronisk stress.

#### Den biofysiologiske vinkel – objektive mål

I den biofysiologiske angrebsvinkel til måling af stress har man primært fokuseret på blodtryk og kortisolniveau som repræsentanter for henholdsvis det autonome nervesystem og hypothalamus-hypofyse-binyre (HPA)-aksen. Objektive stressmålinger i form af spytkortisol har ikke været sat i relation til udvikling af hjerte-kar-sygdom i prospektive studier. I et tværnsnitstudie derimod, havde personer, der havde været udsat for akut stress i form af stresstest,

en øget kortisolreaktivitet og en øget forkalkning af de koronare kar som udtryk for subklinisk aterosklerose [11].

### MULIGE MEKANISMER

#### Livsstil

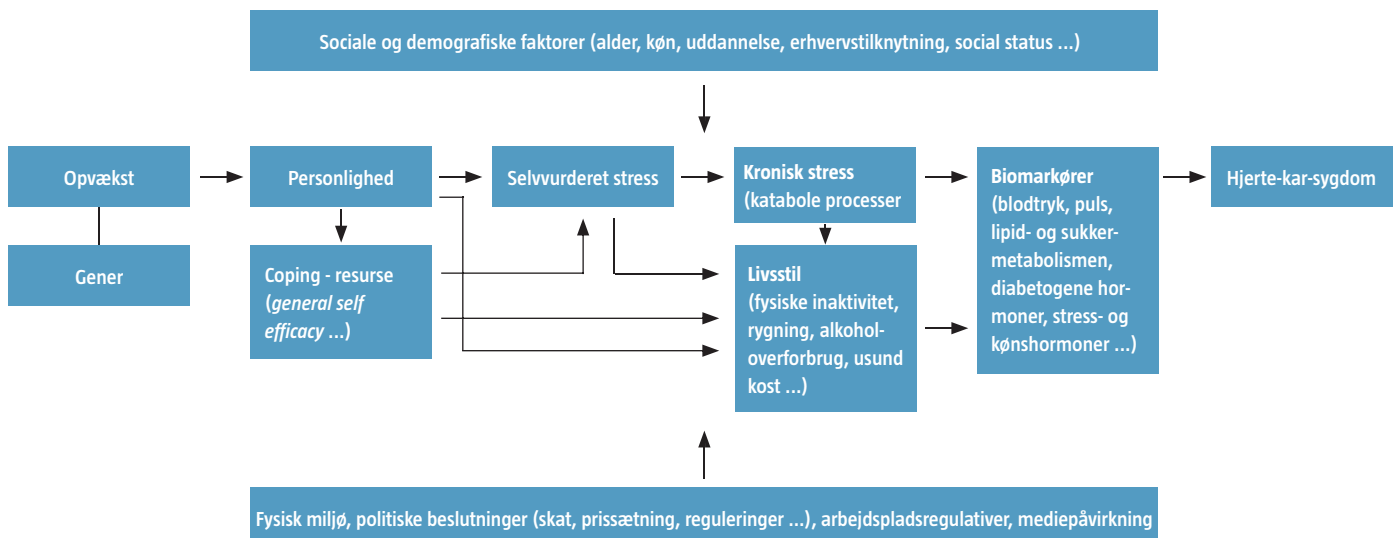
Konklusivt må det siges, at størstedelen af litteraturen peger på en sammenhæng mellem stress som overordnet begreb og hjerte-kar-sygdom; dog er der studier, hvor man ikke har fundet denne association [12]. Af årsagsnettet i Figur 1 ses, at stress kan mediere sin effekt på hjerte-kar-sygdom ad forskellige veje. Hvis en person oplever stress, kan en *coping*-mekanisme være at øge tobaks-, alkohol- eller kalorieforbruget, ændre kostsammensætningen eller blive fysisk inaktiv. En øgning i tobaksforbrug medfører øget fibrinogenniveau i blodet, som igen øger risikoen for blodpropper. Ændringer i kost og fysisk aktivitet medfører uhensigtsmæssige ændringer i lipid- og sukkerstofsiftet, det kardiopulmonale system (puls og blodtryk) og det morfologiske system (fedme, fedtmængde og fordeling), hvilket øger risikoen for hjerte-kar-sygdom.

#### Det autonome nervesystem

Stress tillægges også mere direkte fysiologiske mekanismer med aktivering af det autonome nervesystem og HPA-aksen. Ud over øgning i puls og blodtryk ved det akutte »kæmp/flygt«-stressrespons, kan den øgede aktivering af det sympatiske nervesystem via ændringer i karendotelets funktion føre til kemotaksi,

FIGUR 1

Årsagsnet af sammenhængen mellem kronisk stress og udvikling af hjerte-kar-sygdom.



Litteraturen om sammenhængen mellem stress og hjerte-kar-sygdom er sparsom og inkonsistent, til dels på grund af den forskellige brug af stressmål som både årsag, subjektiv vurdering og objektiv respons.



akut koronarsyndrom og myokardieinfarkt [13]. Ved kronisk stress målt som livsbegivenheder har studier vist et udtrættet eller afladet hjertereaktivitetsrespons, når personen blev udsat for akut stress i form af en stresstest [14].

#### Hypothalamus-hypofyse-binyre-aksen

Ligeledes er det påvist, at døgnmålinger af koncentrationen af stresshormonet kortisol, som er en naturlig regulator af lipid- og sukkermetabolismen og dermed betydende for hjertets funktion, var øget ved høj selvvalueret stress [15]. Ved langvarig stresspåvirkning kan denne hyperaktivitet af HPA-aksen, på grund af

feedbackmekanismer og receptornedregulering føre til en HPA-hyposekretion [13]. En sådan udtrætning af HPA-aksen kan derefter på længere sigt føre til *fatigue* og øget aktivering af immunmedieret inflammation, hæmostatiske faktorer, akutfaseproteiner (f.eks. C-reaktivt protein og fibrinogen) og aktivering af koagulationskaskaden, som alle er prædiktorer for hjertesygdom [13]. Dette er netop vist i et studie, hvor jobstress havde negativ indflydelse på koagulation og vaskulær inflammation [16].

#### Personlighed og coping

Vores forsøg på at afdække betydningen af stress for hjerte-kar-sygdomme vanskeliggøres yderligere af, at ikke alle personer vil reagere ens på bestemte belastninger og hændelser.

Tages der udgangspunkt i, at stress er udtryk for en persons reaktion på en belastning – altså den psykologiske vinkel – må man naturligvis se på både personen og belastningen. Litteraturen viser, at bestemte personlighedstyper har større risiko for at få hjerte-kar-sygdom end andre (f.eks. type D), men i denne forbindelse skal der tages hensyn til personens evne til at mestre en belastning. Stress tænkes at reducere personens mestringssevne og har negativ *impact* på det neuroendokrine respons og dermed en ødelæggelse af immunfunktionen [13]. I stedet for kun at se på mestrings af den specifikke situation kan denne *coping*-resurse måles ved en mere universel tro på egne evner – kaldet *general self-efficacy* [17], som til en vis grad medierer sammenhængen mellem personlighed og selvvalueret stress [18].

Et personlighedstræk, som synes at påvirke risikoen for hjerte-kar-sygdom, er det neurotiske, som er karakteriseret ved stor grad af emotionel ustabilitet. Neuroticisme er påvist at sænke den kardiovaskulære reaktivitet og *recovery* [19]. Den samme emotionelle sårbarhed fanges i personlighedstypen »mentalt sårbar«, og det er i studier påvist, at den er en selvstændig determinant for hjertesygdom – også når der er taget højde for de gængse velkendte risikofaktorer [9].

#### SVAGHEDER I FORSTÅElsen AF EN SAMMENHÆNG MELLE M STRESS OG HJERTE-KAR-SYGDOM

Den epidemiologiske forskning i stress som risikofaktor for hjerte-kar-sygdom er kommet langt. Vi ved meget om årsager til stress (den sociale vinkel), om personlighedens og mestringssevnenes indflydelse på opfattelsen af stress (den psykologiske vinkel), og om det fysiologiske respons på stress samt om linket eller patogenesen til udvikling af sygdom (den fysiologiske vinkel), men hvorfor er der så ikke entydige resultater, der viser, om stress er årsag til hjerte-kar-sygdom?



#### FAKTABOKS

Litteraturen om sammenhængen mellem stress og hjerte-kar-sygdom er sparsom og inkonsistent til dels på grund af de forskellige brug af stressmål som både årsag, subjektiv vurdering og objektiv respons.

I tværsnitstudier har man påvist sammenhæng mellem kronisk stress og hjerte-kar-sygdom, hvilket var medieret dels via livsstil og dels via psyko-neuro-immunologiske *pathways*.

Der mangler direkte associationsstudier af sammenhængen mellem stress og hjerte-kar-sygdom.

Betydningen af en given påvirkning – hvorvidt den virker stressende – afhænger af personens karaktertræk kombineret med personens evne til at mestre en given påvirkning.

I fremtidige studier bør man integrere både den sociale, den psykologiske og den fysiologiske angrebsvinkel til stressmåling i samme studie.

I fremtidige studier bør man ligeledes kortlægge tidsfaktorens betydning – hvor lang tid personen er stresset – idet en given påvirkning formentlig vil ændre betydning over tid.

Flere ting er vigtige at tage i betragtning: Det er svært – i epidemiologiske design – at afgrænse stress og *coping*. Alle angrebsvinklerne af stressmåling er sjældent integreret i det samme studie. Og sidst, men ikke mindst, tager man i mange studier ikke hul på problematikken med tidsfaktoren.

En given påvirkning vil formentlig ændre betydning over tid. Der er meget få undersøgelser, hvor man har kortlagt, i hvor lang tid vedkommende var stresset. Ofte er der tale om kohortestudier, hvor stress er målt på et givet tidspunkt og relateret til udvikling af hjertesygdom – måske ti år senere – uden at man ved, hvad der er foregået i den mellemliggende tid. Stress er ikke nødvendigvis en konstant tilstand – som f.eks. tobaksforbrug og uhensigtsmæssig kost – så det er muligvis ikke så underligt, at litteraturen er lidt broget.

Den epidemiologiske litteratur er sparsom, hvad angår direkte associationsstudier om sammenhængen mellem stress og hjerte-kar-sygdom. I stedet er der flere studier, hvor man beskriver dele af årsagsnettet, ofte i et tværnsnitsdesign, hvoraf man kun kan have en rimelig formodning om, at stress er en risikofaktor for hjerte-kar-sygdom. Der er således behov for en mere tilbundsående analyse af både det årsagsnet, som fører til stress, og af stress som determinant for biomarkører til hjerte-kar-sygdom og fulminant sygdom. Vi må derfor i fremtidige studier prøve at integrere de belyste sammenhænge i årsagsnettet mellem »determinanter« for stress og *outcome* af stress for at få udrettet dette komplekse samspil.

**KORRESPONDANCE:** Jeanette Frost Ebstrup, Forskningscenter for Forebyggelse og Sundhed, Glostrup Hospital, Ndr. Ringvej 57, 2600 Glostrup.  
E-mail: jaebs01@glo.regionh.dk

**ANTAGET:** 22. november 2011

**INTERESSEKONFLIKTER:** ingen

#### LITTERATUR

1. WHO. Gaining Health – The European Strategy for Prevention and Control of Non-communicable diseases. www.EUR/RC56/8+EUR/RC56/Conf.doc/3 (30. juni 2006).
2. Theorell T, Kristensen TS, Kornitzer M et al. Stress and cardiovascular disease, European Heart Network. I: Roberts-Gassler VJ, red. European Heart Network. Bruxelles: European Heart Network, 2006.
3. Kopp MS, Thege BK, Balog P et al. Measures of stress in epidemiological research. J Psychosom Res 2010;69:211-25.
4. Albus C. Psychological and social factors in coronary heart disease. Ann Med 2010;42:487-94.
5. Cohen S, Kamarck T, Mermelstein R. A global measure of perceived stress. J Health Soc Behav 1983;24:385-96.
6. Strodl E, Kenardy J, Aroney C. Perceived stress as a predictor of the self-reported new diagnosis of symptomatic CHD in older women. Int J Behav Med 2003;10:205-20.
7. Nielsen NR, Kristensen TS, Prescott E et al. Perceived stress and risk of ischemic heart disease: causation or bias? Epidemiology 2006;17:391-7.
8. Ohlin B, Nilsson PM, Nilsson JA et al. Chronic psychosocial stress predicts long-term cardiovascular morbidity and mortality in middle-aged men. Eur Heart J 2004;25:867-73.
9. Eplow LF, Jørgensen T, Birket-Smith M et al. Mental vulnerability – a risk factor for ischemic heart disease. J Psychosom Res 2006;60:169-76.
10. Pedersen SS, Denollet J. Type D personality, cardiac events, and impaired quality of life. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2003;10:241-8.
11. Hamer M, O'Donnell K, Lahiri A et al. Salivary cortisol responses to mental stress are associated with coronary artery calcification in healthy men and women. Eur Heart J 2010;31:424-9.
12. Heslop P, Smith GD, Metcalfe C et al. Change in job satisfaction, and its association with self-reported stress, cardiovascular risk factors and mortality. Soc Sci Med 2002;54:1589-99.
13. Ho RC, Neo LF, Chua AN et al. Research on psychoneuroimmunology: does stress influence immunity and cause coronary artery disease? Ann Acad Med Singapore 2010;39:191-6.
14. Phillips AC, Carroll D, Ring C et al. Life events and acute cardiovascular reactions to mental stress: a cohort study. Psychosom Med 2005;67:384-92.
15. Lovell B, Moss M, Wetherell MA. Perceived stress, common health complaints and diurnal patterns of cortisol secretion in young, otherwise healthy individuals. Hormones Behav 2011;60:301-5.
16. Matejovic M, Chvojka J, Sykora R et al. A 24-h work shift in intensive care personnel: biological pathways between work stress and ill health. J Int Med Res 2011;39:629-36.
17. Schwarzer R, Jerusalem M. Generalized self-efficacy scale. I: Weinman J, Wright S, Johnston M, red. Measures in health psychology: a user's portfolio. Causal and control beliefs. Windsor, UK: NFER NELSON, 1995:35-7.
18. Ebstrup JF, Eplow LF, Pisinger C et al. Association between the five factor personality traits and perceived stress: is the effect mediated by general self-efficacy? Anxiety Stress Coping 2011;24:407-19.
19. Chida Y, Hamer M. Chronic psychosocial factors and acute physiological responses to laboratory-induced stress in healthy populations: a quantitative review of 30 years of investigations. Psychol Bull 2008;134:829-85.



#### LÆGEMIDDELSTYRELSEN

#### TILSKUD TIL LÆGEMIDLER

Lægemedelstyrelsen meddeler, at der pr. 9. januar 2012 ydes generelt uklausuleret tilskud efter sundhedslovens § 144 til følgende lægemidler:

- (H-02-AB-04) Solu-medrol injektionsvæske\*, 2care4 ApS
- (H-01-BA-02) Desmomelt smeltetabletter\*, EuroPharmaDk ApS
- (S-01-ED-51) Ganfort øjendråber\*, EuroPharmaDk ApS
- (N-02-AE-01) Transtec depotplastre\*, EuroPharmaDk ApS
- (N-02-AE-01) Norvipren resoribletter, Sandoz A/S
- (I-01-CB-01) Vepesid kapsler\*, 2care4 ApS

Denne bestemmelse trådte i kraft den 9. januar 2012.

\*) Omfattet af tilskudsprissystemet.