

# **Effekten av kiwifrukt på systolisk og diastolisk blodtrykk hos personer med høyt normalt blodtrykk og mild hypertensjon**

*En randomisert kontrollert studie.*

Masteroppgave av

***Kristin Elisabeth Ruud Lode***

Veiledere Mette Svendsen og Serena Tonstad



Avdeling for Ernæringsvitenskap

UNIVERSITETET I OSLO

Januar 2011



## Forord

En stor takk til min veileder Mette Svendsen for veiledning og tilbakemeldinger underveis i prosessen med masteroppgaven. Mange takk til veileder Serena Tonstad for innspill og kommentarer på oppløpssiden.

Jeg vil også takke de ansatte på Avdeling for forebyggende medisin ved Oslo Universitetssykehus Ullevål for at de tok godt i mot meg. Spesielt takk til Lise Bergengen og Ragnhild Kleve for godt samarbeid og blide ansikter.

Oppgavetiden hadde ikke vært det samme uten Benedicte Høvding, min samarbeidspartner i studien. Takk for alle hyggelige lunsjpauser, gode diskusjoner og faglige innspill.

Edith Berntzen Hesselberg, Mari Mohn Paulsen, Ingrid Oldertrøen, Kristine Johansen, Annalena Aase, Marianne Tronrud og Kathrine Vinknes. Kaffepausene og fredagssjokoladen med dere hevet masterhverdagene mange hakk. Tusen takk for heiing og fantastisk lesesalsmiljø.

Hjertelig takk til Henriette Walaas Lindvig og Åshild Margrethe Lode for verdifulle tilbakemeldinger og korrekturlesning på tampen, og for heiing underveis.

Kristin Elisabeth Ruud Lode

Januar 2011

## Sammendrag

**Bakgrunn og hensikt:** Forhøyet blodtrykk er en utbredt risikofaktor for hjerte- og karsykdom. Selv små reduksjoner av blodtrykket kan ha stor effekt på risikoreduksjon av blodtrykksrelaterte dødsfall. Livsstilsendringer, som vektreduksjon, kostendringer og økt fysisk aktivitet, er i tillegg til medikamentell behandling viktig for å redusere blodtrykket. Studier har vist at et høyt inntak av frukt og grønnsaker kan redusere blodtrykket, og i Oslo antioksidantstudie (OAS) fant man overraskende at gruppen som inntok tre kiwifrukt daglig i åtte uker fikk redusert blodtrykket sammenlignet med kontrollgruppen. En mulig mekanisme kan tenkes å være relatert til antioksidanten lutein, som kiwifrukt er rik på, og oksidativt stress. Hensikten i denne studien var å sammenligne effekten av daglig inntak av tre kiwifrukt med ett eple på kontormålt og ambulatorisk systolisk og diastolisk blodtrykk etter åtte uker. I tillegg ønsket man å se om det var endringer i kosthold, fysisk aktivitet og kroppsvekt siden endring i disse variablene vil kunne påvirke blodtrykket.

**Utvalg og metode:** Studien var en åtte uker lang randomisert kontrollert intervensjonsstudie blant 39 friske kvinner og menn med høyt normalt blodtrykk og mild hypertensjon. Gj. snittlig blodtrykk ( $\pm$ SD) var ved inklusjon 137 ( $\pm$ 9) mmHg systolisk og 91 ( $\pm$ 4) mmHg diastolisk, og gj. snittlig kroppsmasseindeks (SD) var 26.1 ( $\pm$ 3.3) kg/m<sup>2</sup>. Kontormålt blodtrykk og kroppsvekt ble registrert ved randomisering og etter to, fire, seks og åtte uker. Ambulatorisk 24-timers blodtrykksmåling, kostintervju og spørreskjema for fysisk aktivitet ble gjennomført ved randomisering og etter åtte uker.

**Resultater:** For systolisk kontormålt blodtrykk var det ikke signifikant endring i eller mellom gruppene etter åtte uker. Diastolisk kontormålt blodtrykk var signifikant redusert med 6 mmHg ( $p=0.013$ ; 95 % -KI: -10, -1) i kiwigruppen sammenlignet med eplegruppen etter åtte uker. I kiwigruppen var ambulatorisk blodtrykk signifikant redusert med 8 mmHg ( $p=0.010$ ; 95 % -KI: -14, -2) systolisk og 5 mmHg ( $p=0.013$ ; 95 % -KI: -8, -1) diastolisk sammenlignet med eplegruppen. Inntaket av vitamin C økte med 114 mg i kiwigruppen ( $p=0.003$ ; 95 % -KI 43, 186) sammenlignet med

eplegruppen. Det var ingen signifikante forskjeller mellom gruppene i fysisk aktivitet og kroppsvekt; alle  $p > 0.10$ .

**Konklusjon:** Etter åtte uker var det signifikant forskjell mellom gruppene for endring i diastolisk kontormålt blodtrykk og for systolisk og diastolisk ambulatorisk blodtrykk, med lavere blodtrykk i kiwigruppen. For endring i systolisk kontormålt blodtrykk var det ikke signifikant forskjell mellom gruppene. For fysisk aktivitet og kroppsvekt var det ingen signifikante forskjeller i endring mellom gruppene. Inntaket av vitamin C endret seg signifikant

Til tross for at det ikke var endring i fysisk aktivitet eller kroppsvekt fant vi en reduksjon i blodtrykk hos kiwigruppen sammenlignet med eplegruppen.

Intervensjonen med tre kiwifrukt daglig er en enkel livsstilsendring, og funnene bør bekreftes i lengre og større studier. Resultatene fra hovedstudien avventes. Videre forskning behøves også for å undersøke hvilke mekanismer som er involvert i blodtrykksreduksjonen.

---

# Innhold

<b>FORORD</b> .....	<b>3</b>
<b>SAMMENDRAG</b> .....	<b>4</b>
<b>INNHold</b> .....	<b>6</b>
<b>TABELLER</b> .....	<b>9</b>
<b>FIGURER</b> .....	<b>10</b>
<b>VEDLEGG</b> .....	<b>11</b>
<b>FORKORTELSER</b> .....	<b>12</b>
<b>DEFINISJONER</b> .....	<b>13</b>
<b>1 INTRODUKSJON</b> .....	<b>14</b>
1.1 BLODTRYKK.....	14
1.1.1 <i>Forhøyet blodtrykk</i> .....	14
1.1.2 <i>Forekomst og utbredelse av forhøyet blodtrykk</i> .....	15
1.1.3 <i>Forhøyet blodtrykk som risikofaktor for hjerte- og karsykdom</i> .....	16
1.2 RISIKOFAKTORER FOR FORHØYET BLODTRYKK.....	17
1.2.1 <i>Alder</i> .....	17
1.2.2 <i>Genetikk</i> .....	17
1.2.3 <i>Kroppsvekt</i> .....	17
1.2.4 <i>Fysisk inaktivitet og psykisk stress</i> .....	17
1.2.5 <i>Røyking</i> .....	18
1.2.6 <i>Kostfaktorer</i> .....	18
1.3 LIVSSTILSBEHANDLING OG KOMBINASJONSKOSTHOLD.....	20
1.3.1 <i>Vektreduksjon og fysisk aktivitet</i> .....	21
1.3.2 <i>Kosthold</i> .....	21
1.4 OSLO ANTIOKSIDANTSTUDIE.....	22

---

1.4.1	<i>Kiwifrukt (Actinidia deliciosa)</i> .....	22
<b>2</b>	<b>HENSIKT OG PROBLEMSTILLING</b> .....	<b>25</b>
2.1	HENSIKT .....	25
2.1.1	<i>Blodtrykk målt på kontor og ambulatorisk</i> .....	25
2.1.2	<i>Kost, fysisk aktivitet og kroppsvekt</i> .....	26
2.2	PROBLEMSTILLING .....	26
2.2.1	<i>Blodtrykk målt på kontor og ambulatorisk</i> .....	26
2.2.2	<i>Kost, fysisk aktivitet og kroppsvekt</i> .....	26
<b>3</b>	<b>UTVALG OG METODE</b> .....	<b>27</b>
3.1	UTVALG .....	27
3.1.1	<i>Rekruttering</i> .....	27
3.1.2	<i>Inklusjonskriterier</i> .....	27
3.1.3	<i>Eksklusjonskriterier</i> .....	27
3.1.4	<i>Styrkeberegning</i> .....	29
3.1.5	<i>Endelig utvalg</i> .....	29
3.1.6	<i>Tillatelser og informert samtykke</i> .....	30
3.2	METODE .....	32
3.2.1	<i>Design</i> .....	32
3.2.2	<i>Datainnsamling og målinger</i> .....	34
3.2.3	<i>Statistikk og databearbeiding</i> .....	35
3.3	STUDENTENS ARBEIDSOPPGAVER OG ANSVAR .....	37
<b>4</b>	<b>RESULTATER</b> .....	<b>38</b>
4.1	UTVALG .....	38
4.2	ENDRING I BLODTRYKK .....	39
4.3	ENDRING I KOST, FYSISK AKTIVITET OG KROPPSVEKT .....	43

---

4.3.1	<i>Endring i kost</i> .....	43
4.3.2	<i>Endring i fysisk aktivitet</i> .....	45
4.3.3	<i>Endring i kroppsvekt</i> .....	46
<b>5</b>	<b>DISKUSJON</b> .....	<b>47</b>
5.1	DISKUSJON AV UTVALG OG METODE .....	47
5.1.1	<i>Utvalg og generaliserbarhet</i> .....	47
5.1.2	<i>Utvalgsstørrelse og styrkeberegning</i> .....	47
5.1.3	<i>Studiedesign</i> .....	49
5.1.4	<i>Metode</i> .....	51
5.2	DISKUSJON AV RESULTATER .....	54
5.2.1	<i>Endring i blodtrykk</i> .....	54
5.2.2	<i>Endring i kost, fysisk aktivitet og kroppsvekt</i> .....	56
5.3	ETISKE BETRAKTNINGER .....	57
<b>6</b>	<b>KONKLUSJON</b> .....	<b>58</b>
<b>7</b>	<b>KILDELISTE</b> .....	<b>59</b>
	<b>VEDLEGG</b> .....	<b>67</b>



---

## Tabeller

<b>Tabell 1:</b>	Blodtrykkskategorier.....	15
<b>Tabell 2:</b>	Luteininnhold.....	24
<b>Tabell 3:</b>	Næringsinnhold i kiwifrukt og eple.....	33
<b>Tabell 4:</b>	Karakteristikk av deltakerne ved inkludering.....	38
<b>Tabell 5:</b>	Endring i blodtrykk.....	39
<b>Tabell 6:</b>	Endring i kost.....	44
<b>Tabell 7:</b>	Endring i fysisk aktivitet.....	45
<b>Tabell 8:</b>	Endring i kroppsvekt.....	46

## Figurer

<b>Figur 1:</b>	Grønn kiwifrukt.....	23
<b>Figur 2:</b>	Flytskjema for studien.....	31
<b>Figur 3:</b>	Graf over endring i systolisk kontormålt blodtrykk.....	42
<b>Figur 4:</b>	Graf over endring i diastolisk kontormålt blodtrykk.....	42

## Vedlegg

**For vedlegg, se side 67.**

**Vedlegg 1:** Annonse/plakat

**Vedlegg 2:** Godkjenning fra Regional Etisk Komité

**Vedlegg 3:** Godkjenning fra Oslo Universitetssykehus, Ullevål personal

**Vedlegg 4:** Deltakerinformasjon og informert samtykkeskjema

**Vedlegg 5:** Matvarefrekvenskjema

**Vedlegg 6:** International Physical Activity Questionnaire, IPAQ (kortversjon)

**Vedlegg 7:** Scoringsveiledning for IPAQ (engelsk)

## Forkortelser

<b>DASH</b>	Dietary Approach to Stop Hypertension. En studie på kombinasjonskosthold og blodtrykk.
<b>DBT</b>	Diastolisk blodtrykk
<b>E %</b>	Energiprosent. Prosent av totalt energiinntak.
<b>FRAP</b>	Ferric Reducing Antioxidant Capacity. Antioksidantkapasitet, målt i mmol/ 100g.
<b>IPAQ</b>	International Physical Activity Questionnaire. Spørreskjema for fysisk aktivitet.
<b>KMI</b>	Kroppsmasseindeks, (kroppsvekt/høyde <sup>2</sup> ), kg/m <sup>2</sup>
<b>MET</b>	Metabolic Equivalent of Task. Metabolsk ekvivalent. Et uttrykk for energiforbruket ved en gitt fysisk aktivitet, uttrykt som en faktor av basalmetabolismen.
<b>MET-minutter</b>	Et produkt av MET og antall minutter den gitte aktiviteten er utført i.
<b>NO</b>	Nitrogenoksid. Metabolitt som produseres i endotelceller i blodåreveggen. Virker på glatt muskulatur slik at blodårene utvides.
<b>OAS</b>	Oslo antioksidantstudie
<b>SBT</b>	Systolisk blodtrykk

---

## Definisjoner

**Kontormålt blodtrykk** Blodtrykk målt på kontor, snitt av to siste av tre målinger etter minst fem minutters hvile.

**Ambulatorisk blodtrykk** Blodtrykk målt med mansjett på overarmen i et døgn.

**Normalt blodtrykk** <130/85 mmHg

**Optimalt blodtrykk** <120/80 mmHg

**Forhøyet blodtrykk** >130/85 mmHg

**Høyt normalt blodtrykk** 130-139/85-89 mmHg

**Hypertensjon**  $\geq$ 140/90 mmHg

**Mild hypertensjon** 140-159/90-99 mmHg

**Prehypertensjon** 120-139/80-89 mmHg

**Normotensiv** Person med normalt blodtrykk

**Hypertensiv** Person med hypertensjon

**Kontorhypertensjon** Hypertensjon ved kontormålt blodtrykk på grunn av stresset av målesituasjonen, selv om egentlig normalt blodtrykk.

# 1 Introduksjon

## 1.1 Blodtrykk

Blodtrykket svinger i takt med hjertets sykluser. Det høyeste trykket kalles systolisk trykk og er trykket målt like etter hjertets kontraksjon. Diastolisk trykk er det laveste trykket og måles når hjertet er avslappet før neste fylning og påfølgende kontraksjon. Måling av blodtrykk utføres med en mansjett på overarmen og målingen oppgis i mmHg. Blodtrykket oppgis ofte som en brøk med systolisk trykk over brøkstreken og diastolisk trykk under. Blodtrykk regnes som normalt når det er <130/85 mmHg.

### 1.1.1 Forhøyet blodtrykk

Begrepet forhøyet blodtrykk brukes om blodtrykk som er høyere enn normalt, og omfatter derfor også verdier av blodtrykk som ikke er hypertensjon. Intervallet 130-139 mmHg systolisk og 85-89 mmHg diastolisk kalles høyt normalt blodtrykk (1). Hypertensjon er definert som blodtrykk  $\geq 140/90$  mmHg og intervallet 140-159 mmHg systolisk og 90-99 mmHg diastolisk kalles mild hypertensjon (1;2). Diagnosen hypertensjon stilles på bakgrunn av kontormålt blodtrykk  $\geq 140/90$  mmHg målt ved minst to konsultasjoner (1;2).

Amerikanske retningslinjer definerer blodtrykk mellom 120-139 mmHg systolisk og 80-89 mmHg diastolisk som prehypertensjon (2).

Kontorhypertensjon (engelsk; "white coat hypertension") er en form for hypertensjon som skyldes stress i målesituasjonen på legekontor (3). Personer med normalt blodtrykk og kontorhypertensjon kan få kunstig forhøyede verdier for blodtrykk og feilaktig diagnostiseres med hypertensjon (3). Ambulatoriske målinger av blodtrykk over et døgn er bedre enn måling av blodtrykk på kontor fordi det blir et snitt av flere målinger og kontorhypertensjon er eliminert (4).

**Tabell 1:** Blodtrykkskategorier fra European Society of Hypertension/ European Society of Cardiology's retningslinjer (1). SBT = systolisk blodtrykk; DBT = diastolisk blodtrykk.

Blodtrykkskategorier			
	SBT/DBT(mmHg)		SBT/DBT(mmHg)
Optimalt	<120/80		
Normalt	<130/85		
Høyt normalt	130-139/85-89		
Hypertensjon	≥140/90	<i>Mild</i>	140-159/90-99
		<i>Moderat</i>	160-179/100-109
		<i>Alvorlig</i>	≥180/≥110

Hypertensjon kan deles i to hovedgrupper; essensiell (primær) og sekundær hypertensjon. Over 90 % av hypertensjonstilfellene er essensiell hypertensjon (5;6). Mens sekundær hypertensjon er en følge av annen sykdom, kan essensiell hypertensjon ikke forklares som konsekvens av annen sykdom (for eksempel i nyrer, binyrer, hjerte og lunger).

### 1.1.2 Forekomst og utbredelse av forhøyet blodtrykk

Verdens helse rapport 2002 fra WHO estimerte prevalensen for hypertensjon globalt til å være 1 milliard (7). Data fra den tredje National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) indikerte at 50 millioner eller flere hadde hypertensjon i USA (8). En metaanalyse fra 2003 viste en prevalens av hypertensjon på 28 % av den voksne befolkningen i USA (9). Prevalensen av hypertensjon i Europa, Finland og Sverige var henholdsvis 44 %, 49 % og 38 % (9).

I Tromsøstudien fra 2001 hadde 62 % av mennene og 58 % av kvinnene mellom 45 og 79 år hypertensjon (10). Mer enn 950 000 nordmenn har hypertensjon (11).

De fleste studier på blodtrykk bruker kriteriene for hypertensjon som en grenseverdi og det er derfor vanskelig å si noe om prevalensen av høyt normalt eller forhøyet blodtrykk. Helseundersøkelsene blant 40-åringer i Oslo i 2000-2001 viste gjennomsnittlig systolisk blodtrykk på 130 mmHg hos menn og 122 mmHg hos kvinner (12).

### **1.1.3 Forhøyet blodtrykk som risikofaktor for hjerte- og karsykdom**

Hjerte- og karsykdom er estimert til å være den største årsaken til død og den tredje største bidragsyteren til sykdomsbyrden globalt (13). I Norge er hjerte- og karsykdom den viktigste dødsårsaken for både kvinner og menn (14). Forhøyet blodtrykk er en av de vanligste og viktigste risikofaktorene for å utvikle hjerte- og karsykdom (11;15).

På verdensbasis er det estimert at 7 millioner premature dødsfall årlig skyldes forhøyet blodtrykk (16). Hypertensjon som årsak til hjerteinfarkt er viktigere hos yngre (<65 år), og blodtrykkssenkende tiltak er derfor spesielt viktig i forebygging av premature hjerteinfarkt (15).

Risiko for hjerte- og karsykdom øker med økende blodtrykk, og inkluderer områder av blodtrykk som tidligere er blitt oppfattet som normale (17-19). Allerede fra blodtrykk på 115/75 mmHg øker risiko for hjerte- og karsykdom, og for hver økning på 20/10 mmHg doubles dødeligheten av iskemisk hjerteinfarkt og slag (20). En tredjedel av blodtrykksrelaterte hjerte- og kardødsfall er estimert til å skje hos prehypertensive personer med et systolisk blodtrykk fra 120-139 mmHg og et diastolisk blodtrykk på 80-89 mmHg (18). En betydelig andel av voksne har et blodtrykk som er høyere enn optimalt, men likevel under det som er grensen for å iverksette medikamentell behandling (18).

Det er dokumentert at reduksjon av forhøyet blodtrykk vil gi en reduksjon i forekomst og dødelighet av hjerte- og karsykdom (2;15;21). En 2 mmHg reduksjon i systolisk blodtrykk korresponderer til 4 % reduksjon i dødelighet av hjerte- og karsykdom og 6 % reduksjon av slagdødelighet (22). Ved en reduksjon på 5 mmHg i systolisk blodtrykk vil dødeligheten av hjerte- og karsykdom og slag reduseres med henholdsvis 9 % og 14 % (22).



## 1.2 Risikofaktorer for forhøyet blodtrykk

Mekanismer og årsaker til forhøyet blodtrykk og essensiell hypertensjon er ikke fullstendig klarlagt, men det finnes flere kjente risikofaktorer for forhøyet blodtrykk og hypertensjon (14;23).

### 1.2.1 Alder

Blodtrykket øker med alderen (8). En person som ved 55 års alder er normotensiv har 90 % livstidsrisiko for å utvikle hypertensjon, og to tredeler av personer over 65 år har hypertensjon (24).

### 1.2.2 Genetikk

Mutasjoner i gener involvert i natriumomsetningen er funnet hos personer med essensiell hypertensjon, men det er ikke funnet mutasjoner som alene kan forklare hypertensjon (6;25).

### 1.2.3 Kroppsvekt

Observasjonsstudier og eksperimentelle studier har vist at kroppsvekt er positivt og direkte assosiert med blodtrykk og hypertensjon, og at overvekt er en risikofaktor for utvikling av hypertensjon (26;27). Viktigheten av dette forholdet øker i takt med økende forekomst av overvekt og fedme globalt (28). Forhøyet blodtrykk og essensiell hypertensjon forekommer også hos normalvektige personer (29).

### 1.2.4 Fysisk inaktivitet og psykisk stress

Fysisk inaktivitet øker risikoen for forhøyet blodtrykk i tillegg til at det øker risikoen for overvekt. Blodtrykket øker under fysisk aktivitet, men økt nivå av fysisk aktivitet bidrar til å holde et lavere gjennomsnittsblodtrykk (30). Økt fysisk aktivitet har gunstig effekt på blodtrykket uavhengig av vektreduksjon (14). Ved psykisk stress er det normalt at blodtrykket øker, for så å normaliseres når stressnivået synker (23).

Vedvarende psykisk stress kan føre til utviklingen av hypertensjon (31).

### **1.2.5 Røyking**

Røyking kan bidra til utvikling av aterosklerose (32). I tillegg virker nikotinet sammentrekkende på blodårene, og samlet kan dette bidra til forhøyet blodtrykk (32).

### **1.2.6 Kostfaktorer**

Kosthold er en modifiserbar miljøfaktor som påvirker blodtrykket. Sammenhengen mellom kosthold og forhøyet blodtrykk har lenge vært kjent, og effekten av både makro- og mikronæringsstoffer på blodtrykk har blitt undersøkt.

#### **Natrium og kalium**

Epidemiologiske studier og kliniske studier har vist sammenheng mellom høyt inntak av natrium og økt blodtrykk (22;33-35). Reduksjon i inntaket av natrium fører til redusert blodtrykk (33-35). Redusert inntak av natrium og økt inntak av kalium kan redusere blodtrykket og derved risikoen for hjerneslag, også hos dem med normalt blodtrykk (34;36).

#### **Magnesium, kalsium og sink**

Epidemiologiske studier, observasjonsstudier og kliniske studier har vist at høyt inntak av magnesium kan redusere blodtrykket, men sammenhengen mellom magnesium og blodtrykk er svakere enn for eksempel for natrium og kalium (37;38).

Befolkningsstudier har vist en sammenheng mellom inntak av kalsium og blodtrykk, mens kliniske studier med kalsiumtilskudd har vist inkonsistente resultater (38).

Observasjonsstudier viser sammenheng mellom lave serumverdier av sink og forekomst av hypertensjon og hjerte- og karsykdom (37).

#### **Vitamin C**

Epidemiologiske studier har vist at inntaket av vitamin C i kosten er inverst assosiert med blodtrykket (37;39). Vitaminets virkning på blodtrykket er foreslått å være på grunn av dets antioksidantkapasitet (40). Studier som har sett på tilskudd av vitamin C og forekomsten av hjerte- og karsykdom har for øvrig ikke vist effekt (41).

## **Protein**

Høyt inntak av protein har i observasjonsstudier og epidemiologiske studier vist assosiasjon med lavere blodtrykksnivåer (42). Vegetabilsk protein har vist større effekt enn animalsk protein(42).

## **Omega-3-fettsyrer**

Flerummettede omega-3-fettsyrer har i observasjonsstudier, epidemiologiske studier og kliniske studier vist signifikant reduksjon i blodtrykket med doseavhengig respons (37).

## **Alkohol**

Observasjonsstudier har vist sammenheng mellom høyt inntak av alkohol og forhøyet blodtrykk (43). En metaanalyse som inkluderte over 2000 personer viste at reduksjon i alkoholinntaket var assosiert med reduksjon i både systolisk og diastolisk blodtrykk, både hos normotensive og hypertensive personer (44).

## **Koffein**

Inntak av koffeinholdig kaffe kan føre til en økning av blodtrykket i inntil to til fire timer etter inntak (45). Langtidseffekten av koffein på blodtrykket har i en metaanalyse vist inkonsistente resultater (45).

## **Frukt, grønnsaker og bær**

Det er vist at et høyt inntak av frukt og grønnsaker kan gi redusert forekomst av slag og lavere systolisk og diastolisk blodtrykk (46-49). Frukt og grønnsaker inneholder mye kalium. Aldersrelatert økning i blodtrykk er mindre markert i landlige områder hvor inntaket av kalium er høyt (50). I tillegg har flere studier vist at veganere og vegetarianere har lavere blodtrykk enn personer som inkluderer kjøtt i kostholdet (51;52). Økt antioksidantkapasitet og endret nitrogenoksid (NO)-metabolisme har også blitt foreslått som mulige blodtrykkssenkende mekanismer (53).

## **Antioksidanter**

Antioksidanter, som vitamin C, flavonoider og karotenoider, har vist seg å ha gunstig effekt på blodtrykket, og flere studier foreslår antioksidantenes virkningsmekanisme til å kunne være bevaring av blodåreveggens NO-produksjon (37;54-56).

NO er en gass som dannes i endotelceller i blodåreveggen. Derfra diffunderer NO til den glatte muskulaturen i åreveggen, og fører til utvidelse av blodårene (54). Den er en reaktiv og ustabil forbindelse med kort halveringstid, og kan raskt omdannes av superoksid anion eller andre oksidanter som dannes i kroppen (57). I kroppens metabolisme av oksygen produseres det oksidanter som potensielt kan skade kroppens celler om de ikke nøytraliseres av antioksidanter. En ubalanse hvor det er mer oksidanter enn antioksidanter kalles oksidativt stress, og oksidativt stress kan føre til økt sammentrekning og strukturelle endringer i blodåreveggen som igjen fører til tap av elastisitet (58-60).

Kroppen har et eget antioksidantforsvar som normalt nøytraliserer frie radikaler. I tillegg kan et høyere inntak av antioksidanter fra kosten tenkes å øke biotilgjengeligheten av NO ved at oksidantene blir nøytralisert av antioksidantene fra kosten (55). Selv om antioksidanter fra kosten har vist seg å ha gunstige effekter på hypertensjon og hjerte- og karsykdom, har tilskudd av antioksidanter i kapsel- eller pilleform vært uten effekt eller i verste fall skadelige (61).

### **1.3 Livsstilsbehandling og kombinasjonskosthold**

Forhøyet blodtrykk behandles normalt ikke før diagnosen hypertensjon er stilt, og livsstilsbehandling er en viktig komponent i behandlingen av hypertensjon. Med livsstilsbehandling menes vektreduksjon, fysisk aktivitet og kostholdsbehandling. Dersom pasienten ikke når behandlingsmålet for blodtrykk (<140/90 mmHg) med livsstilsbehandling alene bør medikamentell behandling initieres (14). Selv om medikamentell behandling er iverksatt, vil livsstilsendringene kunne bidra positivt i tillegg (62). Også ved medikamentell behandling av hypertensjon er behandlingsmålet <140/90 mmHg (14).

---

### 1.3.1 Vektreduksjon og fysisk aktivitet

Reduksjon av kroppsvekt kan redusere både systolisk og diastolisk blodtrykk. En metaanalyse av effekten av vektreduksjon på blodtrykk viste at både systolisk og diastolisk blodtrykk ble redusert med 1 mmHg for hver kilo vektreduksjon (63). Reduksjon av blodtrykk forekommer før og uten oppnåelse av ideell kroppsvekt (63). Fysisk aktivitet kan bidra til vektreduksjon, men fysisk aktivitet har effekt på blodtrykket uavhengig av vektreduksjon (63;64). En norsk studie som så på effekten av kostholdsbehandling og fysisk aktivitet viste at kombinasjonen eller kostbehandlingen alene hadde nesten like stor effekt på blodtrykket som medikamentell behandling (65).

### 1.3.2 Kosthold

En rekke studier har vist sammenheng mellom kosthold og blodtrykk (43;47;48;65-68). Flere næringsstoffer har dokumentert effekt uavhengig av resten av kostholdet.

I Dietary Approach to Stop Hypertension (DASH) viste imidlertid et kombinasjonskosthold rikt på frukt og grønnsaker i tillegg til magre meieriprodukter og relativt lave nivåer av fett, mettet fett og kolesterol å ha større effekt på blodtrykket enn et tilsvarende kosthold uten meieriprodukter (69). Hos personer uten hypertensjon reduserte DASH systolisk og diastolisk blodtrykk med henholdsvis 4 mmHg og 2 mmHg. For personer med mild hypertensjon var reduksjonen på imponerende 11 mmHg systolisk og 6 mmHg diastolisk, og resultatene var sterkest blant afroamerikanere (69).

En oppfølgingsstudie av DASH-kostholdet, DASH-Natrium-studien, så på ulike nivåer av natrium, og viste at natriumreduksjon i tillegg til DASH gav ytterligere reduksjon i blodtrykket (34;69). En studie som sammenlignet en kost med mye protein med en DASH-variant som hadde noe høyere karbohydratinnhold enn det originale DASH-kostholdet viste at økt proteininntak reduserte systolisk og diastolisk blodtrykk (70).

Europeiske retningslinjer anbefaler vektreduksjon, redusert saltinntak, alkoholmoderasjon, økt inntak av frukt og grønnsaker, samt et redusert inntak av

mettede fettsyrer og fett generelt for å redusere blodtrykket (1). Norske retningslinjer for forebygging av hjerte- og karsykdom anbefaler mer frukt og grønnsaker, fisk og grove kornprodukter, og mindre sukker, salt, og fete meieri- og kjøttprodukter i tillegg til vektreduksjon (14).

## 1.4 Oslo antioksidantstudie

Oslo antioksidantstudie (OAS) var en åtte uker lang randomisert intervensjonsstudie blant 90 middelaldrende røykende menn. I studien ble en kost rik på antioksidanter sammenlignet med et daglig inntak av tre kiwifrukt og en kontrollgruppe som fulgte sin vanlige kost (71;72).

Resultatene fra OAS viste at kiwigruppen etter åtte uker hadde 6 mmHg lavere systolisk og 7 mmHg lavere diastolisk blodtrykk, sammenlignet med kontrollgruppen (71). Blodtrykksreduksjonen i kiwigruppen var signifikant også når sammenlignet med antioksidantgruppen. Antioksidantgruppen kost hadde ingen signifikant endring i blodtrykk sammenlignet med kontrollgruppen.

Komponenten/-e i kiwifrukt og mekanismen som er involvert i reduksjonen i blodtrykk er ikke klarlagt, men gruppen som inntok kiwifrukt hadde høyere plasmanivå av antioksidanten lutein og økt antioksidantkapasitet sammenlignet med kontrollgruppen og antioksidantgruppen. Dette var overraskende fordi inntaket av lutein var høyere i antioksidantgruppen. De økte nivåene av lutein hos kiwigruppen i OAS kan skyldes bedre biotilgjengelighet av lutein sammenlignet med i antioksidantgruppen. Det har blitt vist at absorpsjonen av lutein kan hemmes av andre karotenoider i kosten, og dette kan være årsaken til at plasmanivået av lutein ikke økte i antioksidantgruppen slik som i kiwigruppen (72;73).

### 1.4.1 Kiwifrukt (*Actinidia deliciosa*)

Kiwifrukt (latinsk; *Actinidia Deliciosa*) er en søt frukt som også kalles kinesisk stikkelsbær. Frukten har i flere studier vært undersøkt for mulige helseeffekter (74-76). Det er vist en beskyttende effekt mot oksidativ DNA-skade og økt reparasjon av

---

skadede celler (77). I tillegg er det vist at kiwifrukt kan redusere plasmalipider og plateaggregering hos friske (74).



**Figur 1:** Grønn kiwifrukt (latinsk; *Actinidia Deliciosa*).

Antioksidantinnholdet i over 1000 matvarer er analysert ved Universitet i Oslo, og kiwifrukt er en av dem med høyest antioksidantkapasitet, målt med Ferric Reducing Antioxidant Capacity (FRAP); 1.33 mmol/100g (78). Lutein er et oksykarotenoid som hører til i xanthofyllfamilien og har antioksidantegenskaper (79). Lutein finnes i grønne bladgrønnsaker og finnes i moderate mengder i kiwifrukt. Innholdet av lutein i kiwifrukt er 0.16mg/100g (79).

**Tabell 2:** Luteininnhold i studiefruktene kiwifrukt og eple samt utvalgte matvarer fra OAS (72).

<b>Luteininnhold i utvalgte matvarer</b>	
	<b>Lutein(mg/100g)</b>
Kiwifrukt	0.16
Eple, Gala	0.08
Jordbær	0.01
Brokkoli	2.83
Blomkål	0.18
Tomater	0.13
Druer, mørkeblå	6.60



## 2 Hensikt og problemstilling

I denne studien ønsket man å se på effekten av kiwifrukt på blodtrykk. Det ble designet en randomisert kontrollert studie, hvor daglig inntak av tre kiwifrukt ble sammenlignet med daglig inntak av ett eple.

Masteroppgaven utgjør en del av en større randomisert kontrollert studie ved Avdeling for forebyggende medisin, Seksjon for preventiv kardiologi ved Oslo Universitetssykehus Ullevål. I tillegg til å sammenligne effekten av kiwifrukt og eple på blodtrykk, vil hovedstudien også se på markører for endotelial funksjon, antioksidantkapasitet og genekspressjon. En annen masterstudent vil se på antioksidantkapasitet i plasma og endotelial funksjon som en markør for blodtrykk. Hovedstudien skal etter planen inkludere 120 deltakere, og i denne masteroppgaven inngår de første 39 deltakerne som ble inkludert.

### 2.1 Hensikt

Denne masteroppgaven har som hovedhensikt å undersøke effekten av kiwifrukt på systolisk og diastolisk blodtrykk målt på kontor og målt ambulatorisk. Andre hensikter vil være å se på endring i deltakernes kosthold, fysisk aktivitet og kroppsvekt fra randomisering til etter åtte uker, siden endring i disse variablene kan påvirke blodtrykket.

#### 2.1.1 Blodtrykk målt på kontor og ambulatorisk

Å sammenligne effekten av daglig inntak av tre kiwifrukt, *Actinidia deliciosa*, med effekten av ett eple, Royal Gala, etter åtte uker på systolisk og diastolisk blodtrykk hos personer med systolisk blodtrykk 130-159 mmHg og diastolisk blodtrykk 85-99 mmHg, målt på kontor og ambulatorisk.

### **2.1.2 Kost, fysisk aktivitet og kroppsvekt**

Å sammenligne endring i kost, fysisk aktivitet og kroppsvekt mellom kiwi- og eplegruppen fra randomisering til etter åtte uker hos personer med systolisk blodtrykk 130-159 mmHg og diastolisk blodtrykk 85-99 mmHg.

## **2.2 Problemstilling**

### **2.2.1 Blodtrykk målt på kontor og ambulatorisk**

Er det forskjell i endring i systolisk og diastolisk kontormålt blodtrykk mellom gruppen som inntok tre kiwifruktur daglig og gruppen som inntok ett eple daglig i åtte uker hos personer med systolisk blodtrykk 130-159 mmHg og diastolisk blodtrykk 85-99 mmHg?

Er det forskjell i endring i systolisk og diastolisk ambulatorisk blodtrykk mellom gruppen som inntok tre kiwifruktur daglig og gruppen som inntok ett eple daglig i åtte uker hos personer med systolisk blodtrykk 130-159 mmHg og diastolisk blodtrykk 85-99 mmHg?

### **2.2.2 Kost, fysisk aktivitet og kroppsvekt**

Er det forskjell i endring i kost, fysisk aktivitet og kroppsvekt mellom gruppen som inntok tre kiwifruktur daglig og gruppen som inntok ett eple daglig i åtte uker hos personer med systolisk blodtrykk 130-159 mmHg og diastolisk blodtrykk 85-99 mmHg?

---

## 3 Utvalg og metode

### 3.1 Utvalg

#### 3.1.1 Rekruttering

Deltakerne til studien ble rekruttert via annonser i Aftenposten 24.8.2009 og 4.10.2009 samt plakater i ulike bydeler i Oslo (*Vedlegg 1*). I tillegg ble pasienter henvist fra poliklinikken ved Avdeling for forebyggende medisin, Seksjon for preventiv kardiologi ved Oslo Universitetssykehus Ullevål. Før legeundersøkelse og eventuell inkludering ble det utført telefonintervju for å sjekke om personene oppfylte kriteriene for å delta i studien. Dersom de i telefonintervjuet ikke ble ekskludert, ble time for legeundersøkelse satt opp.

#### 3.1.2 Inklusjonskriterier

- ✓ Alder mellom 35 og 69 år.
- ✓ Systolisk blodtrykk 130-159 mmHg og/eller diastolisk blodtrykk 85-99 mmHg(høyt normalt blodtrykk eller mild hypertensjon).
- ✓ Kroppsmasseindeks (KMI)  $<35 \text{ kg/m}^2$

#### 3.1.3 Eksklusjonskriterier

- ✓ Systolisk blodtrykk  $\geq 160 \text{ mmHg}$  eller  $\leq 129 \text{ mmHg}$  og/eller diastolisk blodtrykk  $\geq 100 \text{ mmHg}$  eller  $\leq 84 \text{ mmHg}$  (normalt blodtrykk eller moderat eller alvorlig hypertensjon).
- ✓ Nåværende medikamentell behandling av hypertensjon, eller behov for blodtrykkssenkende medikament.
- ✓ Vektendring  $> 4 \text{ kg}$  i løpet av de siste 12 ukene (før inkludering).
- ✓ Stor endring i fysisk aktivitet i løpet av de siste 12 ukene (før inkludering).

- ✓ Symptomatisk hjerte- og karsykdom, hjerteinfarkt, angina pectoris, koronar bypassoperasjon, perkutan koronar intervensjon, hjertesvikt, annen alvorlig hjertesykdom.
- ✓ Diabetes type 1 eller medikamentelt behandlet type 2 diabetes.
- ✓ Nedsatt nyrefunksjon
- ✓ Allergi mot kiwifrukt eller eple eller ikke liker fruktene.
- ✓ Kliniske forstyrrelser, inkludert gastrointestinale sykdommer som vanskeliggjør etterlevelse av kostanbefalinger.
- ✓ Tidligere alvorlig eller ustabil, medisinsk eller psykiatrisk sykdom.
- ✓ Tidligere misbruk av alkohol og/eller medikamenter.
- ✓ Deltakelse i utprøving av legemiddel i de siste 30 dager før inkludering.
- ✓ Deltakelse i vektreduksjonsprogram
- ✓ Bruk av medikament (Xenical, Reductil), kosttilskudd eller urter for vektreduksjon i løpet av de siste fire ukene før inkludering.
- ✓ Graviditet, amming eller planlagt graviditet i løpet av de neste 18 månedene.
- ✓ Gjennomgått fedmekirurgi.
- ✓ Ikke villig til å bli randomisert.
- ✓ Bruk av vitaminer, mineraler eller antioksidanttilskudd og ikke ønsker å seponere disse 4 uker før randomisering.
- ✓ Vurdert, skjønnsmessig og individuelt, av klinisk forsker til ikke å være i stand til å følge studiens instruksjoner og prosedyrer.

### 3.1.4 Styrkeberegning

Beregningen av utvalgsstørrelsen i hovedstudien er basert på observasjonene fra OAS, hvor 90 menn deltok. Ut i fra observasjonene i OAS ble forskjellen i endring av blodtrykk satt som klinisk relevant for 7 mmHg og standardavviket til 11 mmHg. I hovedstudien ønsket man å ha en styrke på 90 %, og signifikansnivået ble satt til 5 % tosidig. Utvalgsstørrelsen ble regnet ut fra formelen under, hvor

$\alpha$  (signifikansnivå)= 0.05,  $(1 - \beta)$  (ønsket styrke)= 0.90, SD (standardavvik)= 11 mmHg og  $\Delta$  (klinisk relevant forskjell mellom gruppene)= 7 mmHg.

$$N = 2 \cdot [f(\alpha, \beta)]^2 \cdot (SD/\Delta)^2 = 2 \cdot [(1.96+1.28)]^2 \cdot (11/7)^2 = 52 \text{ personer i hver gruppe}$$

For å ta høyde for frafall ønsket hovedstudien å inkludere totalt 120 deltakere, 60 i hver gruppe.

### 3.1.5 Endelig utvalg

I alt 60 personer ble screenet på Avdeling for forebyggende medisin, Seksjon for preventiv kardiologi ved Oslo Universitetssykehus Ullevål høsten 2009, og av disse oppfylte 39 personer inklusjonskriteriene. Disse ble randomisert; 19 til kiwigruppen og 20 til eplegruppen.

I løpet av studien ble tre deltakere ekskludert; to fra kiwigruppen og én fra eplegruppen. Årsakene til eksklusjon i kiwigruppen var allergisk reaksjon på kiwifrukt hos en deltaker, mens en annen hadde prøver som viste sannsynlig diabetes i tillegg til mulig begynnende demens. I eplegruppen trakk en deltaker seg på grunn av tidspress på jobben og oppstart av annen medisinsk behandling.

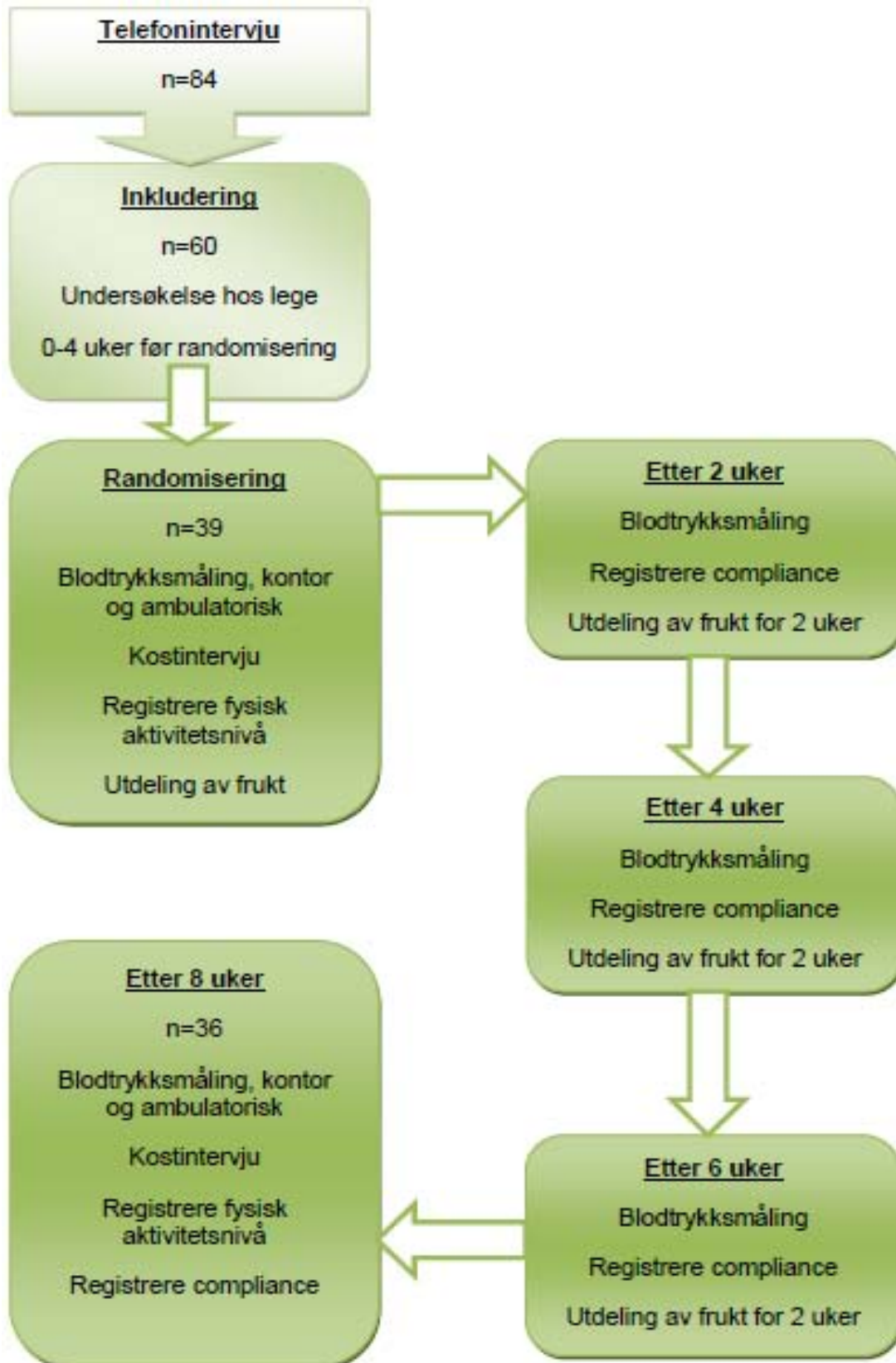
I kiwigruppen fullførte 17 deltakere (89 %), mens i eplegruppen fullførte 19 deltakere (95 %). De to personene som ble ekskludert fra kiwigruppen viste seg å oppfylle eksklusjonskriteriene underveis i studien (allergi/diabetes/demens), mens deltakeren som ikke fullførte i eplegruppen trakk seg frivillig fra studien på grunn av faktorer utenfor studien. For de ekskluderte finnes kun data for inkludering og randomisering.

De er derfor med i inkluderingskarakteristikkene og ved sammenligning av verdier ved randomisering, men ikke i de videre analysene.

### **3.1.6 Tillatelser og informert samtykke**

Studien er godkjent av Regional komité for medisinsk forskningsetikk (REK sør-øst) (*Vedlegg 2*) og personvernombudet ved Oslo Universitetssykehus Ullevål (*Vedlegg 3*), og gjennomføres i henhold til Helsinkideklarasjonen (80).

Deltakerne mottok informasjon, både muntlig og skriftlig (*Vedlegg 4*), for å sikre at de var klar over studiens formål, oppbygning samt mulige fordeler og risikoer ved å delta. Før oppstart i studien signerte deltakerne samtykkeerklæring (*Vedlegg 4*).



*Figur 2: Flytskjema for studien.*

## 3.2 Metode

### 3.2.1 Design

Masteroppgaven er en randomisert kontrollert studie. Studien er registrert i et register for randomiserte studier, Clinical Trials, med registreringsnummer NCT 00948363.

Deltakerne ble randomisert til å spise enten tre kiwifrukt daglig i åtte uker (intervensjon) eller ett eple hver dag i åtte uker (kontroll). Deltakerne ble randomisert blokkvis. For hver ny deltaker som var klar for randomisering ble det åpnet en forhåndsnummerert og forseglet konvolutt som inneholdt informasjon om hvilken gruppe deltakeren ble randomisert til. Studien var delvis blindet, da de som foretok blodtrykksmålingene var blindet for hvilken frukt deltakerne spiste.

Flytskjema for studien er vist i *Figur 2*.

#### **Kiwigruppen**

Deltakerne i intervensjonsgruppen fikk instruksjoner om å spise tre grønne kiwifrukt (latinsk; *Actinidia Deliciosa*) uten skall hver dag i åtte uker. Annen frukt var tillatt. Kosthold og fysisk aktivitetsnivå skulle opprettholdes som normalt for å holde stabil kroppsvekt og unngå samtidig endring i inntak av andre næringsstoffer. Råd ble gitt for å unngå eventuelle mageproblemer.

Intervensjonsfrukten var grønn kiwifrukt av merket Zespri fra New Zealand. En kiwifrukt veide i gjennomsnitt 120 gram og med et rensesvinn på 14 % var spiselig mengde kiwifrukt ca. 100 gram per frukt (81).

#### **Eplegruppen**

Deltakerne i kontrollgruppen skulle spise ett eple av sorten Royal Gala hver dag i åtte uker. Det ble ikke gitt instruksjoner om eplene skulle spises med eller uten skall/kjernehus. Deltakerne i kontrollgruppen fikk i tillegg beskjed om ikke å innta kiwifrukt, i form av frukt eller andre produkter, i studieperioden. Annen frukt var tillatt, men inntaket av epler skulle begrenses til maksimalt ti epler per uke. Også i



kontrollgruppen skulle deltakerne opprettholde kosthold og fysisk aktivitetsnivå som normalt.

Kontrollfrukten var eple av sorten Royal Gala. Et eple veide i gjennomsnitt 170 gram og med et rensesvinn på 10 % var spiselig mengde ca. 150 gram per eple (81).

Siden all frukt kan tenkes å ha antioksidantkapasitet var valget av kontrollfrukt utfordrende. Eple ble valgt som kontrollfrukt fordi det har lavt innhold av lutein. Det ble satt en øvre grense for inntak på ti epler ukentlig, fordi epler inneholder flavonoiden quercetin. En studie av effekten av quercetin på blodtrykk viste at høye doser quercetin hadde en blodtrykkssenkende effekt (82). Med et inntak på ti epler er inntaket av quercetin langt under det nivået som har vist seg å være blodtrykkssenkende.

Innholdet av næringsstoffer for kiwifrukt og eple er vist i **Tabell 3**.

**Tabell 3:** Innhold av utvalgte næringsstoffer i kiwifrukt og eple.

<b>Næringsinnhold i kiwifrukt og eple</b>		
	<b>3 kiwifrukt</b>	<b>1 eple</b>
Mengde, g	300	150
Energi, kcal	171	75
Natrium, mg	12	2
Kalium, mg	870	221
Vitamin C, mg	177	5
Lutein, mg*	0.48	0.13
* Verdier hentet fra (79). Øvrige verdier fra MatPåData 5.0		

### **Gjennomføring av studien**

Deltakerne fikk med seg frukt for de neste to ukene ved randomisering og ved de tre neste visittene. Ved hver fruktutlevering fikk deltakerne med seg frukt for tre dager ekstra, i tilfelle noe av frukten skulle bli dårlig, eller at det måtte endres tidspunkt for neste konsultasjon.

Ved visittene etter to, fire, seks og åtte uker hadde deltakerne med seg tilbake frukt dersom de ikke hadde spist alle. Antall frukt som var spist ble notert, og det ble også notert dersom deltakere i kontrollgruppen hadde spist kiwifrukt.

### **3.2.2 Datainnsamling og målinger**

#### **Kontormålt blodtrykk**

Blodtrykk ble målt med automatisk blodtrykksmåler (Omron M10-IT) på høyre overarm i sittende stilling etter minst fem minutters hvile ved hver visitt. Det ble tatt tre målinger hver gang, og snittet av de to siste målingene ble brukt i videre analyser. Målingen ble utført ved randomisering og etter to, fire, seks og åtte uker. Sykepleieren som utførte blodtrykksmålingene var blindet for hvilken gruppe deltakerne hørte til.

#### **Ambulatorisk blodtrykk**

Ambulatorisk blodtrykk ble målt over 24 timer med en ambulatorisk blodtrykksmåler (Spacelabs Medical® 90217-10) på høyre overarm. Blodtrykksmåleren registrerte blodtrykket hver halvtime mellom 06.00 og 00.00, og hver time mellom 00.00 og 06.00. Sykepleier instruerte deltakerne om målingen, og leste senere av resultatet. Gjennomsnittlig blodtrykk ble beregnet for døgnet. Denne målingen ble gjort ved randomisering og gjentatt ved slutten av studien.

Differansen i kontormålt blodtrykk og ambulatorisk blodtrykk mellom siste visitt (etter åtte uker) og ved randomisering er brukt som mål på endring i blodtrykket i løpet av studieperioden.

#### **Kostintervju**

Kostintervjuet ble utført ved hjelp av et validert matvarefrekvensskjema (83). Matvarefrekvensskjemaet hadde spørsmål om inntak og frekvens av 174 ulike matvarer (*Vedlegg 5*). For å registrere mengde av de ulike matvarene ble det brukt bilder av ulike porsjonsstørrelser og husholdsmål.

---

Skjemaet ble brukt som verktøy for et semistrukturert intervju. Kostintervjuet hadde en varighet på 90-120 minutter, og ble utført ved randomisering og ved studiens slutt. Kostintervjuet ble begge gangene utført for de åtte foregående ukene. Kostintervjuet ble deretter plottet manuelt i MatPåData versjon 5.0 ([www.matportalen.no](http://www.matportalen.no)).

### **Fysisk aktivitetsskjema, IPAQ**

International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) er et validert spørreskjema utviklet for å lage estimat for nivå av fysisk aktivitet (84). IPAQ finnes i to versjoner og det var kortversjonen som ble benyttet i denne studien (*Vedlegg 6*). Skjemaet ble fylt ut av deltakerne ved randomisering og ved studiens slutt, begge gangene for de syv foregående dagene. Deltakerne fikk instruksjoner om utfylling av skjemaet, og fylte det deretter ut på egenhånd. Ut fra svarene deltakerne gav i spørreskjemaet ble deres fysiske aktivitetsnivå regnet ut i MET (Metabolic Equivalent of Task)-minutter/uke i henhold til IPAQs scoringsveiledning (*Vedlegg 7*) (84).

### **Antropometriske målinger**

Kroppsvekt ble målt digitalt ved alle visittene, med samme vekt hver gang. Vekten ble målt i kilo med en desimals nøyaktighet. Deltakerne ble veid uten sko og med lette klær. Høyden ble målt i meter med en høydemåler med to desimalers nøyaktighet. Deretter ble KMI regnet ut.

## **3.2.3 Statistikk og databearbeiding**

### **Statistikk**

Datamaterialet i studien ble analysert i PAWS 18.0.

Alle data ble testet for normalfordeling. Beskrivende statistikk er angitt med gjennomsnitt  $\pm$  standardavvik (SD) for normalfordelte data, og med median (25-, 75-persentil) for ikke-normalfordelte data.

Statistisk signifikansnivå er satt til 5 %.

For fordelinger som utviste tilnærming til normalfordeling ble det utført parametriske tester (Paired Samples t-test, Independent Samples t-test). For endringer i og mellom gruppene er det angitt gjennomsnitt (95 % -konfidensintervall (KI)) for normalfordelte data.

For fordelinger som ikke utviste normalfordeling blir det utført ikke-parametriske tester (Wilcoxon Signed Ranks test, Mann-Whitney U-test). Det er angitt median (25-, 75-persentil) for endring i gruppene hvor det ikke er normalfordelte data.

For kategoriske data er det utført Chi- Square test.

For endring mellom gruppene er endring i eplegruppen trukket fra endringen i kiwigruppen. Negativ verdi betyr reduksjon i kiwigruppen sammenlignet med eplegruppen.

### **Mat På Data 5.0**

Ut i fra de plottede kostintervjuene ble det regnet ut et dagsgjennomsnitt for inntak av energi, makro- og mikronæringsstoffer i MatPåData versjon 5.0 (85).

### **EpiInfo 3.3.2**

De innsamlede dataene ble lagret i forskningsdatabasen til Oslo Universitetssykehus i programmet EpiInfo, versjon 3.3.2.

### **Excel/Word versjon 2007**

Excel og Word ble brukt til å lage tabeller, figurer og grafiske fremstillinger.

### 3.3 Studentens arbeidsoppgaver og ansvar

To masterstudenter fra Universitetet i Oslo gjennomførte store deler av det praktiske arbeidet i studien i perioden fra medio august 2009 og frem til medio januar 2010.

Studentenes arbeidsoppgaver og ansvar er listet under.

- ✓ Foretok telefonintervju av deltakere som meldte seg til studien
- ✓ Satt opp timeavtaler
- ✓ Randomiserte deltakerne
- ✓ Ga deltakerne informasjon om studien etter randomisering
- ✓ Gjennomførte og bearbeidet kostintervju ved start og slutt av studien
- ✓ Oppfølging av deltakerne og rådgivning ved problemer med fruktinntak
- ✓ Registrerte mengde frukt som var spist ved hver visitt
- ✓ Bestilte, kjøpte inn og administrerte frukten til deltakerne
- ✓ Førte regnskap for studien
- ✓ Plottet innsamlede data fra studien i forskningsdatabasen på EpiInfo 3.3.2

## 4 Resultater

I resultatdelen vil utvalget presenteres først. Deretter presenteres funnene for blodtrykk før resultatene for i kosthold, fysisk aktivitet og kroppsvekt følger.

### 4.1 Utvalg

**Tabell 4** viser karakteristikker for deltakerne ved inkludering i studien. Det var ingen signifikant forskjell mellom gruppene i systolisk og diastolisk kontormålt blodtrykk, KMI eller alder ved inkludering i studien (alle  $p > 0.10$ ). I kiwigruppen varierte KMI fra 20.8 til 33.4 kg/m<sup>2</sup>, mens KMI i eplegruppen varierte fra 20.0 til 33.0 kg/m<sup>2</sup>. Andelen kvinner er ikke signifikant forskjellig mellom gruppene,  $p = 0.89$ .

**Tabell 4:** Karakteristikk av deltakerne ved inkludering i studien. Blodtrykksverdiene er kontormålt blodtrykk.

Karakteristikker ved inkludering		
	Kiwigruppen	Eplegruppen
Antall, n (menn/kvinner)	19(8/11)	20(8/12)
	Gj.snitt±std.avvik	Gj.snitt±std.avvik
Systolisk blodtrykk, mmHg	139±8	134±9
Diastolisk blodtrykk, mmHg	91±5	91±4
Kropps masseindeks, kg/m <sup>2</sup>	26.0±3.2	26.2±3.5
Alder, år	55.6±7.3	53.4±8.6

I kiwigruppen fullførte 17 deltakere (89 %), mens i eplegruppen fullførte 19 deltakere (95 %) studien. De tre ekskluderte har bare målinger ved inkludering og ved randomisering. Derfor er de med i inkluderingskarakteristikkene og ved sammenligning av verdier ved randomisering, men ikke i de videre analysene.

Av de 36 deltakerne som fullførte studien inntok 35 minst 90 % av foreskrevet fruktmenge. En person inntok 88 % av foreskrevet inntak. Det er ikke signifikant forskjell mellom gruppene i etterlevelse ( $p = 0.86$ ). I kiwigruppen inntok deltakerne gjennomsnittlig 5 ekstra kiwifrukt i løpet av studien i tillegg til foreskrevet mengde.

Ingen i eplegruppen spiste mer enn 10 epler per uke, og gjennomsnittlig inntok deltakerne 3 epler mer enn foreskrevet i løpet av studien. Tre personer i eplegruppen inntok 1 kiwifrukt hver.

## 4.2 Endring i blodtrykk

### Endring i blodtrykk fra randomisering til etter åtte uker

**Tabell 5:** Endringer i kontormålt og ambulatorisk blodtrykk fra randomisering til etter åtte uker i og mellom gruppene. Negativ verdi for endring mellom gruppene betyr reduksjon i kiwigruppen sammenlignet med eplegruppen.

Endring i blodtrykk						
	Kiwigruppen		Eplegruppen		Endring mellom gruppene	
	p <sup>a</sup>		p <sup>a</sup>		p <sup>b</sup>	
<b>Systolisk kontormålt blodtrykk, mmHg</b>						
Randomisering <sup>c</sup>	130±15	-	127±12	-	-	-
Etter 8 uker <sup>c</sup>	126±19	-	130±13	-	-	-
Endring <sup>d</sup>	-4 (-10, 3)	0.27	3 (-2, 6)	0.21	-6 (-13, 1)	0.10
<b>Diastolisk kontormålt blodtrykk, mmHg</b>						
Randomisering <sup>c</sup>	85±9	-	85±6	-	-	-
Etter 8 uker <sup>c</sup>	80±10	-	86±7	-	-	-
Endring <sup>d</sup>	-5 (-9, -1)	0.014 *	1 (-2, 3)	0.60	-6 (-10, -1)	0.013 *
<b>Systolisk ambulatorisk blodtrykk, mmHg</b>						
Randomisering <sup>c</sup>	138±15	-	134±12	-	-	-
Etter 8 uker <sup>c</sup>	134±16	-	137±14	-	-	-
Endring <sup>d</sup>	-4 (-9, 2)	0.15	4 (1, 7)	0.012 *	-8 (-14, -2)	0.010 *
<b>Diastolisk ambulatorisk blodtrykk, mmHg</b>						
Randomisering <sup>c</sup>	85±9	-	82±7	-	-	-
Etter 8 uker <sup>c</sup>	83±10	-	85±7	-	-	-
Endring <sup>d</sup>	-2 (-5, 1)	0.16	3 (0, 5)	0.034 *	-5 (-8, -1)	0.013 *
p <sub>a</sub> : p-verdi for endring fra randomisering til etter 8 uker i kiwi- og eplegr.(Paired samples t-test)						
p <sub>b</sub> : p-verdi for forskjell mellom kiwi- og eplegruppen(Independent samples t-test).						
c: gj.snitt±std.avvik.						
d: gj.snitt(95%-konfidensintervall)						
*p<0.05						

Det var ingen forskjell i endring i systolisk kontormålt blodtrykk mellom kiwi- og eplegruppen i løpet av studien, p=0.10. Innen hver gruppe var det heller ingen endring i systolisk kontormålt blodtrykk.

Endring i diastolisk kontormålt blodtrykk var signifikant forskjellig mellom gruppene; 6 mmHg lavere i kiwigruppen ( $p=0.013$ ; 95 % -KI -10, -1). For diastolisk kontormålt blodtrykk var det signifikant reduksjon på 5 mmHg i kiwigruppen ( $p=0.014$ ; 95 % -KI -9, -1) i løpet av studien, men det var ingen signifikant endring i eplegruppen.

Endring i systolisk ambulatorisk blodtrykk var signifikant forskjellig mellom gruppene; 8 mmHg lavere i kiwigruppen ( $p=0.010$ ; 95 % -KI -14, -2). For systolisk ambulatorisk blodtrykk var det ingen signifikant endring i kiwigruppen, mens det var en signifikant økning på 4 mmHg i eplegruppen ( $p=0.012$ ; 95 % -KI 1, 7).

Endring i diastolisk ambulatorisk blodtrykk var signifikant forskjellig mellom gruppene; 5 mmHg lavere i kiwigruppen ( $p=0.013$ ; 95 % -KI -8, -1). For diastolisk ambulatorisk blodtrykk var det ingen signifikant endring i kiwigruppen, mens det var en signifikant økning i eplegruppen på 3 mmHg ( $p=0.034$ ; 95 % -KI 0, 5).

Det var ingen forskjell mellom gruppene i systolisk eller diastolisk kontormålt blodtrykk ved målingene etter to, fire og seks uker. Gjennomsnittlig endring i systolisk kontormålt blodtrykk er vist i **Figur 3** og for diastolisk i **Figur 4**.

### **Endring i blodtrykk fra inkludering til randomisering**

Ved randomisering hadde 47 % i kiwigruppen og 40 % i eplegruppen normalt blodtrykk (<130/85 mmHg).

Systolisk kontormålt blodtrykk ble signifikant redusert fra inkludering til randomisering med 8 mmHg i kiwigruppen ( $p=0.037$ ; 95 % -KI -15, -1) og med 8 mmHg i eplegruppen ( $p<0.001$ ; 95 % -KI -12, -4).

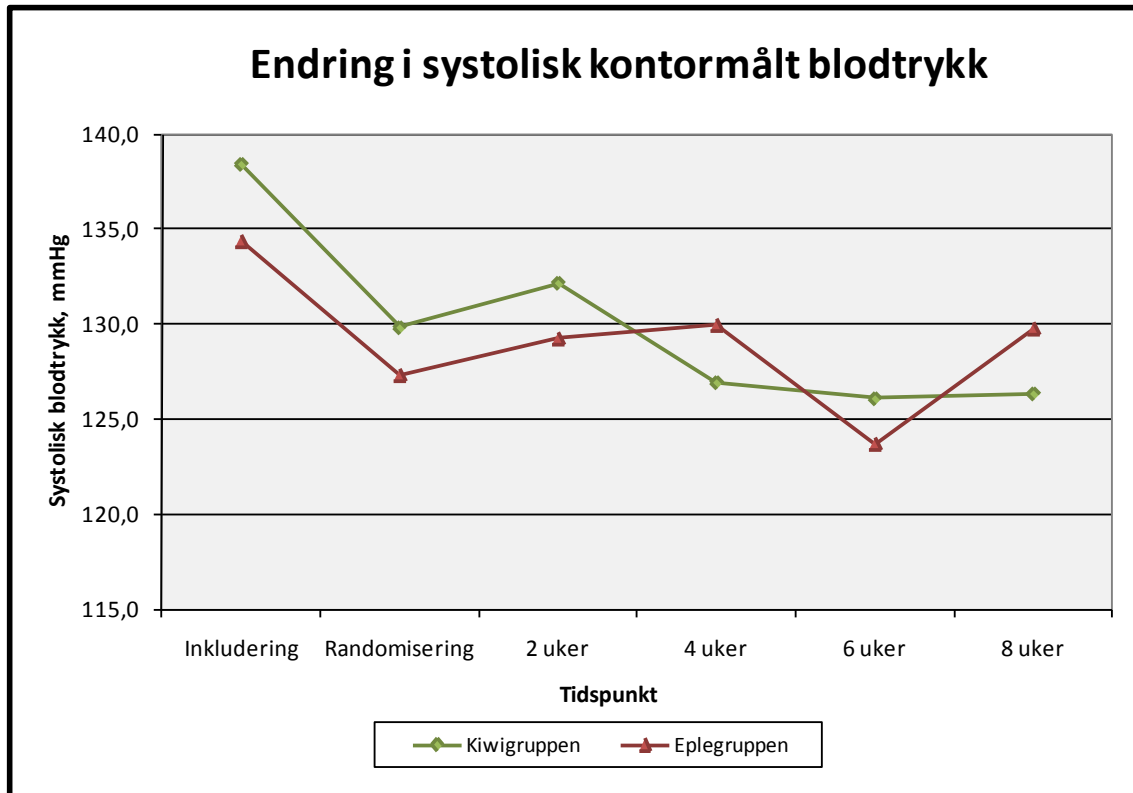
Det var signifikant reduksjon i diastolisk kontormålt blodtrykk fra inkludering til randomisering med 5 mmHg i kiwigruppen ( $p=0.010$ ; 95 % -KI -9, -2) og med 6 mmHg i eplegruppen ( $p<0.001$ ; 95 % -KI -9, -3).

Mellom gruppene var ikke reduksjonen i kontormålt blodtrykk før randomisering signifikant forskjellig; systolisk ( $p=0.71$ ) og diastolisk ( $p=0.88$ ). Det var heller ikke

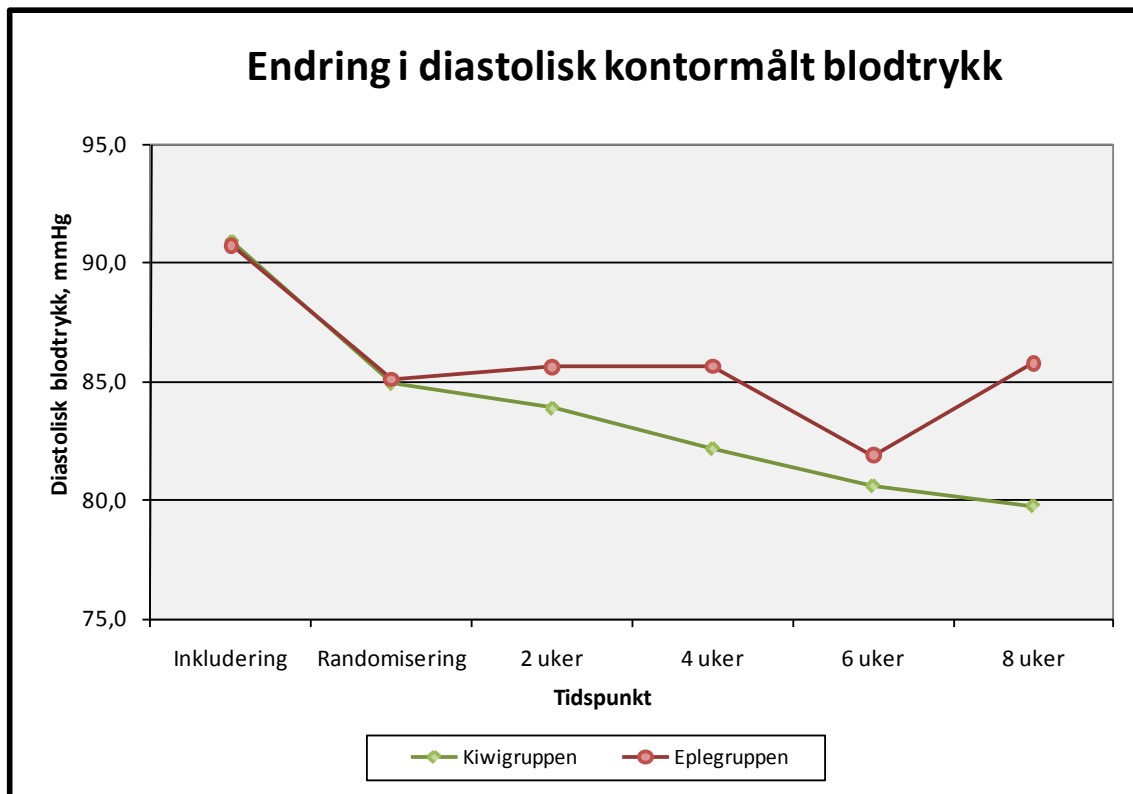


---

signifikant forskjell mellom gruppene for systolisk ( $p=0.58$ ) eller diastolisk ( $p=0.94$ ) kontormålt blodtrykk ved randomisering.



**Figur 3:** Gjennomsnittlig endring i systolisk kontormålt blodtrykk (mmHg) fra inkludering og til åtte uker etter randomisering.



**Figur 4:** Gjennomsnittlig endring i diastolisk kontormålt blodtrykk (mmHg) fra inkludering og til åtte uker etter randomisering.

---

## 4.3 Endring i kost, fysisk aktivitet og kroppsvekt

### 4.3.1 Endring i kost

*Tabell 6* viser kostenntak ved randomisering, etter åtte uker og endringen i og mellom de to gruppene.

Det var signifikant forskjell mellom gruppene for endring i inntaket av vitamin C fra randomisering til etter åtte uker, med 114 mg høyere inntak i kiwigruppen ( $p=0.003$ ; 95 % -KI 43, 186). For vitamin C var det en økning i kiwigruppen på 93 mg ( $p=0.007$ ; 25- og 75-persentil 50, 146).

For kiwigruppen var det i tillegg en signifikant reduksjon i inntak av energi på 465 kcal ( $p=0.028$ ; 25-, 75-persentil -601, -3) og i natrium på 386 mg ( $p=0.039$ ; 25-, 75-persentil -1180,-175). Endringen i natrium var ikke signifikant i kiwigruppen etter justering for energi.

**Tabell 6:** Endring i kost fra randomisering til etter åtte uker i og mellom gruppene. Positiv verdi for endring mellom gruppene betyr økning i kiwigruppen sammenlignet med eplegruppen.

Endring i kost						
	Kiwigruppen median (25-persentil, 75-persentil)	$p_a$	Eplegruppen median (25-persentil, 75-persentil)	$p_a$	Endring mellom gruppene gj.snitt (95%-konfidens- intervall)	$p_b$
<b>Energiinntak, kcal</b>						
Randomisering	2618 (2158, 3326)	-	2480 (2042, 3132)	-		-
Etter 8 uker	2324 (2166, 2602)	-	2090 (1639, 3152)	-		-
Endring	-465 (-601, -3)	0.028 *	-149 (-365, 18)	0.06	-210 (-644, 225)	0.33
<b>E% Fett, %</b>						
Randomisering	36 (31, 41)	-	33(31, 38)	-		-
Etter 8 uker	38 (33, 39)	-	34(32, 37)	-		-
Endring	0 (4, -4)	0.98	-1(-3, 4)	0.63	-1 (-5, 4)	0.81
<b>E% Karbohydrat, %</b>						
Randomisering	44 (41, 48)	-	45 (42, 51)	-		-
Etter 8 uker	45 (42, 48)	-	48 (44, 51)	-		-
Endring	1 (-2, 4)	0.83	3 (-3, 6)	0.28	-1 (-5, 3)	0.60
<b>E% Protein, %</b>						
Randomisering	16 (15, 18)	-	16 (14, 16)	-		-
Etter 8 uker	15 (14, 16)	-	15 (13, 18)	-		-
Endring	-1 (-2, 0)	0.09	-1 (-2, 3)	0.75	-1 (-2, 1)	0.45
<b>Alkohol, g</b>						
Randomisering	7 (5, 15)	-	7 (3, 16)	-		-
Etter 8 uker	8 (3, 18)	-	4 (2, 15)	-		-
Endring	1 (0, 3)	0.29	0 (-6, 2)	0.31	8 (-4, 19)	0.20
<b>Fiber, g</b>						
Randomisering	33 (28, 46)	-	30 (25, 39)	-		-
Etter 8 uker	34 (28, 46)	-	24 (22, 32)	-		-
Endring	0 (-15, 7)	0.65	-2 (-10, 7)	0.49	-2 (-13, 8)	0.66
<b>Vitamin C, mg</b>						
Randomisering	156 (120, 258)	-	151 (105, 213)	-		-
Etter 8 uker	284 (209, 304)	-	137 (87, 190)	-		-
Endring	93 (50, 146)	0.007 *	1 (-48, 26)	0.69	114 (43, 186)	0.003 *
<b>Natrium, mg</b>						
Randomisering	2780 (2049, 4285)	-	2665 (2085, 3561)	-		-
Etter 8 uker	2336 (2059, 2827)	-	2388 (1680, 3479)	-		-
Endring	-386 (-1180, 175)	0.039 *	-290 (-655, 427)	0.38	-533 (-1192, 125)	0.11
<b>Kalium, mg</b>						
Randomisering	5008 (4427, 5514)	-	4819 (4345, 5664)	-		-
Etter 8 uker	4941 (4338, 5235)	-	3896 (3130, 5475)	-		-
Endring	-146 (-763, 87)	0.29	-250 (-1141, 603)	0.31	-422 (-1862, 1018)	0.56
<b>Kalsium, mg</b>						
Randomisering	878 (694, 1358)	-	890 (662, 1075)	-		-
Etter 8 uker	726 (656, 954)	-	688 (555, 1099)	-		-
Endring	-82 (-404, 113)	0.10	-98 (-299, 32)	0.05	-95 (-333, 144)	0.43

$p_a$  : p-verdi for endring fra randomisering til etter 8 uker i kiwi- og eplegruppen(Wilcoxon Signed Ranks Test).  
 $p_b$  : p-verdi for forskjell i endring mellom kiwi- og eplegruppen(Independent samples t-test).  
 \* $p < 0.05$

### 4.3.2 Endring i fysisk aktivitet

Det var ingen signifikant forskjell i endringen i fysisk aktivitet mellom gruppene, målt i MET-minutter/uke ( $p=0.37$ ). Det var heller ingen signifikant endring i kiwigruppen ( $p=0.12$ ) eller eplegruppen ( $p=0.69$ ) fra randomisering til etter åtte uker. Tallene er vist i **Tabell 7**.

**Tabell 7:** Endring i fysisk aktivitet fra randomisering til etter åtte uker i og mellom gruppene.

Endring i fysisk aktivitet					
	Kiwigruppen		Eplegruppen		Endring mellom gruppene
	median (25-, 75-persentil)	$p_a$	median (25-, 75-persentil)	$p_a$	$p_b$
<b>Fysisk aktivitet , MET-minutter/uke</b>					
Randomisering	2388(1530, 6065)		994(711, 1746)		-
Etter 8 uker	1225(693, 2646)		992(678, 1899)		-
Endring	-468(-1092, 193)	0.12	80(-1107, 480)	0.69	0.37
$p_a$ : p-verdi for endring fra randomisering til etter åtte uker i kiwi- og eplegruppen(Wilcoxon Signed Rank-test).					
$p_b$ : p-verdi for forskjell mellom kiwi- og eplegruppen(Mann-Whitney U test).					

### 4.3.3 Endring i kroppsvekt

Det var ingen signifikant forskjell mellom gruppene i endring i kroppsvekt i løpet av studien ( $p=0.14$ ). Det var ingen signifikant endring i kroppsvekt i kiwigruppen ( $p=0.15$ ) eller i eplegruppen ( $p=0.52$ ) fra randomisering til etter åtte uker. Tallene er vist i **Tabell 8**.

**Tabell 8:** Endring i kroppsvekt fra randomisering til etter åtte uker i og mellom gruppene. Negativ verdi for endring mellom gruppene betyr reduksjon i kiwigruppen sammenlignet med eplegruppen.

Endring i kroppsvekt						
	Kiwigruppen		Eplegruppen		Endring mellom gruppene	
	$p_a$		$p_a$		$p_b$	
<b>Kroppsvekt, kg</b>						
Randomisering <sup>c</sup>	76.5±12.6		80.6±15.5		-	
Etter 8 uker <sup>c</sup>	76.1±13.1		80.8±15.6		-	
Endring <sup>d</sup>	-0.5(-1.1, 0.2)	0.15	0.2(-0.5, 0.9)	0.52	-0.7(-1.6, 0.2)	0.14
$p_a$ : p-verdi for endring fra randomisering til etter 8 uker i kiwi- og eplegr. (Paired Sample t-test).						
$p_b$ : p-verdi for forskjell mellom kiwi- og eplegruppen (Independent Samples t-test).						
c: gj. snitt±standardavvik						
d: gjennomsnitt(95 %-konfidensintervall)						

## 5 Diskusjon

### 5.1 Diskusjon av utvalg og metode

#### 5.1.1 Utvalg og generaliserbarhet

Utvalget bestod av friske kvinner og menn i alderen 35 til 69 år med mild hypertensjon og høyt normalt blodtrykk. De var ikke under behandling med blodtrykksmedisiner. De hadde  $KMI < 35 \text{ kg/m}^2$  og hadde ikke hatt store endringer i kroppsvekt eller fysisk aktivitet i perioden før studien. I tillegg var de motivert til å gjøre endringer for å redusere sine blodtrykksverdier. I løpet av studien var det lite frafall. Undersøkelse og risikokartlegging for hjerte- og karsykdom var for mange av deltakerne et sterkt insentiv for å delta i studien, i tillegg til ønsket om å bedre sine blodtrykksverdier.

Resultatene fra studien kan kun generaliseres til den populasjonen som utvalget er representativt for. Det betyr at vi ikke kan generalisere resultatene til personer som er  $<35$  år eller  $>69$  år, eller som har blodtrykk i andre blodtrykkskategorier enn det utvalget i denne studien hadde. Resultatene kan heller ikke overføres til personer som har sykdom,  $KMI > 35 \text{ kg/m}^2$  eller er medikamentelt behandlet for sitt blodtrykk.

I forhold til generaliserbarhet bør det også vurderes om det er sannsynlig at personer i populasjonen vi ønsker å generalisere funnene til, vil innta tre kiwifrukt daglig over lengre tid. Motivasjon er grunnleggende for å implementere nye vaner. I studier som denne er det vanlig å få deltagere som er mer motivert enn det som er representativt for populasjonen.

#### 5.1.2 Utvalgsstørrelse og styrkeberegning

I hovedstudien ønsket man å ha med 120 personer, 60 i hver gruppe, for å ha en statistisk styrke på 90 % og med rom for frafall på rundt 10 %. På grunn av masteroppgavens tids- og økonomiske rammer ble det endelige utvalget for masteroppgaven mindre enn ønsket for hovedstudien. Ved å bruke formelen for beregning av utvalgsstørrelse vist under 3.1.4 Styrkeberegning, og nomogram i

Altman (s.456) kan styrken for utvalget regnes ut (86). Beregningene viser at studien hadde en styrke på 47 %.

Det betyr at det var 47 % sannsynlighet for å oppdage en forskjell som signifikant dersom den var tilstede. Faren for å trekke konklusjonen at det er ingen forskjell mellom gruppene dersom det faktisk er en forskjell (type 2-feil) er derfor stor. Jo mindre forskjell mellom gruppene man ønsker å avdekke, jo flere deltakere må inkluderes i studien. Det er imidlertid verre med type-1 feil, hvor man feilaktig konkluderer med at det er forskjell mellom gruppene når det ikke er det. Dette kan også ha skjedd i denne studien, men er lite sannsynlig da studien bekrefter funnene fra OAS. Ved å sette signifikansnivået til 5 % tillater man at det er 5 % sannsynlighet for at man begår en type 1-feil (87).

Det endelige utvalget på 36 personer i denne studien var for lite til å kunne forvente normalitet. Parametriske tester har større evne enn ikke-parametriske tester til å oppdage en reell forskjell mellom gruppene som signifikant. Derfor ble det likevel valgt å utføre parametriske tester når fordelingen av data viste tilnærming til normalitet i histogrammer og normalitetsplott (88). For variabler hvor det ikke var tilnærming til normalfordeling, ble det utført ikke-parametriske tester. Ikke-parametriske er mindre følsomme for ekstreme verdier(86).

Forskjellen mellom gruppene skal være av en størrelse som har klinisk relevans når man beregner styrke for en studie, og ved å bruke OAS som en pilotstudie hadde vi gode estimater for klinisk relevant forskjell mellom gruppene og for standardavviket blant observasjonene (71;86;87).

I vår studie har vi ikke stort nok utvalg til å kunne dele opp og se på normotensive og personer med mild hypertensjon for å se om det er ulik effekt av intervensjonen i disse blodtrykkskategoriene. Flere studier har vist effekt av kostintervensjoner på systolisk og diastolisk blodtrykk både hos normotensive og hypertensive, og at effekten er størst hos hypertensive (35;66;69). Det viste seg at nesten halvparten av deltakerne hadde normalt blodtrykk ved randomisering. Dette kan, i tillegg til lite utvalg og liten styrke,



---

være en av årsakene til at vi ikke så effekt på systolisk kontormålt blodtrykk slik som de gjorde i OAS (71).

### **5.1.3 Studiedesign**

Randomiserte kontrollerte intervensjonsstudier er regnet som forskningens gullstandard. Med randomiseringen ønsker man å oppnå at gruppene blir like i alle andre aspekter enn selve behandlingen de får (87).

I denne studien er eple brukt som kontroll for kiwifrukt. Overfor deltakerne ble studien presentert som en studie som sammenligner effekten av de to fruktene, og deltakerne hadde derfor ikke grunn til å forvente bedre effekt av den ene frukten fremfor den andre.

#### **Valg av frukt**

Resultatene fra OAS pekte mot at kiwifruktens innhold av lutein kan være en mulig årsak til blodtrykksreduksjonen (71;72). Eple ble valgt som kontrollbehandling fordi den inneholder lite lutein (79). Inntak av ett eple tilsvarer et luteininntak som utgjør 27 % av luteininntaket fra tre kiwifrukt. Antioksidantkapasiteten i ett eple utgjør 9 % av antioksidantkapasiteten i tre kiwifrukt. Eplets antioksidantkapasitet og luteininnhold ville kunne ha maskert effekten av kiwifrukt, dersom lutein eller antioksidantkapasiteten er involvert i blodtrykkssenkningen.

Eple inneholder flavonoiden quercetin som har vært undersøkt for sin blodtrykkssenkende effekt (55). En studie på effekten av quercetin blant personer med prehypertensjon og hypertensjon viste at blodtrykket ble redusert med 7 mmHg systolisk og 5 mmHg diastolisk hos personer med hypertensjon, mens det ikke var effekt på blodtrykket hos personer med prehypertensjon (82). Deltakerne fikk i denne studien et daglig quercetintilskudd på 730 mg. En studie har vist at innholdet av quercetin i epler varierte fra 21-72 mg/kg (89). Quercetininntaket som virket blodtrykkssenkende tilsvarer derfor et daglig inntak på mellom 10 og 35 kg epler, avhengig av sort (82). Siden øvre grense for inntak av epler ble satt til ti epler ukentlig (tilsvarer 1.5 kg epler ukentlig) kan vi derfor se bort fra den blodtrykkssenkende

effekten av quercetin i vår studie. Dersom eple likevel skulle virke blodtrykkssenkende, via quercetin eller andre komponenter, ville det kunne ha maskert effekten av kiwifrukt.

Det kan diskuteres om antall frukt kan ha påvirket resultatet, siden kiwigruppen fikk tre frukter daglig og eplegruppen fikk én frukt daglig. Det er lite trolig at antallet frukt har påvirket blodtrykket. I utgangspunktet var mengde frukt beregnet ut fra at det daglige tilskuddet av frukt skulle være ekvivalent i kalorier, for å unngå vektforskjeller mellom gruppene. Det viste seg at vekten på frukten som ble brukt i beregningene avvek fra den frukten som ble bestilt inn og utlevert i studien. Gruppene har derfor fått ulikt energitilskudd, men når det sees på endringer av kroppsvekt er det ikke signifikant forskjell mellom gruppene.

### **Etterlevelse**

Tre personer i eplegruppen inntok 1 kiwifrukt ekstra i løpet av studien, men det er ubetydelig mengde i forhold til kiwigruppens inntak. Ingen i eplegruppen inntok mer enn ti epler per uke, og inntaket av quercetin fra eple er derfor langt under det som har vist seg å ha blodtrykkssenkende effekt (82).

Selvrapportert inntak av frukt viste god etterlevelse. Siden inntaket av frukt var selvrapportert er det mulig at det faktiske inntaket er annerledes enn det som er registrert, men utdeling av gratis frukt antas å kunne ha økt etterlevelsen.

Ingen i eplegruppen rapporterte om problemer med epleinntaket. Flere av deltakerne i kiwigruppen rapporterte om problemer med løs mage, og studier har vist at kiwifrukt påvirker fordøyelsen (76;90). De fikk individuelle råd i forhold til dette. Rådene som ble gitt handlet om å innta kiwifrukten sammen med annen mat, ikke spise kiwifrukt på tom mage og å fordele inntaket utover dagen. Etter å ha fulgt rådene rapporterte deltakerne om bedring og at ”bivirkningene” av kiwifrukt var på et akseptabelt nivå. Siden studier har vist at absorpsjonen av lutein kan hemmes av andre karotenoider i kosten kan det tenkes at rådene kan ha påvirket biotilgjengeligheten av lutein (73).

## 5.1.4 Metode

### Blodtrykk

Blodtrykk varierer i løpet av døgnet og påvirkes av mange faktorer, og det kan være vanskelig å få gode mål på blodtrykk. Blodtrykksmålingene på kontor ble derfor utført med en kalibrert automatisk måler av sykepleier blindet for hvilken gruppe deltakerne hørte til. Målingene ble tatt etter minst fem minutters hvile og det ble regnet et snitt av de to siste av tre målingene. Disse standardiseringene ble gjort for å minimere feilkilder. Også de ambulatoriske blodtrykksmålerne var kalibrert.

I selve målesituasjonen er resultatet sårbart for stress, og kontorhypertensjon kan forekomme. En studie viser at omtrent 30 % kan ha kontorhypertensjon (91). Det er derfor fare for at det inkluderes personer med normalt blodtrykk i studie, siden kontorhypertensjon vil være størst første måling. På den andre siden kan argumenteres med at personer med kontorhypertensjon har økt risiko for hypertensjon og slag, og at dersom inklusjonskriteriene oppfylles ved inkludering bør deltakerne bli med i studien selv om de har lavere blodtrykk enn inklusjonskriteriene ved tidspunkt for randomisering (92).

Det er en styrke at det også er målt ambulatorisk blodtrykk. I ambulatoriske målinger er kontorhypertensjon eliminert og man får et bilde av døgnvariasjonen basert på flere målinger (4). En svakhet ved ambulatoriske målinger av blodtrykket kan at døgnet som er valgt for målingene ikke er representativt for deltakernes liv.

### Kostintervju

En av styrkene til matvarefrekvensskjemaer er at det kan registrere det generelle langtidsinntaket samtidig som det kan fange opp matvarer som er mindre hyppig brukt (93). Metoden egner seg bedre for å se på inntak i grupper enn for enkeltpersoner (93). Matvarefrekvensskjemaet som ble brukt i kostregistreringen er validert for en periode på tre måneder og blant personer med fedme (83).

Ved alle målinger av kosthold vil det kunne forekomme skjevheter (94;95). En av utfordringene ved bruk av matvarefrekvensskjema er mangelfull hukommelse av foregående inntak. Dette gjelder type, hyppighet og mengde av matvarer. Også ved estimering av porsjonsstørrelsen kan det forekomme feil. Rapportering av matinntak i kostintervjuet kan ha avveket fra det faktiske kostholdet fordi deltakerne unnlot å rapportere eller unngikk spesielle matvarer. En konsekvens av dette er underestimering av inntaket, og studier viser at det er underrapportering ved alle former for kostregistreringer (83;95;96). Det er ikke beregnet energibehov og grad av underrapportering siden kostholdsdata i denne studien er registrert for å se eventuelle forskjeller mellom gruppene og ikke vurdere inntaket av næringsstoffer.

Opplevelsen av kostintervjuet som omfattende og krevende kan også ha ført til underrapportering. Kostintervju er imidlertid mindre tidkrevende enn prospektive målinger, og øker sannsynligheten for større deltakelse og mer representativt utvalg (87).

Bearbeiding av kostintervjuene foregikk manuelt. Ferdige retter i MatPåData 5.0 er brukt, og når ikke tilsvarende retter var tilgjengelig i programmet ble det beregnet ut fra opplysningene i kostintervjuet og skjønn. Samme person utførte begge kostintervjuene på samme deltaker. I all plotting og behandling av data kan det oppstå feil, som tastefeil og feiltolking av intervju. To personer foretok og bearbeidet kostintervjuene. Tett samarbeid og erfaringsutveksling mellom disse skal ha sikret mest mulig lik fremgangsmåte i utførelsen og bearbeiding av kostintervjuet.

MatPåData 5.0 hadde ikke verdier for lutein, men en annen masteroppgave fra samme studie vil se på forholdet mellom plasmanivåene av lutein og blodtrykk.

### **Fysisk aktivitet**

IPAQ-målingene ble begge gangene utført for de syv foregående dagene. Fysisk aktivitet er derfor registrert for uken før oppstart av studien, og for siste uken i studien. Det ble ikke foretatt målinger underveis i studien, og det kan være endringer i fysisk

aktivitet underveis i studien som vi ikke har fanget opp ved kun å ha disse to målepunktene.

IPAQ er en retrospektiv selvregistrering av aktivitet. Det kan være feilkilder ved målingen knyttet til hukommelse av fysisk aktivitet, og vurdering av kategori for aktiviteten. Dette kan føre til både over- og underrapportering. En valideringsstudie av 7-dagers kortformen av IPAQ blant voksne i Sverige viste at total selvrapportert fysisk aktivitet var signifikant korrelert med gjennomsnittlig aktivitetsintensitet målt med akselerometer (97). Studien viste i tillegg at IPAQ overestimerte selvrapportert tid brukt på fysisk aktivitet. I masteroppgaven er imidlertid IPAQ ment brukt som et verktøy for å se om fysisk aktivitet endret seg på gruppenivå i løpet av studieperioden, og det er vist at IPAQ egner seg godt til å monitorere fysisk aktivitet på gruppenivå (98). Det er rimelig å anta at eventuell overrapportering vil være like stor ved begge målinger, og IPAQ-skjemaet oppfyller derfor det formålet den var tiltenkt i denne studien.

### **Måling av kroppsvekt**

Samme vekt ble brukt ved alle målingene for å unngå målefeil.

## 5.2 Diskusjon av resultater

I diskusjonen av resultater vil funnene for blodtrykk diskuteres først, før bakgrunnsvariablene kosthold, fysisk aktivitet og kroppsvekt diskuteres.

### 5.2.1 Endring i blodtrykk

Hovedfunnene i denne studien var at kiwigruppen hadde signifikant reduksjon i diastolisk kontormålt blodtrykk, diastolisk og systolisk ambulatorisk blodtrykk etter åtte uker sammenlignet med eplegruppen. For diastolisk kontormålt blodtrykk skyldtes forskjellen en signifikant reduksjon i kiwigruppen, mens det for systolisk og diastolisk ambulatorisk blodtrykk skyldtes en signifikant økning i eplegruppen.

Dette er i tråd med OAS hvor man fant 6 mmHg lavere diastolisk og 7 mmHg lavere systolisk kontormålt blodtrykk i gruppen som spiste tre kiwifrukt daglig sammenlignet med kontrollgruppen (71). Selv om vi i denne studien har liten styrke, har vi styrket hypotesen om at kiwifrukt kan senke blodtrykket. Vi har ikke kartlagt hvilken mekanisme kiwifrukt virker via. Men ved å velge en kontrollfrukt som skiller seg fra kiwifrukt både i innhold av lutein og i antioksidantkapasitet, er teorien om at virkningsmekanismen er relatert til oksidativt stress støttet.

Det er kun OAS som har sett på inntak av kiwifrukt og blodtrykk, og derfor diskuteres størrelsen på funnene opp mot andre intervensjoner for å redusere blodtrykket.

I en åtte uker lang finsk intervensjonsstudie som så på inntak av bær og blodtrykk, fant man at systolisk blodtrykk ble redusert med 2 mmHg etter inntak av 200 gram bær daglig i åtte uker (53). Lengden og størrelsen på intervensjonen i den finske studien kan sammenlignes med intervensjonen med tre kiwifrukt daglig. Effekten av kiwifrukt på blodtrykk var større enn effekten av bær.

DASH-kostholdet er den mest effektive kostintervensjonen for å redusere blodtrykk som er vist i studier, og reduserte blodtrykket hos personer med mild hypertensjon med 11 mmHg systolisk og 6 mmHg diastolisk systolisk (69). For normotensive var endringen i systolisk og diastolisk blodtrykk henholdsvis 4 mmHg og 2 mmHg (69).

---

Omlagging til DASH-kostholdet vil for mange kreve store endringer, mens intervensjonen med tre kiwi daglig er mindre krevende. Likevel er effekten av kiwifrukt i vår studie i størrelsesorden et sted mellom effekten av DASH hos hypertensive og normotensive.

I en metaanalyse av vektreduksjonsintervensjoner ble det vist at en vektreduksjon på 5 kg reduserte blodtrykket med 4 mmHg systolisk og 3 mmHg diastolisk (63).

PREMIER-studien så på effekten av flere livsstilsendringer samtidig (66). Blant deltakere som fikk instruksjoner om etablerte hypertensjonsråd (vektreduksjon, saltreduksjon, økt fysisk aktivitet og alkoholmoderasjon) i tillegg til DASH-kostholdet ble blodtrykket redusert med 11 mmHg systolisk og 6 mmHg diastolisk. Effekten var størst blant deltakerne med hypertensjon, med en reduksjon på 14 mmHg systolisk og 7 mmHg diastolisk. Effekten av kiwifrukt på blodtrykk er uavhengig av vektreduksjon, siden vi ikke fant endring i kroppsvekt. Effekten av kiwifrukt på blodtrykket er større enn ved en vektreduksjon på 5 kg, men mindre enn effekten av etablerte hypertensjonsråd sammen med DASH-kostholdet (63;66). Intervensjonen med tre kiwifrukt daglig er mindre krevende enn vektreduksjon og livsstilsendringene i PREMIER-studien.

For systolisk og diastolisk ambulatorisk blodtrykk skyldtes forskjellen mellom gruppene en signifikant økning i eplegruppen fra randomisering til etter åtte uker. Blodtrykk kan variere med årstidene, og en studie fra Storbritannia viste at blodtrykket hos personer med mild hypertensjon var lavest i juli og høyest i desember (99). Oppstart for vår studie var i september og den ble avsluttet i desember. Det kan bidra til å forklare hvorfor forskjellen mellom gruppene skyldes økt blodtrykk i eplegruppen. Inntaket av kiwifrukt ser derfor ut til å ha forhindret den forventede økningen av blodtrykk. Flere forklaringer på sesongvariasjonen i blodtrykk har vært foreslått, blant annet vasokonstriksjon som følge av lavere temperaturer og redusert fysisk aktivitetsnivå vinterstid. Vi fant ingen forskjell mellom gruppene for endring av fysisk aktivitet i løpet av studieperioden, men svakheter ved metoden kan gjøre at det likevel er forskjeller som vi ikke har fanget opp. Sesongvariasjonen i temperatur har begge gruppene vært likt eksponert for siden alle deltakerne kom fra Osloområdet. Det

interessante er likevel forskjellen mellom gruppene, som viste signifikant lavere systolisk og diastolisk ambulatorisk blodtrykk etter inntak av kiwifrukt i åtte uker.

En av årsakene til at vi ikke har fått signifikante funn for endring i eller mellom gruppene for systolisk kontormålt blodtrykk kan være at utvalget er lite og studien har liten styrke på 47 %. En årsak til at vi fikk lavere blodtrykkssenkning enn i OAS kan være at kontrollgruppen i vår studie fikk eple som kontrollgruppe, og all frukt kan tenkes å ha antioksidantkapasitet. Eple har imidlertid en FRAP på 0.25 mmol/100g, mens kiwifrukt har en mer enn fem ganger høyere antioksidantkapasitet (78). En slik effekt i kontrollgruppen vil eventuelt kunne bidra til en type 2 feil; at vi konkluderer med at det ikke er forskjell mellom gruppene mens det i virkeligheten er det.

Analyser av blodtrykksendringene for kontormålt blodtrykk underveis i studien viste at det ikke var signifikant endring i eller mellom gruppene før etter åtte uker fra randomisering. Det kan tyde på at det tar tid før effekten av kiwifrukt gir utslag på blodtrykket, muligens fordi det tar tid å få opp plasmanivået av metabolitter som virker blodtrykkssenkende.

## **5.2.2 Endring i kost, fysisk aktivitet og kroppsvekt**

### **Endring i kost**

Det var signifikant forskjell mellom kiwi- og eplegruppen for endring i inntak av vitamin C fra randomisering til etter åtte uker. Økt inntak av vitamin C i kiwigruppen var forventet siden kiwifrukt er rik på vitamin C. Tre kiwifrukt inneholder 177 mg vitamin C og kiwigruppen hadde etter åtte uker 114 mg høyere vitamin C-inntak sammenlignet med eplegruppen. Inntaket av kiwifrukt kan ha gått på bekostning av andre kilder til vitamin C, slik at økningen i vitamin C-inntak er noe mindre enn forventet ut fra det økte inntaket via kiwifrukt. Siden vitamin C er en antioksidant og oksidativt stress er foreslått som mulig årsak til forhøyet blodtrykk, kan det også tenkes at vitamin C eller andre antioksidanter i kiwifrukt kan være årsaken til blodtrykksreduksjonen. Kiwifrukt viste seg å være en av matvarene med høyest



---

antioksidantkapasitet, målt i FRAP. Studier på vitamin C og blodtrykk har imidlertid vist inkonsistente resultater (100).

I kiwigruppen var det også reduksjon i inntak av energi og natrium etter åtte uker. Det var ikke signifikant forskjellig mellom gruppene, og natriumreduksjonen i kiwigruppen var relatert til energireduksjonen. Det kan tyde på at kiwifrukten har erstattet matvarer som inneholdt mer energi og natrium enn tre kiwifrukt.

Kiwigruppen hadde flere utfordringer knyttet til fruktinntaket og fikk også flere råd om tilpasninger i forbindelse med kostholdet. Dette kan ha påvirket inntaket av næringsstoffer. Det er også en mulighet at endringen av inntaket av natrium og energi i kiwigruppen skyldes underrapportering. Dersom reduksjonen i inntaket av natrium er reell er det likevel snakk om en liten effekt på blodtrykket, siden reduksjonen var på 386 mg og en metaanalyse viser at en reduksjon i inntak av natrium på 2 gram gav blodtrykksreduksjon på 4 mmHg systolisk og 2 mmHg diastolisk (35).

### **Endring i fysisk aktivitet og kroppsvekt**

Det var ingen signifikant endring i kroppsvekt eller fysisk aktivitet i eller mellom gruppene. Vektreduksjon og økning i fysisk aktivitet har vist seg å kunne gi redusert systolisk og diastolisk hvilende blodtrykk (63;64). Dersom det hadde vært forskjell mellom gruppene for en av eller begge variablene kunne dette ha forsterket eller maskert blodtrykksendringen. Dersom det hadde vært økning i fysisk aktivitet eller reduksjon av kroppsvekt i kiwigruppen kunne det ha bidratt til å forklare blodtrykksreduksjonen.

## **5.3 Etiske betraktninger**

Studien fikk pengestøtte fra butikkjeden KIWI i NorgesGruppen. Pengestøtten gjorde det mulig å forsyne deltakerne med gratis frukt, og på den måte legge til rette for et mer representativt utvalg og større etterlevelse. Studien var initiert og planlagt av forskere ved Avdeling for forebyggende medisin, og KIWI har ikke hatt innflytelse på planlegging, gjennomføring eller analysene i studien.

## 6 Konklusjon

Det er forskjell i endringen av diastolisk kontormålt blodtrykk mellom gruppen som inntok tre kiwifrukt daglig og gruppen som inntok ett eple daglig i åtte uker hos personer med systolisk blodtrykk 130-159 mmHg og diastolisk blodtrykk 85-99 mmHg. Kiwigruppen hadde etter åtte uker signifikant større reduksjon i diastolisk kontormålt blodtrykk. For systolisk kontormålt blodtrykk var det ikke signifikant forskjell i endring mellom gruppene etter åtte uker.

Det er forskjell i endring av både systolisk og diastolisk ambulatorisk blodtrykk mellom gruppen som inntok tre kiwifrukt daglig og gruppen som inntok ett eple daglig i åtte uker hos personer med systolisk blodtrykk 130-159 mmHg og diastolisk blodtrykk 85-99 mmHg. Kiwigruppen hadde etter åtte uker signifikant større reduksjon i systolisk og diastolisk ambulatorisk blodtrykk.

Det er forskjell i endring i vitamin C-inntak mellom gruppen som inntok tre kiwifrukt daglig og gruppen som inntok ett eple daglig i åtte uker hos personer med systolisk blodtrykk 130-159 mmHg og diastolisk blodtrykk 85-99 mmHg. Kiwigruppen hadde etter åtte uker signifikant økt inntak av vitamin C.

Det er ikke forskjell i endring av fysisk aktivitet og kroppsvekt mellom gruppen som inntok tre kiwifrukt daglig og gruppen som inntok ett eple daglig i åtte uker hos personer med systolisk blodtrykk 130-159 mmHg og diastolisk blodtrykk 85-99 mmHg.

Til tross for at det ikke var endring i fysisk aktivitet og kroppsvekt fant vi en reduksjon i blodtrykk hos kiwigruppen sammenlignet med eplegruppen. Intervensjonen med tre kiwifrukt daglig er en enkel livsstilsendring, og funnene bør bekreftes i lengre og større studier. Resultatene fra hovedstudien avventes. Videre forskning behøves også for å undersøke hvilke mekanismer som er involvert i blodtrykksreduksjonen.

---

## 7 Kildeliste

1. Mancia G, De BG, Dominiczak A et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2007; 28: 1462-536.
2. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR et al. Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003; 42: 1206-52.
3. Pickering TG, Coats A, Mallion JM, Mancia G, Verdecchia P. Task Force V: white-coat hypertension. *Blood Press Monit* 1999; 4:333.
4. Dolan E, Stanton A, Thijs L et al. Superiority of ambulatory over clinic blood pressure measurement in predicting mortality: the Dublin outcome study. *Hypertension* 2005; 46: 156-61.
5. Sherwood L. *Human physiology: from cells to systems*. 7<sup>th</sup> ed. ISBN 9780495826293 Brooks/Cole Pub Co, 2009.
6. Robbins, Kumar, Cotran. *Robbins Basic Pathology*, Updated Edition. 2003.
7. [http://www.who.int/whr/2002/en/whr02\\_en.pdf](http://www.who.int/whr/2002/en/whr02_en.pdf). Hentet 30.10.2010.
8. Burt VL, Whelton P, Roccella EJ et al. Prevalence of hypertension in the US adult population. Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1991. *Hypertension* 1995; 25: 305-13.
9. Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR et al. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada, and the United States. *JAMA* 2003; 289: 2363.
10. Hartz I, Njolstad I, Eggen AE. Does implementation of the European guidelines based on the SCORE model double the number of Norwegian adults who need cardiovascular drugs for primary prevention? The Tromso study 2001. *Eur Heart J* 2005; 26: 2673.
11. Russell D, Dahl A, Lund C. Primærprofylakse mot hjerneslag. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2007; 127: 754-8.
12. Jenum AK, Graff-Iversen S, Sogaard A. Risikofaktorer for hjerte- og karsykdom og diabetes gjennom 30år. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2007; 127: 2532.

13. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005; 365: 217-23.
14. Norheim OF, Gjelsvik B, Kjeldsen SE. Nasjonale retningslinjer for individuell primærforebygging av hjerte-og karsykdommer. IS -1550. Helsedirektoratet 2009.
15. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364: 937-52.
16. World Health Organization. Reducing risks, promoting healthy life. The World Health Report 2002 Geneva. <http://www.who.int/whr/2002/en/>. Hentet 21.11.2009.
17. MacMahon S, Peto R, Cutler J et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1: Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990; 335: 765-74.
18. Stamler J, Stamler R, Neaton JD. Blood pressure, systolic and diastolic, and cardiovascular risks. US population data. *Arch Intern Med* 1993; 153: 598-615.
19. Vasan RS, Larson MG, Leip EP et al. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2001; 345: 1291-7.
20. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360: 1903-13.
21. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005; 112: 2735-52.
22. Stamler R. Implications of the INTERSALT study. *Hypertension* 1991; 17: I16-I20.
23. Cheriyan J, McEniery C, Ian IB. Oxford specialist handbooks: Hypertension. ISBN 9780199229550. Oxford University Press, 2010.
24. Vasan RS, Beiser A, Seshadri S et al. Residual lifetime risk for developing hypertension in middle-aged women and men: The Framingham Heart Study. *JAMA* 2002; 287: 1003-10.
25. Luft FC. Molecular genetics of human hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2000; 9: 259.

- 
26. Wilsgaard T, Schirmer H, Arnesen E. Impact of body weight on blood pressure with a focus on sex differences: the Tromso Study, 1986-1995. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2847.
  27. Kotsis V, Stabouli S, Papakatsika S, Rizos Z, Parati G. Mechanisms of obesity-induced hypertension. *Hypertens Res* 2010; 33: 386-93.
  28. Kelly T, Yang W, Chen CS, Reynolds K, He J. Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. *Int J Obes* 2008; 32: 1431-7.
  29. St-Onge MP, Janssen I, Heymsfield SB. Metabolic syndrome in normal-weight Americans. *Diabetes Care* 2004; 27: 2222.
  30. Haapanen N, Miilunpalo S, Vuori I, Oja P, Pasanen M. Association of leisure time physical activity with the risk of coronary heart disease, hypertension and diabetes in middle-aged men and women. *Int J Epidemiol* 1997; 26: 739.
  31. Schnall PL, Landsbergis PA, Baker D. Job strain and cardiovascular disease. *Annu Rev Public Health* 1994; 15: 381-411.
  32. Narkiewicz K, Kjeldsen SE, Hedner T. Is smoking a causative factor of hypertension? *Blood Press* 2005; 14: 69.
  33. Stamler J, Rose G, Elliott P et al. Findings of the International Cooperative INTERSALT Study. *Hypertension* 1991; 17: 19-15.
  34. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. *N Engl J Med* 2001; 344: 3.
  35. Cutler JA, Follmann D, Allender PS. Randomized trials of sodium reduction: an overview. *Am J Clin Nutr* 1997; 65: 643S.
  36. Morris RC, Jr., Sebastian A, Forman A, Tanaka M, Schmidlin O. Normotensive salt sensitivity: effects of race and dietary potassium. *Hypertension* 1999; 33: 18-23.
  37. Houston MC. The role of cellular micronutrient analysis, nutraceuticals, vitamins, antioxidants and minerals in the prevention and treatment of hypertension and cardiovascular disease. *Ther Adv Cardio Disease* 2010; 4:165.
  38. Houston MC, Harper KJ. Potassium, magnesium, and calcium: their role in both the cause and treatment of hypertension. *J Clin Hypert* 2008; 10: 3-11.
  39. Ness AR, Khaw KT, Bingham S, Day NE. Vitamin C status and blood pressure. *J Hypertens* 1996; 14: 503.

40. Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, Magagna A, Salvetti A. Vitamin C improves endothelium-dependent vasodilation by restoring nitric oxide activity in essential hypertension. *Circulation* 1998; 97: 2222.
41. Asplund K. Antioxidant vitamins in the prevention of cardiovascular disease: a systematic review. *J Intern Med* 2002; 251: 372-92.
42. Stamler J, Elliott P, Kesteloot H et al. Inverse relation of dietary protein markers with blood pressure. INTERSALT Cooperative Research Group. INTERnational study of SALT and blood pressure. *Circulation* 1996; 94: 1629-34.
43. Klatsky AL. Alcohol and hypertension. *Clin Chim Acta* 1996; 246: 91-105.
44. Xin X, He J, Frontini MG, Ogden LG, Motsamai OI, Whelton PK. Effects of alcohol reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension* 2001; 38: 1112.
45. Nurminen ML, Niittynen L, Korpela R, Vapaatalo H. Coffee, caffeine and blood pressure: a critical review. *Eur J Clin Nutr* 1999; 53: 831.
46. He FJ, Nowson CA, MacGregor GA. Fruit and vegetable consumption and stroke: meta-analysis of cohort studies. *The Lancet* 2006; 367: 320-6.
47. Svendsen M, Blomhoff R, Holme I, Tonstad S. The effect of an increased intake of vegetables and fruit on weight loss, blood pressure and antioxidant defense in subjects with sleep related breathing disorders. *Eur J Clin Nutr* 2007; 61: 1301-11.
48. John JH, Ziebland S, Yudkin P, Roe LS, Neil HA. Effects of fruit and vegetable consumption on plasma antioxidant concentrations and blood pressure: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 359: 1969-74.
49. Joshipura KJ, Ascherio A, Manson JAE et al. Fruit and vegetable intake in relation to risk of ischemic stroke. *JAMA* 1999; 282: 1233.
50. Langford HG. Dietary potassium and hypertension: epidemiologic data. *Ann Intern Med* 1983; 98: 770.
51. Berkow SE, Barnard ND. Blood pressure regulation and vegetarian diets. *Nutr Rev* 2005; 63: 1-8.
52. Craig WJ. Health effects of vegan diets. *Am J Clin Nutr* 2009; 89: 1627S-33S.
53. Erlund I, Koli R, Alfthan G et al. Favorable effects of berry consumption on platelet function, blood pressure, and HDL cholesterol. *Am J Clin Nutr* 2008; 87: 323-31.

- 
54. Carr A, Frei B. The role of natural antioxidants in preserving the biological activity of endothelium-derived nitric oxide. *Free Radic Biol Med* 2000; 28: 1806-14.
  55. Loke WM, Hodgson JM, Proudfoot JM, McKinley AJ, Puddey IB, Croft KD. Pure dietary flavonoids quercetin and (-)-epicatechin augment nitric oxide products and reduce endothelin-1 acutely in healthy men. *Am J Clin Nutr* 2008; 88: 1018-25.
  56. Grassi D, Aggio A, Onori L et al. Tea, flavonoids, and nitric oxide-mediated vascular reactivity. *J Nutr* 2008; 138: 1554S-60S.
  57. Calver A, Collier J, Vallance P. Nitric oxide and cardiovascular control. *Exp Physiol* 1993; 78: 303.
  58. Ceriello A. Possible role of oxidative stress in the pathogenesis of hypertension. *Diabetes Care* 2008; 31 Suppl 2: S181-S184.
  59. Touyz RM. Oxidative stress and vascular damage in hypertension. *Curr Hypert Rep* 2000; 2: 98-105.
  60. Vaziri ND, Rodriguez-Iturbe B. Mechanisms of disease: oxidative stress and inflammation in the pathogenesis of hypertension. *Nature Clinical Practice Nephrology* 2006; 2: 582-93.
  61. Huang HY, Caballero B, Chang S et al. The efficacy and safety of multivitamin and mineral supplement use to prevent cancer and chronic disease in adults: a systematic review for a National Institutes of Health state-of-the-science conference. *Ann Intern Med* 2006; 145: 372.
  62. Conlin PR, Erlinger TP, Bohannon A et al. The DASH diet enhances the blood pressure response to Losartan in hypertensive patients. *Am J Hypertens* 2003; 16: 337-42.
  63. Neter JE, Stam BE, Kok FJ, Grobbee DE, Geleijnse JM. Influence of weight reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension* 2003; 42: 878.
  64. Cornelissen VA, Fagard RH. Effects of endurance training on blood pressure, blood pressure-regulating mechanisms, and cardiovascular risk factors. *Hypertension* 2005; 46: 667.
  65. Anderssen S, Holme I, Urdal P, Hjerermann I. Diet and exercise intervention have favourable effects on blood pressure in mild hypertensives: the Oslo Diet and Exercise Study (ODES). *Blood Press* 1995; 4: 343-9.
  66. Appel LJ, Champagne CM, Harsha DW et al. Effects of comprehensive lifestyle modification on blood pressure control: main results of the PREMIER clinical trial. *JAMA* 2003; 289: 2083-93.

- 
67. Key TJ, Appleby PN, Rosell MS. Health effects of vegetarian and vegan diets. *Proc Nutr Soc* 2006; 65: 35-41.
  68. Psaltopoulou T, Naska A, Orfanos P, Trichopoulos D, Mountokalakis T, Trichopoulou A. Olive oil, the Mediterranean diet, and arterial blood pressure: the Greek European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 1012.
  69. Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E et al. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. DASH Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 1997; 336: 1117-24.
  70. Appel LJ, Sacks FM, Carey VJ et al. Effects of protein, monounsaturated fat, and carbohydrate intake on blood pressure and serum lipids: results of the OmniHeart randomized trial. *JAMA* 2005; 294: 2455.
  71. Karlsen A, Svendsen M, Seljeflot I et al. Compliance and safety of antioxidant-rich foods; A randomized, controlled trial in male smokers. Accepted in *Br J Nutr* 2011.
  72. Bohn S, Myhrstad M, Thoresen M et al. Blood cell gene expression associated with cellular stress defense is modulated by antioxidant-rich food in a randomised controlled clinical trial of male smokers. *BMC medicine* 2010; 8: 54.
  73. Reboul E, Thap S, Tourniaire F et al. Differential effect of dietary antioxidant classes (carotenoids, polyphenols, vitamins C and E) on lutein absorption. *Br J Nutr* 2007; 97: 440-6.
  74. Duttaroy AK, Jorgensen A. Effects of kiwi fruit consumption on platelet aggregation and plasma lipids in healthy human volunteers. *Platelets* 2004; 15: 287-92.
  75. Chang WH, Liu JF. Effects of kiwifruit consumption on serum lipid profiles and antioxidative status in hyperlipidemic subjects. *Int J Food Sci Nutr* 2009; 60: 709-16.
  76. Chan AO, Leung G, Tong T, Wong NN. Increasing dietary fiber intake in terms of kiwifruit improves constipation in Chinese patients. *World Journal of Gastroenterology* 2007; 13: 4771.
  77. Collins AR, Harrington V, Drew J, Melvin R. Nutritional modulation of DNA repair in a human intervention study. *Carcinogenesis* 2003; 24: 511-5.
  78. Halvorsen BL, Carlsen MH, Phillips KM et al. Content of redox-active compounds (ie, antioxidants) in foods consumed in the United States. *Am J Clin Nutr* 2006; 84: 95-135.



- 
79. Calvo MM. Lutein: a valuable ingredient of fruit and vegetables. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2005; 45: 671-96.
  80. Rickham PP. Human experimentation. Code of Ethics of the World Medical Association. Declaration of Helsinki. *Br Med J* 1964; 2: 177.
  81. Typiske vægte for matvarer. *Scand J Nutr Näringsforskning* 1996; 4:96-32S
  82. Edwards RL, Lyon T, Litwin SE, Rabovsky A, Symons JD, Jalili T. Quercetin reduces blood pressure in hypertensive subjects. *J Nutr* 2007; 137: 2405.
  83. Svendsen M, Tonstad S. Accuracy of food intake reporting in obese subjects with metabolic risk factors. *Br J Nutr* 2006; 95: 640-9.
  84. <http://www.ipaq.ki.se/scoring.htm>. Hentet 28-9-2010.
  85. <http://matportalen.no/>. Hentet 10-10-2009.
  86. Altman DG. *Practical statistics for medical research*. Chapman & Hall/CRC, 1991.
  87. Laake P, Hjartåker A, Thelle D, Veierød M. *Epidemiologiske og kliniske forskningsmetoder*. ISBN 9788205335059. Gyldendal Akademisk 2007.
  88. Pallant J. *SPSS Survival Manual: A Step by Step Guide to Data Analysis Using SPSS for Windows Version 15*. ISBN 9780335223664. McGraw Hill 2007.
  89. Hertog MGL, Hollman PCH, Katan MB. Content of potentially anticarcinogenic flavonoids of 28 vegetables and 9 fruits commonly consumed in the Netherlands. *J Agric Food Chem* 1992; 40: 2379-83.
  90. Rush EC, Patel M, Plank LD, Ferguson LR. Kiwifruit promotes laxation in the elderly. *As Pac J Clinl Nutr* 2002; 11: 164-8.
  91. Pickering TG, James GD, Boddie C, Harshfield GA, Blank S, Laragh JH. How common is white coat hypertension? *JAMA* 1988; 259: 225.
  92. Mancia G, Bombelli M, Facchetti R et al. Long-term risk of sustained hypertension in white-coat or masked hypertension. *Hypertension* 2009; 54: 226-32.
  93. Callmer E, Haraldsdóttir J, Løken EB, Seppänen R, Solvoll K. Selecting a Method for a Dietary Survey. *Näringsforskning* 1985; 43-52.
  94. Nelson M. Chapter 17: Methods and validity of dietary assessment. *Human nutrition and dietetics*. ISBN 0443056277. Elsevier Health Sciences, 2000: 311-31.

95. Trabulsi J, Schoeller DA. Evaluation of dietary assessment instruments against doubly labeled water, a biomarker of habitual energy intake. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001; 281: E891-E899.
96. Hill RJ, Davies PS. The validity of self-reported energy intake as determined using the doubly labelled water technique. *Br J Nutr* 2001; 85: 415-30.
97. Ekelund U, Sepp H, Brage S et al. Criterion-related validity of the last 7-day, short form of the International Physical Activity Questionnaire in Swedish adults. *Public health nutrition* 2006; 9: 258-65.
98. Craig CL, Marshall AL, Sjöström MM et al. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Medicine & Science in Sports & Exercise* 2003; 35: 1381.
99. Brennan PJ, Greenberg G, Miall WE, Thompson SG. Seasonal variation in arterial blood pressure. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982; 285: 919.
100. Czernichow S, Blacher J, Hercberg S. Antioxidant vitamins and blood pressure. *Curr Hypert Rep* 2004; 6: 27-30.

## **Vedlegg**

**Vedlegg 1:** Annonse/plakat

**Vedlegg 2:** Godkjenning fra Regional Etisk Komité

**Vedlegg 3:** Godkjenning fra Oslo Universitetssykehus, Ullevål personal

**Vedlegg 4:** Deltakerinformasjon og informert samtykkeskjema

**Vedlegg 5:** Matvarefrekvensskjema

**Vedlegg 6:** International Physical Activity Questionnaire, IPAQ (kortversjon)

**Vedlegg 7:** Scoringsveiledning for IPAQ (engelsk)

