

Årstiders betydning for somatisk sykkelighet og dødelighet

■ NICOLAS ØYANE *fastlege, ph.d.*

Sjeldent er jeg blitt så fascinert over et medisinsk-faglig tema som da jeg i høst ble bedt om å holde prøveforelesning om emnet «Årstidsvariasjoner i somatisk sykkelighet, sykdomsforløp og død». Det viste seg å være publisert svært mye på temaet over lang tid, inkludert flere store studier de seneste årene. Allerede legeskunstens far Hippokrates beskrev at mange sykdommer er forbundet med bestemte årstider.

Howdan kan årstider påvirke sykdom? Det mest nærliggende er å tenke seg at mikrobiologiske forhold varierer med årstidene, siden klimaforandringer påvirker mikrobers overlevelsessevne. Nesten like viktig er kanskje at adferden vår endres betydelig under de ulike årstidene, noe som blant annet kan påvirke smitterisiko og utsettelse for risikofylte situasjoner. Endret tilgang til næringsstoffer og endret eksponering for sollys og varme kan også tenkes å påvirke sykdomsforløp. Jeg vil først vise til studier som har sett på årstidsvariasjoner i totalmortalitet, før jeg går videre inn på hvordan årstidene har innvirkning på de viktigste sykdomsgruppene.

Årstidsvariasjoner i mortalitet

Flere studier har sett på sammenhengen mellom årstider og mortalitet. Den nyeste og kanskje største studien er en kanadisk studie som gikk gjennom dødsstatistikker i 11 europeiske land og fant en betydelig sesongvariasjon i tallene (1). Antall dødsfall var opptil 20 prosent høyere om vinteren og 15 prosent lavere om sommeren sammenlignet med gjennomsnittet. Et annet funn var at middelhavsland så ut til å ha lavest dødelighet i sep-

tember i motsetning til øvrige europeiske land som hadde lavest dødelighet i juli og august.

Hvilke faktorer påvirker vintermortalitet?

Vintermortalitet ble lansert som begrep allerede flere tiår før denne studien, og flere studier har forsøkt å gi svar på hva som medfører denne overhyppigheten. Kulde kan fortsatt være en undervurdert risikofaktor for død, og en oversiktsartikkel fant økt dødelighet tre til sju dager etter fall i utendørs temperatur, spesielt hos eldre (2). En stor europeisk studie fant overraskende nok at vintermortaliteten var høyere i Sør- enn Nord-Europa (3). Forfatterne så på en rekke forhold, og fant at vintermortalitet var mest korrelert med sosioøkonomisk status, lavt helsebudsjett og dårlig isolerte hjem. En annen stor europeisk studie fant at økt vintermortalitet var korrelert med fall i temperatur mer en absolutt temperatur (4). En studie så på dødsårsaksstatistikker over åtte år, og fant en betydelig samvariasjon mellom dødsfall grunnet hjerte-/karsykdommer, lungesykdommer og andre årsaker med topper hver vinter (5). De konkluderte med at enten må det foreligge en felles årstidsavhengig risikofaktor eller en diagnostisk unøyaktighet under utfylling av dødsattester. Spesielt viste videre analyser at død grunnet lungesykdommer muligens var underestimert til fordel for hjerte-/karsykdommer.

Dersom en ser på temperatur isolert er både eksponering for ekstrem kulde og ekstrem varme individuelle risikofaktorer for hjerte-/karsykdom, lungeinfeksjoner og hjerneslag (5–8). Varme omgivelser er også assosi-

ert med mage-/tarminfeksjoner som i enkelte samfunn fører til betydelig morbiditet og mortalitet. To studier har sett på hvilken temperatur som gir optimale forhold for overlevelse. I en nederlandsk studie var mortaliteten lavest ved temperaturer mellom 20–25 grader (9), mens en spansk studie fant lavest mortalitet ved 15 grader om vinteren og 24 grader om sommeren (7). Ekstrem sommervarme kan være med på å forklare at mortaliteten er lavere i september i middelhavsland, mens sommerferie og økte lagre av D-vitaminer er andre hypoteser (1).

Hjerte-/karsykdommer

Flere studier har funnet høyest forekomst av hjerteinfarkt vinter og tidlig vår sammenlignet med sommer og høst (10–13), i Norge synes det å være flest hjerteinfarkt i januar og færrest i august (14). Det er mer usikre sammenhenger mellom årstider og cerebrovaskulær sykdom, noen studier viser høyest prevalens om vinteren (15, 16), mens andre viser høyest prevalens om sommeren (17, 18). En amerikansk studie publisert i JAMA i 1997 viste at prevalensforskjellen i hjerteinfarkt mellom sommer og vinter ble redusert frem til 1970-tallet som følge av bedre isolering av amerikanske hjem (19). Forskjellene begynte deretter noe overraskende å øke igjen, noe forfatterne mente skyldtes økt bruk av air condition og redusert eksponering for hetebølger om sommeren.

Det er videre interessant å se på hvordan risikofaktorer for hjerte-/karsykdom endrer seg med årstidene. Blodtrykk har vist seg å variere med årstidene, selv når en korrigerer for BMI (20, 21). Dette gjelder både for pasienter uten



og med antihypertensiv behandling, og er mest uttalt for eldre pasienter. I tillegg har kolesterolprofilen vist seg å være mer ugunstig om vinteren kontra sommeren, og både fastende blodsukker og HbA1c er høyere om vinteren enn om sommeren (21–25).

Lungesykdommer

Vinteren er høysesong for lungesykdom. I England er symptomer fra luftveiene tre ganger hyppigere konsultasjonsårsak om vinteren sammenlignet med sommeren, og økningen er mest markert hos kvinner og barn. Astmaforverring har ofte en prevalenstopp om vinteren hos ungdom og voksne, mens barn ofte har en topp rundt skolestart (26, 27). Dersom en ser på dødelighet av astmaanfall ser denne ut til å være høyest om sommeren hos barn og vinteren hos voksne (26). KOLS-forverring varierer også med årstidene, og en britisk studie viste at sannsynligheten for eksaserbasjoner var 50 prosent høyere om vinteren sammenlignet med sommeren (28).

Det kan være flere årsaker til årstidsvariasjoner i prevalens av lungesykdommer. Det mest nærliggende er at luftveisinfeksjoner (blant annet grunnet influensa- og RS-virus) er mer vanlig om vinteren enn om sommeren (29, 30). Økningen av luftveisinfeksjoner om høsten hos skolebarn er et unntak, og det spekuleres i om disse infeksjonene kan skyldes rhinovirus. Lav temperatur reduserer lungefunksjonsmål og gjør personer med lungesykdommer mer disponerte for forverring (31). Andre årstidsrelaterte faktorer som kan øke plager fra luftveiene er økt innendørs luftfuktighet og eksospartikkelkonsentrasjon

om vinteren, mens økt pollenkonsentrasjon kan utløse allergiske luftveislidelser hos noen pasienter (32–35).

Kreftsykdommer

Det er kanskje vanskeligere å se for seg at kreftsykdommer skal påvirkes av årstidene, men også her finner vi en sammenheng. Dersom en ser på variasjon i antall stilte brystkreftdiagnoser ser det ut til at flest diagnoser stilles vår og høst, mens færre stilles sommer og vinter (36). Et interessant funn er også at disse forskjellene mellom årstidene ser ut til å øke jo lenger en kommer fra ekvator. Forfatterne av denne studien spekulerer i om økt vitamin D-syntese som følge av soleksponering kan være en beskyttende faktor om sommeren, mens økt melatonin-konsentrasjon som følge av kortere dager kan være en beskyttende faktor om vinteren (36).

En norsk forskergruppe har sett på kreftoverlevelse i forhold til diagnosetidspunktet, og fant 15–25 prosent redusert mortalitet dersom diagnosen stilles om sommeren kontra vinteren for bryst-/prostata-/lunge-/prostatakraft og Hodgkins lymfom (37, 38). En australsk studie så på forekomsten av malignt melanom og fant at diagnosen oftest ble stilt om sommeren, mens prognosen var dårligst dersom diagnosen ble stilt om vinteren, selv etter å ha korrigert for ulike prognostiske faktorer inkludert Breslow-tykkelse (39). Årsaken til økt overlevelse når en kreftdiagnose stilles om sommeren er usikker, men både økt konsentrasjon av D-vitamin og endret legesøkningsadferd kan være mulige forklaringer. Mesteparten av D-vitaminsyntesen skjer gjennom soleksponering, og en mindre

del gjennom kostholdet (40). Både in vitro- og dyrestudier har vist at D-vitamin hemmer mitose og metastasering av kreftceller (41–44).

Infeksjoner

Årstidsvariasjoner av infeksjonssykdommer skyldes flere forhold, og avhenger av mikrobens optimale forhold for overlevelse, smitte måte og til en viss grad endringer av vertens immunforsvar. Årstidsrelaterte adferdsendringer kan også spille en rolle. Store sammenkomster innendørs, for eksempel under jule- og påskefeiring kan øke smitterisiko om vinteren, mens dårlig grillt mat, dårlig campinghygiene og endret seksualadferd kan øke smitterisiko om sommeren (45). Årstidene vil derfor kunne påvirke svært mange ulike infeksjonssykdommer. I vårt samfunn er de mest betydningsfulle variasjonene å finne blant luftveisinfeksjoner, mage-/tarminfeksjoner, seksuelt overførbare sykdommer og importerte tropesykdommer.

Ved å se på årstidsvariasjonene kan en også få informasjon om mikrobiologiske forhold og smitte måte. Dersom en for eksempel ser på gastroenteritter vil infeksjoner forårsaket av campylobacter og salmonella ofte øke samtidig med temperaturstigning om sommeren, fordi sykdommene smitter via matinntak og økt smitterisiko er en direkte konsekvens av økt bakterieantall i mat. Imidlertid vil infeksjoner forårsaket av giardia, shigella og cryptosporidium ofte ha en topp tidlig om høsten eller noen måneder etter temperaturstigning, da disse bakteriene smitter via vanninntak og økt smitterisiko skyldes endret adferd i befolkningen som følge av varmere vær (46).



Oppsummering

Det er liten tvil om at årstidene i betydelig grad påvirker både den generelle morbiditeten og mortaliteten i befolkningen, og at sykdomspanoramaet er forskjellig mellom de ulike årstidene. Det som er klinisk interessant er at årstidene har også prognostisk betydning, og at årstidsvariasjoner kan gi informasjon om utløsende årsak og eventuell smittemåte. Forståelse for årstidenes påvirkning av sykdommer kan være nyttig for bedre strategisk planlegging av helsetjenestene. Eksempler på slik strategisk planlegging kan for eksempel være antall isolatplasser på sykehus, antall timer avsatt til øyeblikkelig hjelp på allmennlegens timebok og endringer i bemanning på legevakt og akuttmottak. Informasjonskampanjer rettet mot f.eks. test av kjønnsykdommer like etter sommerferien kan være andre tiltak innført som følge av årstidsvariasjoner.

REFERANSER

1. Falagas, M.E., et al., Seasonality of mortality: the September phenomenon in Mediterranean countries. *CMAJ*, 2009. 181(8): p. 484–6.
2. Mercer, J.B., Cold – an underrated risk factor for health. *Environ Res*, 2003. 92(1): p. 8–13.
3. Healy, J.D., Excess winter mortality in Europe: a cross country analysis identifying key risk factors. *J Epidemiol Community Health*, 2003. 57(10): p. 784–9.
4. Cold exposure and winter mortality from ischaemic heart disease, cerebrovascular disease, respiratory disease, and all causes in warm and cold regions of Europe. The Eurowinter Group. *Lancet*, 1997. 349(9062): p. 1341–6.
5. Crombie, D.L., et al., Concurrence of monthly variations of mortality related to underlying cause in Europe. *J Epidemiol Community Health*, 1995. 49(4): p. 373–8.
6. Bobak, M., Cold exposure and winter mortality in Europe. *Lancet*, 1997. 350(9077): p. 591.
7. Ballester, F., et al., Mortality as a function of temperature. A study in Valencia, Spain, 1991–1993. *Int J Epidemiol*, 1997. 26(3): p. 551–61.
8. Ishigami, A., et al., An ecological time-series study of heat-related mortality in three European cities. *Environ Health*, 2008. 7: p. 5.
9. Kunst, A.E., C.W. Looman, and J.P. Mackenbach, Outdoor air temperature and mortality in The Netherlands: a time-series analysis. *Am J Epidemiol*, 1993. 137(3): p. 331–41.
10. Sayer, J.W., et al., Attenuation or absence of circadian and seasonal rhythms of acute myocardial infarction. *Heart*, 1997. 77(4): p. 325–9.
11. Arntz, H.R., et al., Diurnal, weekly and seasonal variation of sudden death. Population-based analysis of 24,061 consecutive cases. *Eur Heart J*, 2000. 21(4): p. 315–20.
12. Spencer, F.A., et al., Seasonal distribution of acute myocardial infarction in the second National Registry of Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*, 1998. 31(6): p. 1226–33.
13. Feelisch, M., et al., Is sunlight good for our heart? *Eur Heart J*, 2010. 31(9): p. 1041–5.
14. Eng, H. and J.B. Mercer, Seasonal variations in mortality caused by cardiovascular diseases in Norway and Ireland. *J Cardiovasc Risk*, 1998. 5(2): p. 89–95.
15. Wang, Y., et al., Seasonal variation in stroke in the Hunter Region, Australia: a 5-year hospital-based study, 1995–2000. *Stroke*, 2003. 34(5): p. 1144–50.
16. Lanska, D.J. and R.G. Hoffmann, Seasonal variation in stroke mortality rates. *Neurology*, 1999. 52(5): p. 984–90.
17. Low, R.B., et al., The relation of stroke admissions to recent weather, airborne allergens, air pollution, seasons, upper respiratory infections, and asthma incidence, September 11, 2001, and day of the week. *Stroke*, 2006. 37(4): p. 951–7.
18. Oberg, A.L., et al., Incidence of stroke and season of the year: evidence of an association. *Am J Epidemiol*, 2000. 152(6): p. 558–64.
19. Seretakis, D., et al., Changing seasonality of mortality from coronary heart disease. *JAMA*, 1997. 278(12): p. 1012–4.
20. Brennan, P.J., et al., Seasonal variation in arterial blood pressure. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 1982. 285(6346): p. 919–23.
21. Kamezaki, F., et al., Seasonal variation in metabolic syndrome prevalence. *Hypertens Res*, 2010. 33(6): p. 568–72.
22. Kamezaki, F., et al., Seasonal variation in serum lipid levels in Japanese workers. *J Atheroscler Thromb*, 2010. 17(6): p. 638–43.
23. Rastam, L., et al., Seasonal variation in plasma cholesterol distributions: implications for screening and referral. *Am J Prev Med*, 1992. 8(6): p. 360–6.
24. Verdon, F., et al., (Seasonal variations of blood pressure in normal subjects and patients with chronic disease). *Arch Mal Coeur Vaiss*, 1997. 90(9): p. 1239–46.
25. Tseng, C.L., et al., Seasonal patterns in monthly hemoglobin A1c values. *Am J Epidemiol*, 2005. 161(6): p. 565–74.

26. Johnston, N.W. and M.R. Sears, Asthma exacerbations. I: epidemiology. *Thorax*, 2006. 61(8): p. 722–8.
27. Moineddin, R., et al., Seasonality of primary care utilization for respiratory diseases in Ontario: a time-series analysis. *BMC Health Serv Res*, 2008. 8: p. 160.
28. Donaldson, G.C. and J.A. Wedzicha, COPD exacerbations .I: Epidemiology. *Thorax*, 2006. 61(2): p. 164–8.
29. Upshur, R.E., et al., Interactions of viral pathogens on hospital admissions for pneumonia, croup and chronic obstructive pulmonary diseases: results of a multivariate time-series analysis. *Epidemiol Infect*, 2006. 134(6): p. 1174–8.
30. Murray, C.S., A. Simpson, and A. Custovic, Allergens, viruses, and asthma exacerbations. *Proc Am Thorac Soc*, 2004. 1(2): p. 99–104.
31. Donaldson, G.C., et al., Effect of temperature on lung function and symptoms in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*, 1999. 13(4): p. 844–9.
32. Hales, S., et al., Prevalence of adult asthma symptoms in relation to climate in New Zealand. *Environ Health Perspect*, 1998. 106(9): p. 607–10.
33. Weiland, S.K., et al., Climate and the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinitis, and atopic eczema in children. *Occup Environ Med*, 2004. 61(7): p. 609–15.
34. Jamason, P.F., L.S. Kalkstein, and P.J. Gergen, A synoptic evaluation of asthma hospital admissions in New York City. *Am J Respir Crit Care Med*, 1997. 156(6): p. 1781–8.
35. Dales, R.E., et al., Influence of outdoor aeroallergens on hospitalization for asthma in Canada. *J Allergy Clin Immunol*, 2004. 113(2): p. 303–6.
36. Oh, E.Y., et al., Global breast cancer seasonality. *Breast Cancer Res Treat*, 2010. 123(1): p. 233–43.
37. Porojnicu, A.C., A. Dahlback, and J. Moan, Sun exposure and cancer survival in Norway: changes in the risk of death with season of diagnosis and latitude. *Adv Exp Med Biol*, 2008. 624: p. 43–54.
38. Porojnicu, A.C., et al., Seasonal and geographical variations in lung cancer prognosis in Norway. Does Vitamin D from the sun play a role? *Lung Cancer*, 2007. 55(3): p. 263–70.
39. Boniol, M., B.K. Armstrong, and J.F. Dore, Variation in incidence and fatality of melanoma by season of diagnosis in new South Wales, Australia. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2006. 15(3): p. 524–6.
40. Vieth, R., Why the optimal requirement for Vitamin D3 is probably much higher than what is officially recommended for adults. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2004. 89–90(1–5): p. 575–9.
41. Colston, K.W. and C.M. Hansen, Mechanisms implicated in the growth regulatory effects of vitamin D in breast cancer. *Endocr Relat Cancer*, 2002. 9(1): p. 45–59.
42. Guzey, M., C. Sattler, and H.F. DeLuca, Combinational effects of vitamin D3 and retinoic acid (all trans and 9 cis) on proliferation, differentiation, and programmed cell death in two small cell lung carcinoma cell lines. *Biochem Biophys Res Commun*, 1998. 249(3): p. 735–44.
43. Nakagawa, K., et al., Metastatic growth of lung cancer cells is extremely reduced in Vitamin D receptor knockout mice. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2004. 89–90(1–5): p. 545–7.
44. Nakagawa, K., et al., 22-Oxa-1alpha, 25-dihydroxyvitamin D3 inhibits metastasis and angiogenesis in lung cancer. *Carcinogenesis*, 2005. 26(6): p. 1044–54.
45. Naumova, E.N., Mystery of seasonality: getting the rhythm of nature. *J Public Health Policy*, 2006. 27(1): p. 2–12.
46. Naumova, E.N., et al., Seasonality in six enterically transmitted diseases and ambient temperature. *Epidemiol Infect*, 2007. 135(2): p. 281–92.