

Levealder og dødsårsaker hos menn undersøkt ved helsekontroll i 1964

 Engelsk oversettelse av hele artikkelen på www.tidsskriftet.no  Podkast til artikkel www.tidsskriftet.no/podkast

Sammendrag

Bakgrunn. Formålet med studien var å beregne assosiasjonene mellom blodtrykk, kroppsmasseindeks og røykevaner, registrert i rutinemessige helsekontroller hos bedriftslegen, og levealder og årsaksspesifikk dødelighet gjennom flere tiår.

Materiale og metode. Deltakere fra det såkalte Linoljeforsøket ble fulgt fra 1967 og ut 2005 med henblikk på totaldødelighet og årsaksspesifikk dødelighet i Dødsårsaksregisteret. Studiepopulasjonen utgjorde 15 934 menn som var født 1905–14 og som var i arbeid i 1967. Analysene omfattet ulike multivariate regresjonsmetoder.

Resultater. I alt 15 535 deltakere (97,5 %) var døde, og gjennomsnittlig dødsalder var 76,6 år (SD 9,1). Blodtrykk, kroppsmasseindeks og sigarett-røyking var assosiert med alder ved død og dødelighet for hjerte- og karsykdom, lungekreft og sykdom i respirasjonssystemet. Høyt systolisk blodtrykk (≥ 160 mm Hg) var assosiert med redusert levetid på fem år, 15 sigaretter daglig med en reduksjon på 3,5 år, fedme med 1,4 år og sikker forhøyet senkningsreaksjon med 3,3 år kortere levetid. Overdødeligheten vedvarte gjennom hele oppfølgingsperioden for alle faktorene, men avtok etter hvert for høyt blodtrykk og høy senkning. Assosiasjonene for røyking og fedme endret seg ikke over tid. Assosiasjonene for røyking var svakere enn i de fleste tidlige studier.

Fortolkning. Resultatene av rutinemessige helsekontroller i bedriftshelsetjenesten kan predikere tapte leveår gjennom flere tiår.

Tor Bjerkedal

tor.bjerkedal@gmail.no
 Institutt for helse og samfunn
 Universitetet i Oslo
 og
 Militærmedisinsk epidemiologi
 Forsvarets sanitet

Petter Kristensen

Statens arbeidsmiljøinstitutt
 og
 Institutt for helse og samfunn
 Universitetet i Oslo

Randi Selmer

Nasjonalt folkehelseinstitutt

Tidlig i 1960-årene ble det satt frem en hypotese om at kosttilskudd av linolje, med høyt innhold av den umettede fettsyren linolensyre, kunne forebygge iskemisk hjertesykdom (IHD) (1). For å teste denne hypotesen startet en arbeidsgruppe med assistanse av norske bedriftsleger et ettårig kontrollert klinisk forsøk i 1964. Det ble benevnt «Linoljeforsøket» og omfattet over 16 000 menn født i perioden 1905–14 (2, 3). Data om etablerte og mistenkte risikofaktorer for iskemisk hjertesykdom ble innhentet fra bedriftslegenes journaler og var alt vesentlig basert på tidligere rutinemessige helsekontroller (3). Dette var en periode hvor enkelte bedriftsleger satte søkelyset på folkehelseproblemer, ikke minst hjerte- og karsykdom (4, 5).

Linoljeforsøket ble fullført, selv om det raskt ble klart at tilskudd av linolje ikke hadde den forventede effekten (6) – behandlingen ga ingen helsemessig gevinst sammenliknet med placebo (2, 3). Derimot var etablerte risikofaktorer som høyt blodtrykk (7), høy kroppsmasseindeks (BMI) (8) og sigarett-røyking (9) assosiert med økt risiko for iskemisk hjertesykdom (2, 3). Deltakerne i Linoljeforsøket ble videre fulgt opp fra 1966 til 1982, og de samme risikofaktorene var da assosiert med økt totaldødelighet (10). På grunn av mistanke om at også senkningsreaksjonen var forbundet med risikoen for iskemisk hjertesykdom (4), ble også denne registrert og funnet å være assosiert med så vel slik sykdom (3) som totaldødeligheten (10).

Deltakerne i Linoljeforsøket ble fulgt videre som en observasjonsstudie med kobling til Dødsårsaksregisteret ut 2005. På dette tidspunktet var nesten alle døde – de overlevende var 91–100 år gamle.

Nytten av rutinemessige helsekontroller av presumptivt friske voksne er omdiskutert

(11). Formålet med denne studien var å be-
 regne om og i hvilken grad resultatene av
 slike rutinekontroller hos bedriftslegen kan
 predikere tap av leveår og dødelighet av ulike
 årsaker. I tillegg til blodtrykk, kroppsmasse-
 indeks og røykevaner fulgte vi opp sammen-
 hengen med senkningsreaksjonen (3, 10).

Samme år som Linoljeforsøket ble gjen-
 nomført, ble det også gjort en stor blodtrykks-
 undersøkelse i Bergen. Denne er senere blitt
 fulgt opp med henblikk på dødelighet av ulike
 årsaker, med spesiell vekt på hjerte- og kar-
 sykdom (12). Få år senere ble Oslo-under-
 søkelsen gjennomført blant 40-årige menn.
 Den er senere fulgt opp (13).

Basert på data fra nasjonale og internasjo-
 nale befolkningsundersøkelser er ulike risi-
 komodeller for hjerte- og karsykdom utvik-
 let. Blodtrykk og sigarett-røyking er med i
 alle disse. SCORE-modellen (14) inngår i de
 europeiske retningslinjene for forebygging
 av hjerte- og karsykdom, mens den tilsva-
 rende NORRISK-modellen er del av de
 norske (15). Vi vil relatere våre funn til de
 nevnte norske undersøkelsene og risiko-
 modellen NORRISK.

Materiale og metode

Deltakere

Deltakerne i Linoljeforsøket var presump-
 tivt friske menn i 50-årene som i 1964–65
 ble rekruttert av bedriftslegene ved 280 be-
 drifter. Over 40 % bodde på Østlandet og var
 ansatt i sekundærnæringsbedrifter som ma-
 nuelle arbeidere. I alt ble 16 608 menn re-
 kruttert, herav 16 364 født 1905–14 (3). Det
 er ikke klart hvor mange inviterte som avsto
 fra deltakelse, men 208 menn fra fire bedrif-
 ter ble ikke inkludert på grunn av bedrifts-
 legens sykdom eller død (3). I denne oppføl-
 gingen deltar de 15 934 som var født i
 1905–14 og som var i arbeid (hadde pen-
 sjonsgivende inntekt) i 1967.

Datakilder

Bedriftslegene fylte ut et registrerings-
 skjema for hver deltaker tidlig i 1965. Skje-

Hovedbudskap

- Resultatene av rutinemessige helsekontroller i bedriftshelsetjenesten kan predikere tap av leveår over flere tiår
- Assosiasjonene ble svekket over tid for høyt blodtrykk, men ikke for røyking

maet inneholdt blant annet opplysninger om aktuelle røykevaner og resultater fra helseundersøkelser i bedriften de foregående to år. Etter innhenting av fødselsnummer ble informasjon fra folke- og bolig tellingen 1960 og Dødsårsaksregisteret koblet til materialet. Regional komité for medisinsk forskningsetikk tilrådet at prosjektet ble gjennomført.

Forklaringsvariabler

Opplysninger om sivilstatus, bostedsregion, næringsgruppe og yrkesgruppe ble innhentet fra folke- og bolig tellingen 1960. Systolisk og diastolisk blodtrykk, høyde og vekt som var registrert i bedriftshelsetjenesten i løpet av de siste to år ble inkludert. Systolisk blodtrykk ble gruppert i ni kategorier, mens diastolisk blodtrykk ikke ble brukt i hovedanalysene (16).

På grunnlag av høyde og vekt ble kroppsmasseindeks (BMI, kg/m²) utregnet og gruppert som undervekt (< 18,5 kg/m²), normalvekt (18,5–24,99 kg/m²), overvekt (25,0–29,99 kg/m²) eller fedme (≥ 30 kg/m²). Fra registreringsskjemaet ble også antall sigaretter per dag inkludert og gruppert i fire kategorier.

Skjemaet inneholdt en registrering om deltakeren hadde forhøyet (> 15 mm) senkningsreaksjon ved gjentatte målinger over flere år. Den ble klassifisert av bedriftslegen som «sikkert forhøyet», «tvilsomt forhøyet» eller «ikke forhøyet» (3). Forklaringsvariablene og deres fordeling er angitt i e-tabell 1.

Utfallsvariabler

Dødsdato og underliggende dødsårsak ble innhentet fra Dødsårsaksregisteret. Foruten død av alle årsaker ble årsaksspesifikk død registrert for sirkulasjonssystem, herunder iskemisk hjertesykdom og hjernekar sykdom (slag), kreft, herunder kreft i bronkier og lunge (lungekreft), respirasjonssystem og død av ytre årsaker. Dødsårsakene ble i ulike tidsavsnitt klassifisert i henhold til ICD-7, ICD-8, ICD-9 og ICD-10. Koder og tidsavsnitt for klassifiseringen er gjengitt i e-tabell 2.

Statistiske analyser

Statistikkpakken Stata versjon SE11.1 ble benyttet. Vi presenterer flere ulike mål på sammenheng mellom risikofaktorene og totaldødelighet og årsaksspesifikk dødelighet. Vi beregnet gjennomsnittlig alder ved død gruppert etter forklaringsvariablenes kategorier og brukte multiplert lineær regresjon, Cox-regresjon og Kaplan-Meier-kurver.

Multiplert lineær regresjonsanalyse ble utført for alle deltakere som døde i oppfølgingsperioden 1967–2005. Estimerte koeffisienter representerer sammenhengen mellom livslengde, forklaringsvariablene hvor mange år lenger eller kortere individer med ulike risikofaktorer levde i gjennomsnitt sammenliknet med personer i en gitt referansegruppe. Lineær regresjon er mulig fordi omtrent alle er døde. Alder ved død representerer den

kumulative effekten av dødelighetsratene fra 50-årsalderen.

Cox-regresjon er sentralt innen overlevelsesanalyse – den modellerer de aldersspesifikke dødelighetsratene. Resultatet er estimerte hasardratioer (HR), som er forholdet mellom dødelighetsratene i ulike kategorier av en forklaringsvariabel. Det antas at hasardratioen er den samme for alle aldre/tidsintervaller. For å vurdere om risikofaktorenes relative effekt avtok over tid/alders beregnet vi hasardratioen for død av alle årsaker i fire observasjonsperioder (1967–76, 1977–86, 1987–96 og 1997–2005).

Vi har lagt inn alle forklaringsvariabler som kategorier. I tillegg har vi gjort analyser med systolisk blodtrykk som en kontinuerlig risikofaktor og beregnet hasardratioen per 15 mm Hg økning for hele perioden og de første 20 årene av oppfølgingen. Ved modellering av dødelighetsrater for spesifikke årsaker ble deltakere sensurert ut ved tidspunktet for eventuell død av andre årsaker, utvandring eller ved observasjonstidens slutt 1.1.2006.

Vi fulgte alle årskullene fra alder 62 år. Beregning av overlevelse fra fylte 62 år (1967–76) ut 2005 ble gjort i Kaplan-Meierkurver for utvalgte kombinasjoner av systolisk blodtrykksnivå og røykevaner. Kurvene viser andelen som fortsatt er i live ved ulike aldre etter start av oppfølgingen. Kurvene ga grunnlag for beregning av median overlevelse, det vil si den alderen da halvparten av gruppen er døde.

I alle regresjonsanalysene ble 95 % konfidensintervall (KI) beregnet for punkttestimatene (koeffisient for endring i livslengde og hasardratio).

Resultater

Død av alle årsaker

I oppfølgingsperioden 1967–2005 døde 15 535 (97,5 %). 27 deltakere utvandret i perioden og 372 var fortsatt i live 1.1.2006. Andel overlevende gruppert etter forklaringsvariablene er vist i e-tabell 1. Prosent overlevende var som forventet positivt assosiert med sivilstatus gift, bosted i Vest-Norge, ikke-manuelt yrke, lavt systolisk blodtrykk, normalvekt, ikke røyking og ikke forhøyet senkningsreaksjon. Det samme mønsteret gjenspeilet seg i den multivariate analysen av livslengde (tab 3). For de fleste kategorier var assosiasjonene moderate (+/– 2 leveår), men estimatene for redusert livslengde var vesentlig høyere for høyt systolisk blodtrykk – fem år i gjennomsnitt der dette var ≥ 160 mm Hg. Estimaten var også noe høyere for de høyeste røykekategoriene (3,5 år for ≥ 15 sigaretter daglig) og for forhøyet senkningsreaksjon (3,3 år). Fedme var assosiert med 1,4 år og undervekt med 1,7 år kortere livslengde enn hos de normalvektige.

Figur 1 viser overlevelsesfunksjonen fra 62 års alder for utvalgte risikokategorier. Ut fra kurvene vil estimert median overlevelse for ikke-røykere med systolisk blodtrykk

< 140 mm Hg være 81,2 år. For røykere ble overlevelsen estimert til 75,2 år ved blodtrykk på 140–159 mm Hg. Ved blodtrykk ≥ 180 mm Hg (uavhengig av røykevaner) var estimert overlevelse 72,5 år. Av figur 1 kan man lese at beregnet andel deltakere i live ved alder 80 år var 19 % for dem med blodtrykk ≥ 180 mm og 60 % for ikke-røykere med blodtrykk < 140 mm Hg.

Figur 2 viser at hasardratioestimaten for risikofaktorene i assosiasjon med død av alle årsaker var økt i alle tidsavsnitt mellom 1967 og 2005. Effekten av høyt systolisk blodtrykk og forhøyet senkning viste imidlertid en synkende tendens, mens estimaten for røyking og fedme var stabile over tid.

Årsaksspesifikk død

Antall døde fordelt på de ulike dødsårsaker er gjengitt i e-tabell 2. Halvparten døde av sirkulasjonssykdommer og en firedel av kreft.

Assosiasjonene mellom risikofaktorene og sykdom i sirkulasjonssystem inkludert iskemisk hjertesykdom og slag er presentert i e-tabell 4. Økende systolisk blodtrykk var sterkt assosiert med økende hasardratioestimer, sterkere for slag enn for hjertesykdom. Dødelighetsratene var henholdsvis 5,3 og 2,8 ganger høyere i den høyeste blodtrykkskategorien enn i referansekategorien. Fedme og røyking var bare moderat assosiert med dødelighet av sirkulasjonssykdommer, inklusive iskemisk hjertesykdom og slag. Sikkert forhøyet senkning var assosiert med iskemisk hjertesykdom, med et hasardratioestimat på 1,7.

Dødsårsakene kreft og lungekreft var bare moderat assosiert med risikofaktorene, med unntak av røyking (e-tab 5). Hasardratioestimatet for lungekreft hos røykere som konsumerte minst 15 sigaretter daglig var 5,5. Lungekreft var også assosiert med sikkert forhøyet senkning. Død av respirasjonssykdom var assosiert med lavere kroppsmasseindeks, røyking og forhøyet senkning. For død av ytre årsaker ble det funnet et liknende mønster, men med noe svakere hasardratioestimer for kroppsmasseindeks og røyking.

Hasardratioestimaten i e-tabell 4 og e-tabell 5 ble bare i liten grad endret av den multivariate modellen med inkludering av alle risikofaktorene (data ikke vist). Det eneste unntaket var hasardratio for sirkulasjonssykdommer i assosiasjon med fedme, hvor estimatet var 1,7 før justering og 1,4 etter justering for systolisk blodtrykk.

I overlevelsesanalysen, der systolisk blodtrykk ble inkludert som en kontinuerlig variabel, utgjorde en økning i systolisk blodtrykk på 15 mm Hg en hasardratio på 1,27 (1,25–1,29) for sirkulasjonssykdommer i oppfølgingsperioden under ett. Blodtrykkseffekten var noe sterkere de første 20 årene av oppfølgingen, da en økning på 15 mm Hg var assosiert med en hasardratio på 1,32 (1,30–1,35) for sirkulasjonssykdommer, 1,25 (1,22–1,28) for iskemisk hjertesykdom og 1,48 (1,41–1,55) for død av slag.

Tabell 3 Endringer i livslengde i assosiasjon med sosiodemografiske kjennemerker 1960 og enkelte resultater av bedriftslegers helsekontroll hos 15 535 deltakere i Linoljeforsøket som døde mellom 1967 og 2005. Lineær regresjonsanalyse

Kategori	Dødsalder (år) (gjennomsnitt)	SD	Forskjell ¹	95 % KI
Total	76,6	9,1		
Sivilstatus 1960				
Gift	76,8	9,1	0	Referanse
Ugift	75,3	8,9	-1,0	-1,6 til -0,4
Enkemann	75,1	8,8	-1,2	-2,4 til +0,1
Separert/skilt	74,3	8,5	-1,9	-3,0 til -0,8
Ukjent	75,5	9,3	-0,5	-2,1 til +1,2
Bostedsregion 1960 (fylkesnummer)				
Oslo-Akershus (03, 02)	76,5	9,0	0	Referanse
Østlandet for øvrig (01, 04-08)	76,6	9,0	+0,3	-0,1 til +0,6
Sør-Norge (09-11)	76,6	9,4	+0,4	-0,1 til +0,9
Vest-Norge (12-14)	77,8	9,1	+1,3	+0,7 til +1,9
Midt-Norge (15-17)	76,2	9,0	-0,2	-0,7 til +0,4
Nord-Norge (18-20)	76,0	9,0	-0,3	-1,1 til +0,6
Ukjent	75,5	9,3	- ²	
Næringsgruppe 1960				
Primær	77,7	9,0	+0,9	-0,1 til +1,9
Sekundær	76,5	9,0	-0,3	-0,7 til +0,1
Tertiær	76,9	9,1	0	Referanse
Ukjent	76,2	9,3	-0,3	-1,2 til +0,6
Yrkesgruppe 1960				
Ikke-manuell	77,8	9,2	0	Referanse
Manuell	76,3	9,0	-1,3	-1,7 til -0,9
Ukjent	75,7	8,9	-1,4	-2,1 til -0,8
Systolisk blodtrykk (mm Hg)				
< 125	78,2	9,1	0	Referanse
125-134	77,6	8,9	-0,6	-1,0 til -0,2
135-144	76,8	8,9	-1,5	-1,9 til -1,1
145-154	75,1	8,7	-3,1	-3,6 til -2,6
155-164	74,3	9,0	-4,0	-4,6 til -3,4
165-174	73,1	8,5	-5,4	-6,2 til -4,7
175-184	73,5	8,7	-5,0	-5,9 til -4,1
185-194	71,6	8,4	-6,5	-7,9 til -5,1
≥ 195	71,0	8,4	-7,4	-8,7 til -6,2
Ukjent	75,8	10,3	-3,6	-5,6 til -1,5
Kroppsmasseindeks (BMI) (kg/m ²)				
Undervekt (< 18,5)	74,7	9,2	-1,7	-3,0 til -0,5
Normalvekt (18,5-24,99)	76,8	9,0	0	Referanse
Overvekt (25,0-29,99)	76,6	9,1	+0,1	-0,2 til +0,3
Fedme (≥ 30)	74,2	8,7	-1,4	-2,1 til -0,7
Ukjent	76,9	9,9	+1,7	-0,1 til +3,6
Sigarettøyking				
Ikke-røyker	77,9	9,1	0	Referanse
1-4 sigaretter daglig	76,9	8,9	-0,9	-1,5 til -0,4
5-14 sigaretter daglig	75,3	8,7	-2,4	-2,8 til -2,0
≥ 15 sigaretter daglig	74,1	8,7	-3,5	-4,0 til -3,0
Ukjent	76,7	9,1	-1,0	-1,3 til -0,6
Senkningsreaksjon				
Ikke forhøyet	77,2	9,0	0	Referanse
Tvilsomt forhøyet	74,3	9,0	-2,4	-3,0 til -1,9
Sikkert forhøyet	73,3	8,6	-3,3	-3,8 til -2,8
Ukjent	75,6	9,2	-1,4	-2,5 til -0,4
Konstant			82,6	82,1 til 83,2

¹ Justert for fødselsår og alle faktorene i tabellen | ² Estimert droppet på grunn av kolinearitet

Diskusjon

Denne studien viser at selv etter flere tiårs oppfølging var velkjente risikofaktorer som blodtrykk, sigarettøyking og fedme målt ved rutinemessige helsekontroller hos bedriftslege forbundet med redusert livslengde – både totaldød og årsaksspesifikk død. Resultatene antyder at det er en sosioøkonomisk gradient i levealder, selv om materialet er for homogent sammensatt av manuelle arbeidere i sekundærnæringen til at dette kan vurderes i nærmere detalj.

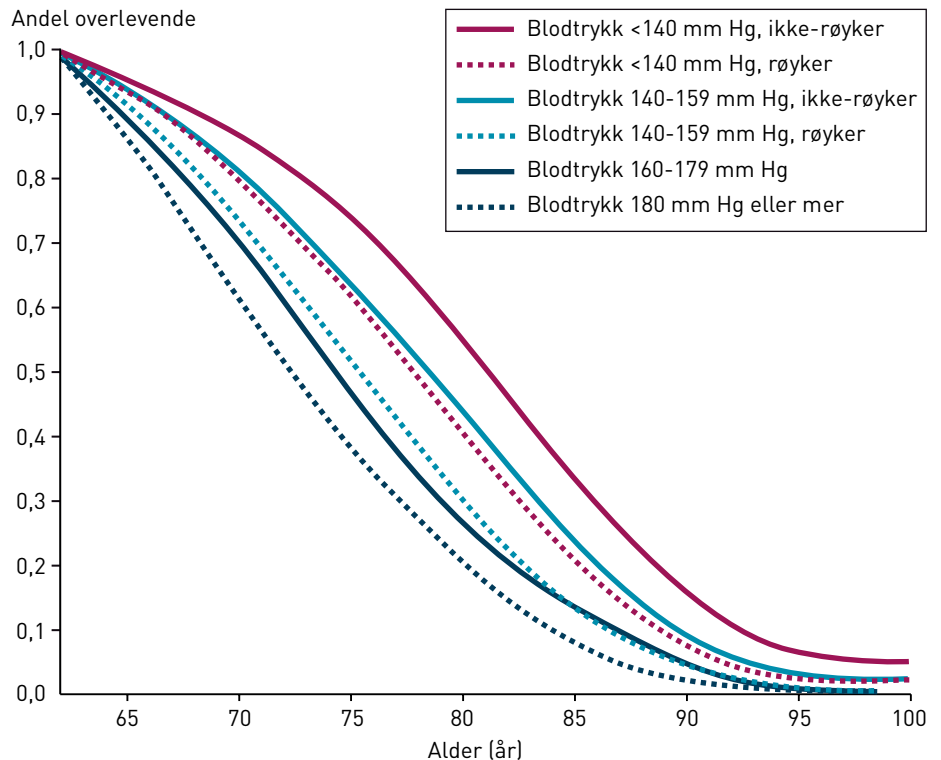
Det unike med denne studien er at vi har kunnet følge studiepopulasjonen helt til nesten alle var døde. Siden svært få utvandret, kunne vi analysere prediktorer for alder ved død ved enkel multippel regresjon. En rekke diagnostiske tester har vist at en additiv modell passer godt (ikke presentert) og at den kombinerte effekten av ulike kovariater kan finnes ved summasjon av effekter. For eksempel hadde menn med referanseverdier av alle faktorer en gjennomsnittlig levealder på 82,6 år. Med et systolisk blodtrykk på mellom 165 mm Hg og 174 mm Hg og rapportert røyking av minst 15 sigaretter daglig, var den estimerte levealder i gjennomsnitt 73,9 år, dvs. nær ni år lavere. Gjennomsnittlig levealder presentert på denne måten er intuitivt lett å forstå og gir informasjon utover hasardratioer som presenteres fra overlevelsesanalyser.

Helseundersøkelsene i Linoljeforsøket ble utført for nær 50 år siden blant arbeidsføre menn. De fleste var manuelle arbeidere på Østlandet, og alle arbeidet i virksomheter med bedriftshelsetjeneste. Man kan derfor reise spørsmål ved generaliserbarheten av funnene i studien. Det er også en svakhet at vi ikke kjenner til senere endringer når det gjelder risikofaktorene, og vi kan derfor ikke anslå betydningen av eventuell blodtrykksmedisinering, røykeslutt eller vektendring.

I beregningene av tapte leveår vil effektene av ekstremnivåene av risikofaktorene bli undervurdert fordi de 372 som var i live ut 2005 ikke er inkludert i de lineære regresjonsanalysene. De fleste av disse hadde en gunstig risikoprofil (e-tab 1). Hvis de var blitt inkludert, ville de ha trukket estimatene for alder ved død oppover for dem med gunstig profil. Gitt at alle de 372 levde til de ble 100 år, ville regresjonsanalysen gitt estimater for tapte leveår som var 0,4 år høyere for blodtrykk ≥ 195 mm Hg og 0,7 år høyere for røyking av ≥ 15 sigaretter daglig sammenliknet med tilsvarende estimater i tabell 3.

Blodtrykkseffekter

Vi fant en betydelig effekt av høyt blodtrykk, med fem tapte leveår for deltakere med systolisk blodtrykk ≥ 160 mm Hg sammenliknet med deltakere med < 125 mm Hg. Blodtrykkseffekten avtok over tid. Dette er i samsvar med resultatene av 33 års oppfølging i Oslo-undersøkelsen (13). Styrken på assosiasjonene mellom en økning i systolisk blodtrykk på 15 mm Hg og død av iskemisk

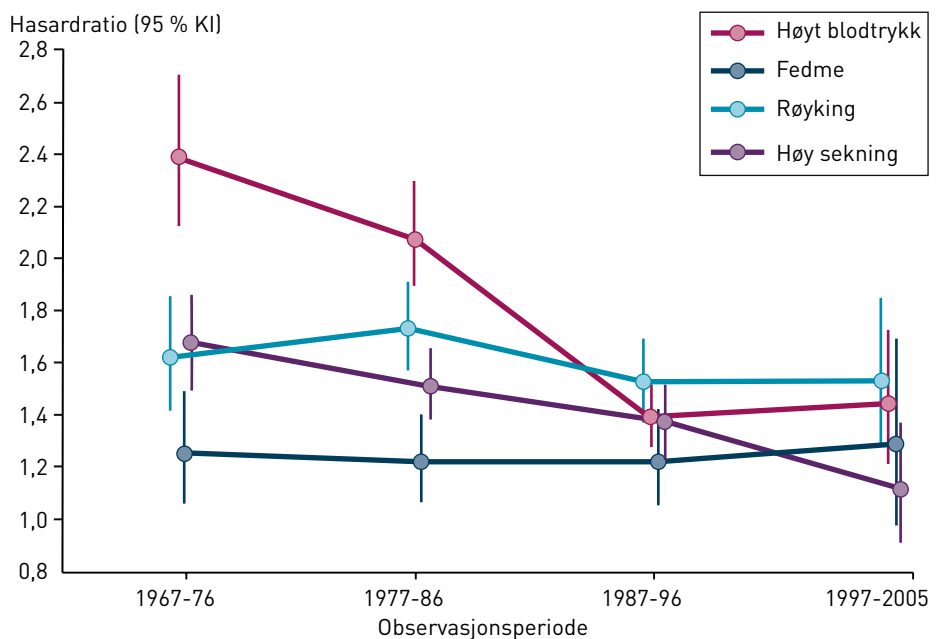


Figur 1 Overlevelse med oppfølging fra 62 års alder gruppert etter utvalgte kategorier av systolisk blodtrykk og røykevaner hos deltakere i Linoljeforsøket som var i arbeid i 1967

hjertesykdom eller slag ved oppfølging over 20 år var nesten identisk med tilsvarende oppfølging i blodtrykksundersøkelsen i Bergen (tabell 4 i referanse 12). Dette kan tyde på at blodtrykksmålingene hadde samme prediktive verdi som blodtrykksdataene fra Bergens-undersøkelsen, selv om Linoljeforsøket var basert på rutinemessige helseundersøkelser i forkant av prosjektet og

sannsynligvis belemret med større tilfeldige målefeil.

Blodtrykk i Bergens-undersøkelsen var basert på den siste av to målinger, i Linoljeforsøket var det basert på en ustandardisert og ikke presist beskrevet målemetode, i tillegg til at det var langt flere som gjennomførte målingene. Tilfeldige målefeil og intra-individuelle variasjoner i blodtrykk fører til



Figur 2 Hasardratio med 95 % konfidensintervall (KI) for død i fire oppfølgingsperioder mellom 1967 og 2005 fordelt på utvalgte risikofaktorer hos deltakere i Linoljeforsøket som var i arbeid i 1967. Høyt blodtrykk: systolisk blodtrykk ≥ 160 mm Hg versus < 125 mm Hg; fedme: BMI ≥ 30 kg/m² versus 18,5–24,99 kg/m²; røyking: ≥ 15 sigaretter daglig versus ikke-røyker; høy senkning: sikkert forhøyet versus ikke forhøyet

en underestimert av sammenhengen med dødelighet. I risikomodellen NORRISK er hasardratioen per 15 mm Hg systolisk blodtrykk 1,35 for sirkulasjonssykdommer totalt (15), det vil si litt høyere enn verdien 1,27, som vi fant. Dette kan skyldes flere tilfældige målefeil i vår studie.

Vi observerte en svakere sammenheng mellom blodtrykk og dødelighet etter 20 års oppfølging. Dette kan skyldes at blodtrykket kan ha endret seg og at deltakerne er blitt 20 år eldre, med gjennomsnittsalder på nesten 80 år. Det kan også skyldes at flere er blitt satt på blodtrykksbehandling. I den første delen av oppfølgingsperioden var det mye mindre blodtrykksbehandling i befolkningen enn det er i dag. En tolking av våre funn kan være at effekten av høyt blodtrykk blant personer som ikke har fått behandling er minst det vi har observert. Dette har også relevans for dagens medisin.

Røykeeffekter

De negative effektene av røyking var svakere enn i andre undersøkelser (9, 17), med hasardratioestimer assosiert med røyking av minst 15 sigaretter daglig på 1,3 for iskemisk hjertesykdom og 5,5 for lungekreft. Til sammenlikning ga en oppfølging av menn i store norske helseundersøkelser hasardratioestimer for død av lungekreft på 17 og 3 for henholdsvis dagligrøykere og tidligere røykere versus aldri røykere (tabell 4.25 og tabell 4.17 i referanse 18).

For dødelighet av iskemisk hjertesykdom var tilsvarende hasardratioestimer for dagligrøykere og tidligere røykere henholdsvis 3,3 og 1,5 for deltakere yngre enn 65 år og 1,7 og 1,3 for dem over 65 år (tabell 4.17 i referanse 18). Den lange oppfølgingstiden kan ikke være forklaringen, da hasardratioestimatene for død av alle årsaker holdt seg stabile over tid, i likhet med det som var tilfellet i Oslo-undersøkelsen (13).

Røykeedataene var, som i mange andre undersøkelser, basert på egenrapportering, og vi har ikke grunnlag for å anta at opplysningene skilte seg kvalitetsmessig fra dem i andre studier. Derimot kan det være mulig at angivelsen av daglig sigarettkonsum i 1960-årene er mangelfull – ved at den gir en systematisk overestimert av deltakernes historiske tobakkseksponering. Dette kan være tilfellet fordi deltakerne vokste opp i tidlige faser av røykeepidemien. De var i 30-årene da krigen sluttet og har derfor sannsynligvis debutert som røykere relativt sent i livet og med mer moderat konsum i ung alder, sammenliknet med dem som kom inn i senere faser av røykeepidemien (19, 20).

En slik tolking har støtte i resultatene av 50 års oppfølging av britiske leger, hvor økningen i dødelighet for røykerne var mer beskjeden for leger født før 1900 sammenliknet med leger født i perioden 1900–30 (14). Tolkingen var at de senere kohortene startet røykingen tidligere og med høyere intensitet (17). En annen mulig forklaring kan være at

vår referansekategori omfattet tidligere røykere. Vi vet ikke hvor mange av ikke-røykerne som hadde røykt tidligere.

Effekter av kroppsmasseindeks

I tråd med andre studier viste også denne studien en U-formet sammenheng mellom kroppsmasseindeks og død av alle årsaker, med estimert tapte leveår på 1,7 og 1,4 for henholdsvis undervektige (< 18,5 kg/m²) og fete (≥ 30 kg/m²), mens det var liten variasjon i dødelighet for en kroppsmasseindeks mellom 18,5 kg/m² og 30 kg/m².

Risikoen for å dø av sirkulasjonssykdommer økte jevnt med økende kroppsmasseindeks, mens det var en negativ assosiasjon for respirasjonssykdommer og ytre årsaker. Dette samsvarer med tidligere funn (21–24). Risikøkningen for død av lungekreft med lav kroppsmasseindeks var svakere i vår studie enn i den store internasjonale Prospective studies collaboration (24). Dette kan skyldes den relativt svake sammenhengen med røykevaner i vår studie.

Assosiasjoner med forhøyet senkningsreaksjon

Tidligere oppfølging i Linoljeforsøket har vist at det var overrisiko for koronar hjertesykdom (3) og død (10) hos deltakere med vedvarende høy senkningsreaksjon. Vår studie indikerer at disse assosiasjonene vedvarte over flere tiår, selv om de ble svekket etter hvert. Disse funnene er i samsvar med resultatene i andre studier (25, 26). Den mest nærliggende tolkingen er at kroniske inflammasjonsprosesser kan være en årsaksfaktor eller utgjøre et ledd i den patogenetiske prosessen ved aterosklerose (26, 27).

Dette kan også ses i sammenheng med CRP-nivå (C-reaktivt protein). Dette er en uspesifikk inflammasjonsmarkør hvor forhøyede konsentrasjonsnivåer er blitt koblet til økt risiko for blant annet hjerte- og karsykdom (28). Én enkelt CRP-måling har vist seg å forbedre risikoprediksjoner for koronar hjertesykdom utover de tradisjonelle risikofaktorene (29). Assosiasjonene med lungekreftdød og død av sykdom i respirasjonssystemet kunne forklares av liknende kroniske inflammasjonsprosesser.

Derimot er det vanskeligere å forklare assosiasjonen med ytre årsaker. Dette kan være et tilfeldig funn, men kan også skyldes uidentifisert og ukjent effektforveksling (konfundering).

Konklusjon

Etter en oppfølging på 40 år av mer enn 15 000 menn i 50-årene var nesten alle døde. Alder ved død var under hele oppfølgingsperioden assosiert med godt dokumenterte risikofaktorer målt før studiestart. Dette viser at resultatene ved rutinemessige helsekontroller i bedriftshelsetjenesten kan predikere overlevelse gjennom flere tiår. Dokumentasjonen av dette kan være et argument som støtter gjennomføring av slike helsekontroller og

som muligens kan innebære et forebyggende potensial – i den grad funnene blir fulgt opp medisinsk.

Vi takker Ola Thune, NAV, og Geir Skjeret, Forsvarets sanitet, som har tilrettelagt datafilene for analyse.

e-tab 1, e-tab 2, e-tab 4 og e-tab 5 finnes kun i Tidsskriftets nettgutave.

Tor Bjerkedal (f. 1926)

er dr.med. og master of public health fra Harvard. Han har vært professor i medisin (hygiene) ved Universitet i Bergen og ved Universitetet i Oslo, medisinsk konsulent i Rikstrykdeverket, forsker ved Institutt for militærmedisinsk epidemiologi ved Forsvarets sanitet og er fra 1996 professor emeritus ved Institutt for helse og samfunn, Universitetet i Oslo.

Ingen oppgitte interessekonflikter.

Petter Kristensen (f. 1944)

er dr.med., overlege og forskningssjef ved Avdeling for arbeidsmedisin og epidemiologi, Statens arbeidsmiljøinstitutt, og professor II ved Institutt for helse og samfunn, Universitetet i Oslo.

Ingen oppgitte interessekonflikter.

Randi Selmer (f. 1953)

er dr.philos., statistiker og seniorforsker ved Divisjon for epidemiologi, Folkehelseinstituttet.

Ingen oppgitte interessekonflikter.

Litteratur

- Owren PA, Hellem AJ, Ödegaard A. Linolenic acid for the prevention of thrombosis and myocardial infarction. *Lancet* 1964; 284: 975–9.
- Natvig H. Effekten av umettede fettsyrer på hypigeheten av hjerteinfarkt m.m. Resultatet av bedriftslegenes «oljeforsøk». *Tidsskr Nor Lægeforen* 1967; 87: 1033–41.
- Natvig H, Borchgrevink CF, Dedichen J et al. A controlled trial of the effect of linolenic acid on incidence of coronary heart disease. The Norwegian vegetable oil experiment of 1965–66. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 1968; 105: 1–20.
- Bruusgaard A. Forekomsten av hjerteinfarkt blant 60 000 arbeidstakere under bedriftslægekontroll: foreløpig meddelelse. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1960; 80: 797–9.
- Westlund K, Nicolaysen R. Ten-year mortality and morbidity related to serum-cholesterol. A follow-up of 3,751 men aged 40–49. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 1972; 127: 1–24.
- Berg KJ, Skaga E, Skjæggstad O et al. Effect of linseed oil on platelet adhesiveness and bleeding-time in patients with coronary heart-disease. *Lancet* 1965; 2: 980–2.
- Lewington S, Clarke R, Qizilbash N et al. 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.
- Whitlock G, Lewington S, Sherliker P et al. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet* 2009; 373: 1083–96.
- Vollset SE, Selmer R, Tverdal A et al. Hvor dødelig er røyking? Rapport 4: 1–24. Oslo: Nasjonalt folkehelseinstitutt, 2006.

>>>

10. Natvig H, Bjerkedal T. Dødsrisiko, kliniske funn og laboratorieprøver hos 50–59 år gamle menn: resultater av 17 års oppfølging av deltagerne i «Oljeforsøket» i 1964/65. Norsk bedriftshelse-tjeneste 1986; 7: 5–16.
11. Holmboe J. Helsekontroller – kjekt å ha? Tidsskr Nor Lægeforen 1996; 116: 2067–8.
12. Selmer R. Blood pressure and twenty-year mortality in the city of Bergen, Norway. Am J Epidemiol 1992; 136: 428–40.
13. Holme I, Tonstad S. Risikofaktorer og dødelighet – oppfølging av Oslo-undersøkelsen fra 1972–73. Tidsskr Nor Legeforen 2011; 131: 456–60.
14. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. Eur Heart J 2003; 24: 987–1003.
15. Selmer R, Lindman AS, Tverdal A et al. Modell for estimering av kardiovaskulær risiko i Norge. Tidsskr Nor Legeforen 2008; 128: 286–90.
16. Williams B, Lindholm LH, Sever P. Systolic pressure is all that matters. Lancet 2008; 371: 2219–21.
17. Doll R, Peto R, Boreham J et al. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. BMJ 2004; 328: 1519.
18. Selmer R. Helsemessige og økonomiske konsekvenser av tobakksrøyking: Hvor stor andel av sykkelighet og dødelighet i Norge i ett år kan tilskrives tobakksrøyking? I: Norges offentlige utredninger. Tobakksindustriens erstatningsansvar. NOU 2000: 16: 429–80.
19. Rønneberg A, Lund KE, Hafstad A. Lifetime smoking habits among Norwegian men and women born between 1890 and 1974. Int J Epidemiol 1994; 23: 267–76.
20. Lund KE, Lund M, Bryhni A. Tobakksforbruket hos kvinner og menn 1927–2007. Tidsskr Nor Legeforen 2009; 129: 1871–4.
21. Engeland A, Bjørge T, Selmer RM et al. Height and body mass index in relation to total mortality. Epidemiology 2003; 14: 293–9.
22. Koch D. Waaler revisited: the anthropometrics of mortality. Econ Hum Biol 2011; 9: 106–17.
23. Waaler HT. Height, weight and mortality. The Norwegian experience. Acta Med Scand Suppl 1984; 679: 1–56.
24. Whitlock G, Lewington S, Sherliker P et al. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. Lancet 2009; 373: 1083–96.
25. Gillum RF, Mussolino ME, Makuc DM. Erythrocyte sedimentation rate and coronary heart disease: the NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. J Clin Epidemiol 1995; 48: 353–61.
26. Andresdottir MB, Sigfusson N, Sigvaldason H et al. Erythrocyte sedimentation rate, an independent predictor of coronary heart disease in men and women: the Reykjavik Study. Am J Epidemiol 2003; 158: 844–51.
27. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. N Engl J Med 1999; 340: 115–26.
28. Bisoendial RJ, Boekholdt SM, Vergeer M et al. C-reactive protein is a mediator of cardiovascular disease. Eur Heart J 2010; 31: 2087–91.
29. Cushman M, Arnold AM, Psaty BM et al. C-reactive protein and the 10-year incidence of coronary heart disease in older men and women: the cardiovascular health study. Circulation 2005; 112: 25–31.

Mottatt 2.5. 2011, første revisjon innsendt 28.9. 2011, godkjent 20.10. 2011. Medisinsk redaktør Erlend T. Aasheim