

Risikofaktorer og dødelighet – oppfølging av Oslo-undersøkelsen fra 1972–73

Sammendrag

Bakgrunn. I Norge er betydningen av risikofaktorer etter flere tiårs oppfølging usikker. Vi har undersøkt betydningen av én enkelt måling av risikofaktorer for hjerte- og karsykdom for totaldødelighet.

Materiale og metode. Oslo-undersøkelsens data fra 14 846 friske menn som var undersøkt i 1972–73 og fulgt i 33 år ble analysert. Cox-regresjon og logistisk regresjon ble brukt til å estimere sammenhenger mellom koronare risikofaktorer og dødelighet. Dette ble gjort for 0–33-årsoppfølging og for oppfølging i 0–12 år, 12–24 år og 24–33 år. Prediktiviteten til Westlunds risikoskår ble sammenliknet med risikoskårfunksjoner basert på klassiske og øvrige risikofaktorer.

Resultater. Totalkolesterolnivå, blodtrykk og røyking var de beste prediksjonsfaktorer for totalmortalitet i første periode i multivariat analyse. Triglyseridnivå, glukose, fysisk aktivitet i arbeid og lite fysisk aktivitet i fritid var assosiert med svakere, men stabilt økt risiko. Totalkolesterolnivå og blodtrykk fikk en svekket prediksjonsevne med økende tid, i motsetning til røyking (hasardratio 1,41; 95 % KI 1,38–1,45), som også ga best diskriminering mellom overlevende og døde. Westlunds risikoskår var noe dårligere til å predikere dødelighet enn trefaktorskåren. En skår basert på åtte faktorer ga ikke klinisk signifikant økning i prediktivitet over trefaktorskåren.

Fortolkning. De klassiske risikofaktorer predikerte mortalitet i alle perioder, bortsett fra totalkolesterolnivå i den siste perioden. Røyking var viktigste diskriminator mellom overlevende og døde. Trefaktorskåren ga adekvat prediksjonsevne sammenliknet med åttefaktorskåren.

Appendiks på www.tidsskriftet.no/holmeappendiks

> Se også side 440

Ingar Holme
Ingar.holme@uus.no
Serena Tonstad

Klinikk for forebyggende medisin
Senter for preventiv kardiologi
Oslo universitetssykehus, Ullevål

Sammenhenger mellom risikofaktorer for hjerte- og karsykdom og totaldødelighet er tidligere kartlagt i Norge (1). Blant mange risikofaktorer for insidens og død av hjerte- og karsykdom og totalmortalitet er tre utnevnt som klassiske: totalkolesterolnivå, systolisk blodtrykk og sigarettøyking (2, 3). Undersøkelser har vist at én måling av disse faktorene kan predikere død over flere tiår (1–4), og at kombinasjonen av flere øker relativ og absolutt risiko betydelig (2). Også andre såkalte metabolske faktorer gir tilleggsinformasjon om risiko for død (5). Det gjelder kroppsmasseindeks, triglyserid-, HDL-kolesterol- og glukosenivå (eller tilstedeværelse av diabetes). Disse faktorer samt blodtrykk $\geq 130/85$ mm Hg utgjør det såkalte metabolske syndrom. I Norge er det i mindre grad belyst hvilken prediktiv evne slike risikofaktorer har på lang sikt og hvilken betydning inklusjon av flere enn de tre klassiske faktorene har på prediksjon av totaldødelighet.

Ved å bruke data fra flere prospektive undersøkelser i Oslo gjennom 1960-årene utarbeidet Knut Westlund en risikoskår som senere er blitt benyttet i etterundersøkelsene av fremmøtte til fylkesundersøkelsene i regi av Statens helseundersøkelser (nå Nasjonalt folkehelseinstitutt) (6). Westlunds risikoskår var ikke basert på en multivariat analyse, da Cox' regresjonsteori og dataprogrammer ikke var utviklet, men det er tidligere vist at den er en god prediktor for sykkelighet og dødelighet av koronar hjertesykdom sammenliknet med risikoskåren basert på multivariate teknikker (7).

I Oslo-undersøkelsen fra 1972–73 ble det foretatt målinger av totalkolesterolnivå, blodtrykk og røyking og en del andre risikofaktorer (8, 9). Denne kohorten er nå blitt fulgt opp med henblikk på dødelighet frem til 2007, dvs. en ~33-årsoppfølging. Hensiktene med denne undersøkelsen var å sammenlikne prediksjonsevnen til risikofaktorer på totaldødeligheten på kort og på lang sikt og hvordan Westlunds risikoskår hevder seg i konkurransen med risikoskåren basert på de tre klassiske og øvrige faktorer som ble målt

i Oslo-undersøkelsen og brukt til å predikere død i den samme undersøkelsen.

Materiale og metode

Oslo-undersøkelsen er beskrevet i detalj tidligere (1, 8, 9). I korthet ble alle menn født i perioden 1923–32 (alder ved invitasjonen 40–49 år) invitert av Oslo kommune til en screeningundersøkelse (n = 25 640). Fremmøtet var 16 203 (63,2 %). Menn som ut fra ja/nei-spørsmål rapporterte å ha opplevd én eller flere kardiovaskulære hendelser (myokardialt infarkt n = 165, angina pectoris n = 198, bruk av nitroglyserin n = 92, andre hjertesykdommer n = 206, atherosclerosis obliterans n = 43, hjerneslag n = 36, høyt blodtrykk n = 457, diabetes n = 160) ble ekskludert (totalt 1 357 med én eller flere erkjente diagnoser).

Det ble målt serum-totalkolesterolnivå, serum-triglyseridnivå og serum-glukose i ikke-fastende tilstand samt systolisk og diastolisk blodtrykk, kroppshøyde og vekt. De fremmøtte fylte dessuten ut et spørreskjema med opplysninger om røykevaner (ikke dagligrøyker, 1–4 sigaretter/dag, 5–9 sigaretter/dag, 10–14 sigaretter/dag, 15–19 sigaretter/dag, 20–24 sigaretter/dag, ≥ 25 sigaretter/dag) og grad av fysisk aktivitet i arbeid og fritid.

Aktivitet i fritid ble definert som lett (lesing, TV-titting eller andre stillesittende aktiviteter), moderat (gange, sykling og søndagstur i minst fire timer i uken), intermedieær (trening, idrett, tungt hagearbeid i minst fire timer i uken) eller stor (hard trening, konkurranseidrett flere ganger per uke). Aktivitet i arbeid ble definert som lett (for det meste stillesittende arbeid, som skrivning, urmakerarbeid, montering), moderat (arbeid som krever mye gåing, så som butikkarbeid, lett industriarbeid, undervisning), intermedieær

Hovedbudskap

- Røyking og blodtrykk var de sterkeste prediktorer av totalmortalitet hos menn
- Sammenhengen mellom mortalitet og hhv. totalkolesterolnivå og blodtrykk svekket seg noe over tid
- Sammenhengen mellom mortalitet og hhv. triglyseridnivå og røyking svekket seg ikke over tid
- Trefaktorskåren ga adekvat prediksjonsevne sammenliknet med åttefaktorskåren

(arbeid som krever mye gåing og løfting, som postombæring, tungt industriarbeid, bygningsarbeid) eller stor (tungt manuelt arbeid, jordbruksarbeid, tungt bygningsarbeid).

Data vedrørende totaldødelighet med opplysninger om dødsdato frem til 1.1. 2007 ble gitt av Statistisk sentralbyrå og overført til førsteforfatter fra Nasjonalt folkehelseinstitutt i anonymisert form. Koblingen ble gjort av Statistisk sentralbyrå, men Folkehelseinstituttet klargjorde filen for SPSS-analyse. Hovedstudien og denne delstudien er godkjent av regional etisk komité for vitenskapelig forskning, Datatilsynet og Sosial- og helsedepartementet. Samtykke ble gitt av alle deltakere.

Statistiske analyser

Detaljerte forklaringer av begreper og metoder finnes i et appendiks (www.tidsskriftet.no/holmeappendiks). Vi regnet ut antall døde per 1 000 års oppfølging etter kvartiler av risikofaktorene totalkolesterolnivå, triglyserider og systolisk blodtrykk samt etter daglig røyking (ja/nei).

Det ble utført Cox-regresjonsanalyser av totaldødelighet i hver av oppfølgingsperiodene på 0–12 år, 12–24 år og 24–33 år samt totalt for hele perioden (0–33 år). For hele perioden ble det innledningsvis utført en trinnsvis baklengs multiplert Cox-regresjon med følgende kandidatvariabler: alder, totalkolesterolnivå, log triglyserider, systolisk blodtrykk, glukose, kroppshøyde og vekt som kontinuerlige variabler og grad av fysisk aktivitet i arbeid og i fritid samt antall sigaretter/dag som kategoriske variabler. Alle variabler unntatt kroppsvekt var statistisk signifikant assosiert til dødelighet ($p < 0,01$).

Det ble så laget en skår basert på de øvrige faktorer, unntatt alder, i en egen Cox-regresjonsanalyse, og produktsummen av variablene, unntatt vekt og regresjonskoeffisientene, ble definert som en åttefaktorskår (= sum av $X \cdot$ regresjonskoeffisient). Tilsvarende ble en forenklet skår basert bare på totalkolesterolnivå, systolisk blodtrykk og antall sigaretter/dag utviklet, kalt trefaktorskår. For å teste om sammenhengene mellom risikofaktorer og død varierte med tid siden screening, ble multivariat Cox-modell med tidsavhengig kovariat benyttet, der tid til død ble multiplisert med risikofaktor. Styrken av assosiasjoner mellom risikofaktorer og dødelighet ble angitt ved hasardratio med 95% konfidensintervall per standarddeviasjons økt verdi. For variablene antall sigaretter/dag og fysisk aktivitet beregnet vi også per standarddeviasjons økning av dødsrisiko, selv om dette ikke er kontinuerlige variabler.

For hele perioden ble åttefaktorskåren kalibrert ved at modellen med disse faktorer samt alder ble tilpasset ved Cox-regresjon i de 69% av mennene som hadde fødselsdag i de første åtte månedene av året. Denne modellen ble så brukt i en logistisk regre-

sjonsanalyse til å estimere sannsynligheten for død for alle de gjenværende 31% av mennene. Sannsynlighetene ble inndelt i desiler. Observert og kalkuleret (eller forventet) antall døde (summen av sannsynlighetene) ble sammenliknet i et diagram, og avvikele ble testet for signifikans ved hjelp av Hosmer-Lemeshows khikvadrattest med ni frihetsgrader (10).

Westlunds risikoskår (6) ble konstruert slik at poengene for totalkolesterolnivå varierte fra 1 til 23 (fra lavt til høyt kolesterolnivå). Systolisk blodtrykk varierte tilsvarende fra 1 til 4,5 og poengene for antall sigaretter/dag fra 1 til 4. Gradientene var basert på insidensundersøkelser av koronar hjertesykdom foretatt i Oslo i 1960-årene (11). Poengene ble så multiplisert, under antakelse om at de var noenlunde uavhengige risikofaktorer. I analysen er brukt naturlig logaritme for å gjøre Westlunds risikoskår sammenliknbar med andre skårer.

Modellenes diskriminerende evne ble uttrykt ved «receiver operating characteristics» (ROC), som er et forholdstall mellom sannsynligheten for å dø ifølge modellen for én som faktisk døde og sannsynligheten for å overleve for én som faktisk gjorde det. Målet er mye brukt, men er relativt lite sen-

sitivt (12). Forskjeller i ROC-areal på minst 0,02 enheter regnes vanligvis som en klinisk signifikant forskjell i prediksjonsevne mellom to modeller. Et mer sensitivt og klinisk nyttig mål for å sammenlikne modeller er «net reclassification improvement» (NRI), eller netto reklassifiseringsforbedring, som kan brukes til å sammenlikne én prediksjonsmodell med en annen (12). Denne ble benyttet for å sammenlikne trefaktorskåren med logaritmen av Westlunds skår. Netto andel blant de døde som ble oppklassifisert i dødsrisiko minus netto andel blant de overlevende som ble nedklassifisert ble beregnet. Det ble kjørt to logistiske modeller, én som inkluderte alder og trefaktorskår og én med alder og logaritmen av Westlunds skår. Vi laget fire kategorier for risiko ($< 10\%$, $10\text{--}14,9\%$, $15\text{--}24,9\%$, og $\geq 25\%$) basert på perioden 12–24 års oppfølging, da mennene i studien var i alderen 52–74 år.

Resultater

I løpet av 33 år døde 6 904 (46,5%) av de inkluderte mennene. Tabell 1 angir deskriptiv statistikk for risikofaktorene i 1972–73 hos de som døde og de som ikke døde i perioden. Risikofaktorverdiene var høyere hos de som døde i perioden sammenliknet med

Tabell 1 Risikofaktorer registrert i Oslo-undersøkelsen i 1972/73 for menn som døde i løpet av 33 år og overlevende menn (totalt antall = 14 846). Gjennomsnitt (SD) dersom ikke annet er angitt

	Døde (n = 6 904)		Overlevende (n = 7 942)	
Totalkolesterolnivå, mmol/l	6,53	(1,21)	6,28	(1,11)
Triglyserider, mmol/l	2,02	(1,25)	1,79	(1,25)
Glukose, mmol/l	6,72	(0,67)	6,67	(0,56)
Systolisk blodtrykk, mm Hg	137,5	(17,0)	132,9	(14,3)
Diastolisk blodtrykk, mm Hg	87,8	(11,3)	85,1	(9,9)
Kroppshøyde, cm	177,1	(6,6)	177,7	(6,3)
Kroppsvekt, kg	78,2	(11,2)	77,3	(9,4)
Kropps masseindeks, kg/m ²	24,9	(3,1)	24,5	(2,6)
Sigaretter/dag, n (%)				
Ingen	2 866	(41,5)	5 174	(65,1)
1–4	220	(3,2)	283	(3,6)
5–9	665	(9,6)	594	(7,5)
10–14	1 311	(19,0)	865	(10,9)
15–19	840	(12,2)	559	(7,0)
20–24	707	(10,2)	324	(4,1)
≥ 25	295	(4,3)	143	(1,8)
Fysisk aktivitet fritid, n (%)				
Lett	1 659	(24,0)	1 445	(18,2)
Moderat	4 046	(58,6)	4 752	(59,8)
Intermediær	1 106	(16,0)	1 588	(20,0)
Stor	93	(1,3)	157	(2,0)
Fysisk aktivitet arbeid, n (%)				
Lett	3 102	(44,9)	4 201	(52,9)
Moderat	2 066	(29,9)	2 317	(29,2)
Intermediær	1 407	(20,4)	1 194	(15,0)
Stor	329	(4,8)	230	(2,9)

Tabell 2 Totalt antall døde, sum gjennomlevd tid og dødsrate med 95 % konfidensintervall (KI) etter kvartiler (Q) av total kolesterolnivå (mmol/l), triglyserider (mmol/l) og systolisk blodtrykk (mm Hg) samt etter daglig røyking (ja/nei). Totalt antall = 14 846

Risikofaktor	Antall døde	Sum tid (år)	Dødsrate/1 000 år
Total kolesterolnivå			
Q1 (< 5,62)	1 499	118 894	12,6 (12,0–13,2)
Q2 (5,62–6,31)	1 622	106 378	15,2 (14,5–15,9)
Q3 (6,31–7,07)	1 756	106 512	16,5 (15,7–17,3)
Q4 (≥ 7,07)	2 027	102 755	19,7 (18,8–20,6)
Triglyserider			
Q1 (< 1,19)	1 476	108 901	13,6 (12,9–14,3)
Q2 (1,19–1,63)	1 619	109 302	14,8 (14,1–15,5)
Q3 (1,63–2,25)	1 779	105 982	16,8 (16,0–17,6)
Q4 (≥ 2,25)	2 030	103 361	19,6 (18,7–20,5)
Systolisk blodtrykk			
Q1 (< 124)	1 609	121 150	13,3 (12,7–13,9)
Q2 (124–132)	1 459	100 687	14,5 (13,8–15,2)
Q3 (132–144)	1 707	103 646	16,5 (15,7–17,3)
Q4 (≥ 144)	2 129	102 063	20,9 (20,0–21,8)
Daglig røyking			
Ja	4 811	226 571	21,2 (20,6–21,8)
Nei	2 093	200 975	10,4 (10,0–10,9)

verdiene hos overlevende, med unntak av høyde, som var lavere i gruppen som døde.

Tabell 2 viser antall døde per 1 000 års oppfølging etter kvartiler av risikofaktorer. Røyking var klart assosiert med den største

risikøkning. Aldersjusterte multivariate assosiasjoner mellom risikofaktorer og totaldødelighet er angitt i tabell 3, der oppfølgingsperioden er oppdelt i tre deler og hvor totalen også er gitt. Assosiasjonsgraden av

serum-total kolesterolnivå, glukose, blodtrykk, kroppshøyde og fysisk aktivitet i fritid ble svekket over oppfølgingsperioden, mens triglyseridnivå, kroppsmasseindeks, røyking og aktivitet i arbeid beholdt samme assosiasjonsstyrke.

Av de tre klassiske risikofaktorene er den sterkeste diskriminator for totaldødelighet antall sigaretter (tab 4). I perioden 12–24 år (valgt som eksempel) og hele perioden øker både sensitivitet og spesifisitet betydelig når røyking blir lagt til de andre to risikofaktorene. Systolisk blodtrykk er noe bedre prediktor enn total kolesterolnivå i disse periodene.

Nederst i tabell 3 er angitt assosiasjon mellom de ulike skårer og dødelighet. Westlunds skår var noe svakere assosiert til dødelighet enn de to andre. Tabell 5 viser at forskjellene først og fremst fremkommer i de to øverste desiler av skårene. Åttefaktorskår var systematisk sterkere assosiert til dødelighet, og dens diskriminerende evne målt ved ROC var også høyest sammenliknet med trefaktorskår, uten at sistnevnte ga klinisk signifikant lavere ROC-areal enn åttefaktorskår. Westlunds skår diskriminerte dårligere enn de to andre, da forskjellen var større enn 0,02 arealenheter.

E-tabell 6 gir kryssklassifiseringer av døde og overlevende etter de fire risikokategorier med alder og trefaktorskår i en logistisk modell og med alder og Westlunds skår i den andre. Andelen sant positive, represen-

Tabell 3 Hasardratio (HR) (95 % KI) for totaldødelighet per standarddeviasjon (SD) forskjell i risikofaktorer etter tid siden screening, justert for alder og hverandre¹. Totalt antall = 14 846

Risikofaktor ²	Tid siden screening (år)			Totalt (n = 6 904 dødsfall)
	0–12 (n = 804 dødsfall)	12–24 (n = 2 408 dødsfall)	24–33 (n = 3 692 dødsfall)	
	HR (95 % KI)	HR (95 % KI)	HR (95 % KI)	HR (95 % KI)
Total kolesterolnivå	1,16 (1,09–1,23)	1,07 (1,03–1,12)	1,01 (0,98–1,05)	1,05 (1,03–1,08)
Log triglyserider	1,04 (0,96–1,12)	1,10 (1,06–1,16)	1,07 (1,03–1,11)	1,08 (1,05–1,11)
Glukose	1,09 (1,03–1,15)	1,03 (0,99–1,07)	1,03 (0,99–1,06)	1,04 (1,01–1,06)
Systolisk blodtrykk	1,29 (1,21–1,37)	1,19 (1,15–1,23)	1,17 (1,14–1,21)	1,19 (1,15–1,23)
Diastolisk blodtrykk	1,32 (1,24–1,41)	1,21 (1,16–1,26)	1,16 (1,11–1,21)	1,20 (1,17–1,22)
Kroppsvekt	0,93 (0,86–1,01)	0,99 (0,94–1,04)	1,04 (1,00–1,08)	1,01 (0,98–1,04)
Kroppshøyde	0,94 (0,86–1,03)	0,98 (0,93–1,03)	0,97 (0,94–1,01)	0,97 (0,95–1,00)
Kroppsmasseindeks	0,94 (0,88–1,02)	0,99 (0,95–1,04)	1,03 (1,00–1,08)	1,01 (0,98–1,03)
Antall sigaretter/dag ³	1,40 (1,31–1,50)	1,43 (1,38–1,49)	1,41 (1,36–1,45)	1,41 (1,38–1,45)
Fysisk aktivitet i arbeid ⁴	1,07 (1,00–1,14)	1,07 (1,03–1,12)	1,08 (1,04–1,11)	1,07 (1,05–1,10)
Fysisk aktivitet i fritid ⁴	0,87 (0,81–0,94)	0,95 (0,91–0,99)	0,98 (0,95–1,01)	0,96 (0,93–0,98)
Trefaktorskår ⁵	1,71 (1,60–1,82)	1,61 (1,55–1,67)	1,54 (1,49–1,59)	1,58 (1,55–1,62)
Åttefaktorskår ⁵	1,75 (1,64–1,87)	1,64 (1,58–1,70)	1,56 (1,52–1,62)	1,61 (1,58–1,65)
Westlunds skår ⁵	1,62 (1,52–1,72)	1,50 (1,45–1,54)	1,39 (1,35–1,44)	1,46 (1,43–1,49)

¹ Justering kun for systolisk blodtrykk, ikke diastolisk blodtrykk. Ved analyse av diastolisk blodtrykk er det ikke justert for systolisk blodtrykk. Ved analyse av kroppsmasseindeks er høyde og vekt ikke justert for, og ved analyse av vekt og høyde er kroppsmasseindeks ikke justert for. Kroppsmasseindeks er ellers justert for i stedet for høyde og vekt separat

² P-verdiene for trend over periodene er < 0,0001 for total kolesterolnivå, 0,1 for triglyserider, 0,02 for glukose, 0,02 for systolisk blodtrykk, 0,001 for diastolisk blodtrykk, 0,02 for kroppsvekt, 0,1 for kroppsmasseindeks, 0,04 for kroppshøyde, 0,08 for røyking, 0,7 for aktivitet i arbeid og < 0,001 for aktivitet i fritid

³ Antall sigaretter/dag er her lagt inn som en intervallskalavariabel

⁴ Fysisk aktivitet er lagt inn som en intervallskalavariabel med verdier 1–4

⁵ Kun justert for alder

Tabell 4 NRI (net reclassification improvement) med konfidenintervall (KI) for perioden 12–24 år og 0–33 år når hver av de tre klassiske faktorer legges til de to øvrige

Faktor lagt til de to øvrige	Periode					
	12–24 år			0–33 år		
	Endring i sensitivitet (%)	Endring i spesifisitet (%)	Total NRI (95 % KI)	Endring i sensitivitet (%)	Endring i spesifisitet (%)	Total NRI (95 % KI)
Kolesterol	-0,6	1,6	1,0 (0,6–1,4)	8,8	7,2	16,0 (15,1–16,9)
Systolisk blodtrykk	0,1	3,8	3,9 (3,4–4,3)	8,1	10,6	18,7 (17,7–19,6)
Antall sigaretter	7,0	20,1	27,1 (25,8–28,4)	6,8	19,3	26,1 (26,0–27,2)

tert ved de døde over hoveddiagonalen minus de under, er $(479-392)/2\ 408 = 0,036$, mens de sant negative er gitt blant de overlevende nedenfor hoveddiagonalen minus de ovenfor ved $(2\ 650-1\ 945)/12\ 438 = 0,057$, som gir $NRI = 0,093$ (8,5–10,1). Dette viser at et betydelig antall menn ville blitt riktigere klassifisert ved å bruke trefaktorskår fremfor Westlunds skår.

Ved kliniske risikovurderinger vil det oftest være et spørsmål om behandlingsbeslutninger for dem med forhøyet risiko. En slik global NRI kan derfor også bli for grovkornet, og man vil være mer tjent med å vite om en person tilhører risikokategori 3 eller risikokategori 4. Ser man på andel blant de døde som trefaktorskår oppgraderer fra kategori 3 til kategori 4 (som derved burde øke sjansen for større behandlingsintensitet) minus de som ble nedgradert fra 4 til 3 blant alle med grad 3 og grad 4, fås $(246-85)/1\ 411 = 0,114$. Tilsvarende kan man blant de overlevende som var i kategori 3 eller kategori 4 se på den andel som ble nedklassifisert ved trefaktorskår minus de som ble oppgradert til grad 4. Denne andel ble $(321-610)/4\ 512 = -0,064$. Her observeres at trefaktorskår er bedre til å fange opp høyrisikomennene (de døde) enn Westlunds skår, mens den er dårligere til å nedgradere de overlevende fra høye risikonivåer.

E-figur 1 viser godt samsvar mellom observerte og forventede antall døde i denne delpopulasjonen (de 31 % som kalibreringen er gjennomført i) med Hosmer-Lemeshows khikvadrattest = 2,14 ($p > 0,50$), som derfor angir god intern kalibrering.

Diskusjon

Hovedfunnene er at de tre klassiske risikofaktorene (totalkolesterolnivå, blodtrykk og røyking) predikerte mortalitet over tid, men sammenheng ble svekket med økende tid for kolesterolnivå og blodtrykk. I tillegg til ikke å miste prediktivitet tilføyde røyking mest informasjon for å diskriminere mellom levende og døde i perioden. Skår basert på disse tre faktorene ga adekvat prediksjonsevne sammenliknet med skår som brukte åtte faktorer (de tre klassiske pluss triglyseridnivå, glukose, høyde og aktivitet i arbeid og i fritid). Triglyseridnivå var svakere assosiert med mortalitet enn totalkolesterolnivå i begynnelsen av perioden, men sammenhen-

gen ble ikke i lik grad svekket over tid. Westlunds skår var noe svakere assosiert til dødelighet enn trefaktor- og åttefaktorskårene, antakelig fordi den var tilpasset i andre materialer til et annet endepunkt og i en annen tidsperiode.

Grunnet den lange oppfølgingstiden ble denne inndelt i tre deler, og sammenlikninger av dødelighet mellom periodene ble gjort mulig med høy grad av statistisk presisjon. Når man skal vurdere prediksjonsevne over tid med en gitt måling ved start, må man vente at prediksjonsevnen synker med økende tid. Dette skyldes gjerne at personene endrer livsstil eller starter med medikamenter, det kan være effekten av alder og at høyrisikopersoner dør først og etterlater de øvrige med mindre gjennomsnittlig risiko. Både blodtrykk og kolesterolnivå er blitt betydelig redusert i befolkningen gjennom disse 30 årene (13, 14), og dette vil kunne svekke dødelighetsassosiasjoner over tid. I tillegg svekkes betydningen av lipider hvis informasjon om HDL- og LDL-kolesterolnivå mangler. Man kan også spekulere på om de som døde pga. høyt kolesterolnivå, døde av hjerteinfarkt i første periode av oppfølgingen. Triglyseridnivået påvirkes i mindre grad av medikamenter enn totalkolesterolnivået og er sterkt assosiert med overvekt. Vi så at de antropometriske faktorer, så som kroppsvekt og kroppsmasse-

indeks, heller ble styrket i assosiasjon med økende tid, som igjen er konsistent med at overvekt er blitt mer uttalt, samtidig som den har en høy grad av korrelasjon (tracking) over tid (15).

Styrken i gradienten mellom røyking og mortalitet stemmer godt overens med den som ble observert av Tverdal & Bjarveit i en oppfølging av 25 000 menn fra flere gjentatte fylkesundersøkelser i 1970-årene frem til 2003 (16). Vi finner at røyking er faktoren som viser sterkest absolutt (tab 2) og relativ (tab 3) assosiasjon med dødelighet, holder seg over tid (tab 3) og gir best diskriminering sammenliknet med totalkolesterolnivå og blodtrykk (tab 4). Resultatene er ikke overraskende, gitt at røyking påvirker risikoen for flere sykdommer enn hjerte- og karsykdommer.

Funnet er i overensstemmelse med norske retningslinjer for forebygging av hjerte- og karsykdom, der betydningen av å identifisere personer med høy risiko understrekes heller enn å finne dem med forøkte enkeltverdier, og at røyking blir vektlagt når behandlingsindikasjon for medikamenter skal vurderes (17). Til tross for at mennene i studien med de høyeste verdiene for kolesterolnivå og blodtrykk deltok i studier for å redusere risikoen (9), var det en for liten andel til å påvirke resultatene. Effektive kolesterol- og blodtrykksenkende medikamenter manglet den gang.

Tabell 5 Sammenlikning av skårenes diskriminerende evne på totalmortalitet ved hasardratio etter desiler og ROC-areal (95 % konfidensintervall)

Skår desiler	Log Westlunds skår		Cox' trefaktorskår		Cox' åttefaktorskår	
1	1	-	1	-	1	-
2	1,16	(0,98–1,36)	1,04	(0,92–1,19)	1,13	(0,99–1,29)
3	1,14	(0,97–1,35)	1,11	(0,97–1,26)	1,20	(1,05–1,37)
4	1,28	(1,09–1,50)	1,26	(1,11–1,43)	1,34	(1,18–1,53)
5	1,49	(1,27–1,74)	1,45	(1,28–1,64)	1,63	(1,43–1,84)
6	1,67	(1,43–1,95)	1,82	(1,61–2,06)	1,88	(1,66–2,13)
7	1,74	(1,49–2,03)	2,16	(1,92–2,43)	2,34	(2,08–2,64)
8	2,14	(1,83–2,49)	2,37	(2,11–2,67)	2,76	(2,45–3,11)
9	2,44	(2,10–2,84)	3,05	(2,72–3,42)	3,21	(2,86–3,61)
10	2,85	(2,45–3,31)	3,99	(3,56–4,46)	4,48	(4,00–5,02)
ROC-areal ¹	0,645	(0,636–0,654)	0,669	(0,661–0,678)	0,676	(0,667–0,684)

¹ ROC = receiver operating characteristics = forholdstall mellom sannsynlighet for å predikere et dødsfall blant de døde og sannsynlighet for å predikere et ikke-dødsfall blant de overlevende

Assosiasjonsgraden for fysisk fritidsaktivitet ble svekket over tid, mens aktivitet i arbeid, sannsynligvis en markør for sosial klasse, holdt stillingen. Endringer i fysisk aktivitet på fritiden er vanskelig å måle, selv med samme spørreskjema, så man vet faktisk ikke hvor store endringer som har skjedd på dette området, men data fra spørreskjemaer indikerer at fordelingen er blitt noe mer polarisert, det vil si det er flere som utøver mindre aktivitet og flere som trener mer (14).

En sammenlikning av Westlunds skår med tre- og åttefaktorskårene, som er optimalt tilpasset til dødelighet i dette materialet, kan synes ubalansert. I en tidligere oppfølging ble det påvist at Westlunds skår hadde en forbausende høy evne til å predikere nye tilfeller av koronarsykdom, til tross for at den ikke var tilpasset ved multivariat analyse og at den ble estimert fra to andre materialer fra en tid med en annen epidemiologi (7). Derfor var det ikke uventet at Westlunds skår hadde svakere prediksjonsevne enn de to øvrige, men målt med ROC var ikke forskjellen særlig slående, og assosiasjonsstyrken i desilanalysen viste relativt små forskjeller mellom trefaktorskår og Westlunds skår. En del av årsaken kan være at gradientene for sigaretter var omtrent like sterke hos Westlund som observert her, mens hans risikogradient i forhold til total kolesterolnivå var kraftigere enn den man nå fant ved å dele opp kolesterolnivå i 20 like deler. Det er grunn til å tro at hovedårsaken til at Westlunds skår falt litt tilbake, var at endepunktet var koronarsykdom, mens det var totaldødelighet her. Likevel har Westlunds skår hatt en betydelig prediktiv evne også med henblikk på totalmortalitet, til tross for at dødeligheten av iskemisk hjertesykdom utgjorde bare 24% av alle dødsfall (data ikke vist). Både ROC-areal og

NRI-kalkuleringer viste at Westlunds skår var noe mindre prediktiv enn en optimalt tilpasset trefaktorskår, mens den faktisk var bedre til å predikere lav risiko enn trefaktorskåren for de menn som overlevde minst inntil perioden 12–24 år.

Som konklusjon stadfester disse dataene at én måling av total kolesterolnivå, triglyseridnivå, glukose, blodtrykk, fysisk aktivitet og røyking predikerer totaldødeligheten over 33 år hos menn. Dette tyder på at man når det gjelder primærpreventive tiltak bør legge hovedvekt på disse faktorene, men mest på røyking.

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

e-tab 6 og e-fig 1 finnes kun i Tidsskriftets nettutgave.

Litteratur

- Håheim LL, Holme I, Hjermmann I et al. The predictability of risk factors with respect to incidence and mortality of myocardial infarction and total mortality. A 12-year follow-up of the Oslo Study, Norway. *J Intern Med* 1993; 234: 17–24.
- Kannel WB, Neaton JD, Wentworth D et al. Overall and coronary heart disease mortality rates in relation to major risk factors in 325,348 men screened for the MRFIT. Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Am Heart J* 1986; 112: 825–36.
- Keil U, Liese AD, Hense HW et al. Classical risk factors and their impact on incident non-fatal and fatal myocardial infarction and all-cause mortality in southern Germany. Results from the MONICA Augsburg cohort study 1984–1992. *Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Diseases*. *Eur Heart J* 1998; 19: 1197–207.
- Menotti A, Kromhout D, Blackburn H et al. Forty-year mortality from cardiovascular diseases and all causes of death in the US Railroad cohort of the Seven Countries Study. *Eur J Epidemiol* 2004; 19: 417–24.
- Hildrum B, Mykletun A, Dahl AA et al. Metabolic syndrome and risk of mortality in middle-aged versus elderly individuals: the Nord-Trøndelag Health Study (HUNT). *Diabetologia* 2009; 52: 583–90.
- Holme I, Helgeland A, Hjermmann I et al. Physical activity at work and at leisure in relation to coronary risk factors and social class. A 4-year mortality follow-up. The Oslo study. *Acta Med Scand* 1981; 209: 277–83.
- Holme I, Lund Håheim L, Hjermmann I. Prediksjonsfunksjoner for 21 års utvikling av hjerteinfarkt fra Oslo-undersøkelsen 1972/73. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2003; 123: 1050–4.
- Leren P, Askevold EM, Foss OP et al. The Oslo Study. Cardiovascular disease in middle-aged and young Oslo men. *Acta Med Scand Suppl* 1975; 588: 1–38.
- Holme I, Helgeland A, Hjermmann I et al. Four and two-thirds years incidence of coronary heart disease in middle-aged men: the Oslo study. *Am J Epidemiol* 1980; 112: 149–60.
- Lemeshow S, Hosmer DW jr. A review of goodness of fit statistics for use in the development of logistic regression models. *Am J Epidemiol* 1982; 115: 92–106.
- 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.
- Pencina MJ, D'Agostino RB sr., D'Agostino RB jr. et al. Evaluating the added predictive ability of a new marker: from area under the ROC curve to reclassification and beyond. *Stat Med* 2008; 27: 157–72, discussion 207–12.
- Håheim LL, Holme I, Sjøgaard AJ et al. Endring i risikofaktorer for hjerte- og karsykdom blant menn i Oslo gjennom 28 år. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2006; 126: 2240–5.
- Anderssen SA, Engeland A, Sjøgaard AJ et al. Changes in physical activity behavior and the development of body mass index during the last 30 years in Norway. *Scand J Med Sci Sports* 2008; 18: 309–17.
- Ulmer H, Kelleher C, Diem G et al. Long-term tracking of cardiovascular risk factors among men and women in a large population-based health system: the Vorarlberg Health Monitoring & Promotion Programme. *Eur Heart J* 2003; 24: 1004–13.
- Tverdal A, Bjartveit K. Health consequences of reduced daily cigarette consumption. *Tob Control* 2006; 15: 472–80.
- Norheim OF, Gjelsvik B, Kjeldsen SE et al. Retningslinjer for individuell primærforebygging av hjerte- og karsykdommer. Oslo: Helsedirektoratet, 2009.

Mottatt 14.3. 2010, første revisjon innsendt 2.9. 2010, godkjent 25.11. 2010. Medisinsk redaktør Siri Lunde.