

Serum total kolesterol og dødelighet av iskemisk hjertesykdom, alle sirkulasjonssykdommer og alle årsaker:

25 års oppfølging av første hjerte-karundersøkelse i Finnmark, Oppland og Sogn og Fjordane

Randi Selmer og Aage Tverdal

Divisjon for epidemiologi, Folkehelseinstituttet

Korrespondanse: Randi Selmer, Nasjonalt folkehelseinstitutt, Postboks 4404 Nydalen, 0403 Oslo
Telefon: 23 40 82 15 Telefax: 23 40 82 52 E-post: randi.selmer@fhi.no

SAMMENDRAG

Formålet er å studere serum total kolesterol som prediktor for dødelighet av iskemisk hjertesykdom, alle sirkulasjonssykdommer og alle årsaker. 22879 menn og 22119 kvinner som var 35-49 år ved første hjerte-karundersøkelse i Oppland, Sogn og Fjordane og Finnmark i 1974-78 er fulgt opp med hensyn på dødelighet ut 2000. Både totaldødelighet og årsaksspesifikk dødelighet øker med økende kolesterol hos både menn og kvinner. Sammenhengen er den samme for forskjellige nivåer av systolisk blodtrykk og blant både røykere og ikke-røykere. Den relative risiko for dødelighet av iskemisk hjertesykdom forbundet med 1 mmol/l økning i serum total kolesterol er 1,31 (95% KI: 1,27-1,34) hos menn og 1,39 (95% KI: 1,32-1,47) hos kvinner justert for alder, mens den synker til 1,26 (95% KI: 1,23-1,30) hos menn og 1,32 (95% KI: 1,24-1,41) hos kvinner når vi justerer for blodtrykk og daglig røyking. Hvis man i tillegg til høyt kolesterol har høyt blodtrykk og røyker daglig er risikoen betydelig forhøyet hos både menn og kvinner.

Selmer R, Tverdal A. Serum total cholesterol and mortality from ischaemic heart disease, all cardiovascular causes and all causes: 25-year follow-up of the first cardiovascular screening in Finnmark, Oppland and Sogn og Fjordane. *Nor J Epidemiol* 2003; 13 (1): 115-125.

ENGLISH SUMMARY

In this study we analyse serum total cholesterol as a predictor of long-term mortality from ischaemic heart disease, all cardiovascular causes and all causes. 22879 men and 22119 women aged 35-49 years, who participated in the first cardiovascular screening in Oppland, Sogn og Fjordane and Finnmark in 1974-78 have been followed with respect to cause specific mortality through Dec 31, 2000. Total and cause specific mortality showed a positive association with total cholesterol. The association is similar at different levels of systolic blood pressure and among smokers and non-smokers. The age-adjusted relative risk associated with 1 mmol/l increase in total cholesterol was 1.31 (95% CI: 1.27-1.34) among men and 1.39 (95% CI: 1.32-1.47) among women, decreasing to 1.26 (95% CI: 1.23-1.30) in men and 1.32 (95% CI: 1.24-1.41) in women when adjusted for blood pressure and daily smoking (yes/no). Persons with more than one risk factor had a substantially increased risk of both cardiovascular and total mortality.

INNLEDNING

Serum total kolesterol er en veletablert risikofaktor for hjerte-karsykdom og inngår sammen med systolisk blodtrykk, daglig antall sigaretter, koronarsykdom i familien og kjønn i infarkttrisk¹⁻⁴. Det har vært gjort oppfølgingsstudier med hensyn på sammenhengen mellom serum total kolesterol og insidensen av hjerteinfarkt og dødelighet i norske studier⁵⁻⁷. Tverdal har analysert dødelighet blant deltagere ved de første hjerte-karundersøkelsene i Oppland, Sogn og Fjordane og Finnmark gjennomført i 1974-78, samt Oslounder-

søkelsen 1972 og Tromsøundersøkelsen 1974⁴. Dødelighetsoppfølgingen var da ut 1983. Nå er det samme materialet uten Tromsø og Oslo, koblet mot dødelighetsopplysninger ut 2000. Med det store antall deltagere og etterhvert et betydelig antall endepunkter, har vi muligheter til å presentere mer detaljerte analyser enn det som er gjort tidligere, stratifisert på røykevaner og blodtrykk, blant både kvinner og menn. Selv om det er publisert en lang rekke internasjonale studier, er det få som har studert sammenhengen mellom kolesterol og infarktdødelighet hos kvinner så detaljert som vi gjør i denne studien. Spørsmål som vi ønsker svar på, er: Er

sammenhengen den samme for menn og kvinner, på forskjellige nivåer av systolisk blodtrykk og røykevaner? Hva er risikoen for dødelighet av ulike årsaker når en mann eller kvinne har både høyt blodtrykk, høyt serum totalkolesterol og er dagligrøyker?

MATERIALE OG METODE

De første hjerte-karundersøkelsene ble gjennomført i Finnmark, Sogn og Fjordane og Oppland i perioden 1974-78. Alle i alder 35-49 år ble invitert og nærmere 90% deltok. På baksiden av invitasjonsbrevet var det et ensides spørreskjema som deltagerne fylte ut hjemme og tok med til undersøkelsen der det ble målt høyde og vekt og blodtrykk, samt tatt en ikke fastende blodprøve for analyse av serum totalkolesterol, triglyserider og glukose. Metodene for måling av serum totalkolesterol og systolisk blodtrykk er beskrevet⁸. Vi har valgt ut dem som ikke hadde kjent hjertekarsykdom ved undersøkelsen, dvs. svarte nei på samtlige spørsmål: "Har De eller har De hatt: hjerteinfarkt, angina pectoris, annen hjertesykdom, åreforkalkning i beina, hjerneslag, sukkersyke?", "Bruker De nitroglyserin?", "Er De under behandling for høyt blodtrykk?" og som hadde svar som ikke pekte i retning av symptomer på angina pectoris eller åreforkalkning i beina. Disse betegnes som "hjerterfriske". Datamaterialet vårt består etter dette av 22879 menn og 22119 kvinner. I tilleggssanalyser av dødelighet av iskemisk hjertesykdom har vi inkludert alle, 26617 menn og 25511 kvinner.

Opplysninger om dødsårsak og tidspunkt for død er koblet på fra dødsårsaksregisteret i Statistisk sentralbyrå. Emigrasjonsdato er hentet fra det sentrale personregister. Vi har i dette arbeidet brukt underliggende

dødsårsak (første diagnose) og har studert følgende dødsårsaker i tillegg til totaldød:

1. iskemisk hjertesykdom: ICD-8+9 410-414, ICD-10 I20-I25
2. alle sirkulasjonssykdommer inkl plutselig død av ukjent årsak: ICD-8: 390-444.1, 444.3-458 + 795-796, ICD-9 390-459+ 798.1-9, 799 ICD-10 I00-I99 + R96-R99

Disse kodene er hentet fra den europeiske forkortede dødsårsaksliste: kode 34 iskemisk hjertesykdom, kode 33 sykdommer i sirkulasjonsorganer og kode 57 ukjent og uspesifisert årsak. Den europeiske forkortede dødsårsakslisten brukes av EU's statistiske kontor (EUROSTAT) ved publisering av dødsårsaksstatistikk.

Aldersjusterte dødelighetsrater (indirekte metode) per 100 000 personår er beregnet og relativ risiko fra proporsjonal levetidsmodell (Cox-regresjon) er estimert.

RESULTATER

Oppfølgingsstudien omfatter totalt 531022 leveår for menn og 472506 leveår for kvinner.

Iskemisk hjertesykdom

Det var totalt 1352 dødsfall av iskemisk hjertesykdom blant menn og 259 blant kvinner i oppfølgingsperioden.

Dødeligheten øker jevnt med økende totalkolesterol for både menn og kvinner helt fra 4 mmol/l uten noen terskelverdi (tabell 1). Mennene har gjennomsnittlig nær fem ganger høyere dødelighet enn kvinnene. Sammenhengen er lineær på logaritmisk skala

Tabell 1. Dødelighet etter serum totalkolesterol blant 22879 menn og 22119 kvinner 35-49 år ved første hjerte-karundersøkelse i Finnmark, Oppland og Sogn og Fjordane 1974-1978. Dødelighet per 31.12.2000.

Kjønn	Totalkolesterol mmol/l	Antall	Leveår	Døde	Iskemisk	Sirkulasjon inkl. plutselig død	Døde per 100 000 personår aldersjustert		
							Totaldød	Iskemisk	Sirkulasjon inkl. plutselig død
Mann	< 4	249	5859	30	4	6	580	79	117
	4-4,99	2388	56417	306	58	101	589	113	197
	5-5,99	6730	157662	1028	232	392	677	154	259
	6-6,99	7225	168030	1352	421	632	791	245	369
	7-7,99	4076	93345	993	364	509	1014	369	517
	8-8,99	1558	35365	430	169	255	1142	445	673
	9-9,99	467	10385	161	73	95	1418	635	829
	10+	186	3959	71	31	42	1675	725	985
Kvinne	< 4	261	6252	21	1	5	422	22	110
	4-4,99	2676	64420	187	11	30	332	20	56
	5-5,99	7264	174541	602	42	116	364	26	71
	6-6,99	6921	165872	693	79	179	408	46	104
	7-7,99	3355	80160	416	66	140	471	73	154
	8-8,99	1175	28206	177	35	58	538	104	169
	9-9,99	325	7647	59	17	22	669	189	240
	10+	142	3386	25	8	12	641	203	298

for begge kjønn (figur 1a), noe som betyr at dødeligheten øker eksponensielt med økende nivå av total-kolesterol. En testing av interaksjon mellom kjønn og kolesterol i en proporsjonal levetidsmodell viser at den relative stigningen er litt brattere for kvinner ($p=0,04$). Justert for alder, øker dødeligheten med 31% (95% KI: 27%-34%) hos menn og 39% (95% KI: 32%-47%) hos kvinner per 1 mmol/l økning i totalkolesterol. En økning på 5 mmol/l hos kvinner gir en relativ risiko som svarer til forholdet mellom dødeligheten hos menn og kvinner.

Dødeligheten av iskemisk hjertesykdom øker med økende kolesterol innen hver kategori av systolisk blodtrykk for både menn og kvinner (tabell 2a og 2b og figur 1b). Risikoen øker også med systolisk blodtrykk for hvert nivå av serum totalkolesterol ($p(\text{interaksjon})=0,09$ hos menn og $0,72$ hos kvinner). Dødeligheten blant menn med blodtrykk over 150 mm Hg og kolesterol over 9 mmol/l er 20 ganger høyere enn dødeligheten for menn med kolesterol mellom 4 og 5 og blodtrykk under 130 mmHg. Risikoen for kvinner med blodtrykk over 150 mmHg ligger betydelig under risikoen for menn med blodtrykk under 130 for alle nivåer av serum totalkolesterol. Dødelighet for kvinner med blodtrykk over 150 og totalkolesterol over 10 er på samme nivå som for menn med blodtrykk mellom 130 og 150 og kolesterol på 7 eller blodtrykk under 130 og kolesterol på 8.

Det er en økende dødelighet med økende totalkolesterol både for dagligrøykere og ikke dagligrøykere ved undersøkelsen (tabell 3 og figur 1c), men dagligrøykerne ligger over ikke-røykerne for alle nivåer av kolesterol. Risikoen for kvinner som røykte, ligger bare litt under menn som ikke røykte. Kurvene er nær parallelle bortsett fra for de aller høyeste verdiene av kolesterol for menn der effekten av røyking er mindre ($p(\text{interaksjon})=0,03$ hos menn og $0,09$ hos kvinner).

Kryssklassifisering etter kolesterol, blodtrykk og dagligrøyking, viser at dødeligheten av iskemisk hjertesykdom øker med økende kolesterol innen hver kategori av dagligrøyking og blodtrykk (tabell 4a og 4b). Menn med kolesterol over 8 mmol/l og blodtrykk over 150 mm Hg og som oppgav at de røykte daglig, hadde i gjennomsnitt over 30 ganger høyere risiko for å dø av iskemisk hjertesykdom enn menn med kolesterol under 5, blodtrykk under 130 og ikke dagligrøyker (29 vs. 958 per 100 000 personår).

I en proporsjonal levetidsmodell med alder, systolisk blodtrykk og serum totalkolesterol inne som kontinuerte variable og dagligrøyking inne som en dikotom variabel (ja/nei), er den estimerte relative risiko forbundet med en økning på 1 mmol/l i serum totalkolesterol 1,26 (95% KI: 1,23-1,30) for menn og 1,32 (95% KI: 1,24-1,41) for kvinner, mens en 10 mm økning i systolisk blodtrykk er assosiert med en relativ risiko på 1,21 (95% KI 1,19-1,23) for menn og 1,28 (95% KI: 1,21-1,36) for kvinner og dagligrøyking (ja/nei) 2,8 (95% KI: 2,5-3,1) for menn og 3,6 (95% KI 2,8-4,7) for kvinner. Den relative risiko forbundet

med dagligrøyking tilsvarer en økning på 54 mm systolisk blodtrykk eller 4,3 mmol/l serum totalkolesterol for menn og 51 mm økning i systolisk blodtrykk eller 4,6 mmol/l serum totalkolesterol for kvinner.

Vi fant en signifikant effekt av fylke da vi inkluderte dette som en kovariat i modellen, med den laveste dødeligheten i Sogn og Fjordane og den høyeste i Finnmark blant menn. Blant kvinner var dødeligheten lavest i Sogn og Fjordane og nokså lik i Finnmark og Oppland (ikke vist). Separate analyser for de tre fylkene viste varierende relativ risiko for dødelighet av iskemisk hjertesykdom assosiert med serum totalkolesterol, med den laveste i Finnmark og den høyeste i Sogn og Fjordane, men i en modell med alder, kolesterol, systolisk blodtrykk og dagligrøyking som kovariater i tillegg til fylke, var det ingen signifikant interaksjon mellom fylke og kolesterol ($p=0,46$ blant menn og $p=0,15$ blant kvinner). Inkludering av fylke i modellen førte heller ikke til endrede regresjonskoeffisienter for kolesterol.

I disse analysene har vi valgt ut de såkalte "hjer-tefriske". Tilleggsanalyser av totalmaterialet, inkludert personer med symptomer og kjent hjerte-karsykdom, gav justert relativ risiko forbundet med 1 mmol/l økning i serum totalkolesterol på 1,28 (95% KI 1,25-1,31) blant menn og 1,34 (95% KI 1,28-1,41) blant kvinner, altså en litt sterkere sammenheng enn blant "hjer-tefriske". I en modell med de tre kategoriene "hjer-tefriske", "symptomer på hjerte-karsykdom" og "kjent hjerte-karsykdom" inkludert i modellen, viste en sterk effekt av kategori: Gruppen med hjerte-karsykdom hadde 2,9 ganger høyere dødelighet av iskemisk hjertesykdom og gruppen med symptomer 1,6 ganger høyere dødelighet enn de "hjer-tefriske" blant menn, justert for risikofaktorene. For kvinner var tilsvarende justert relativ risiko 3,5 blant dem som oppgav hjerte-karsykdom og 1,9 blant dem som hadde symptomer. Men det var ingen signifikant forskjellig trend etter kolesterol i de tre gruppene.

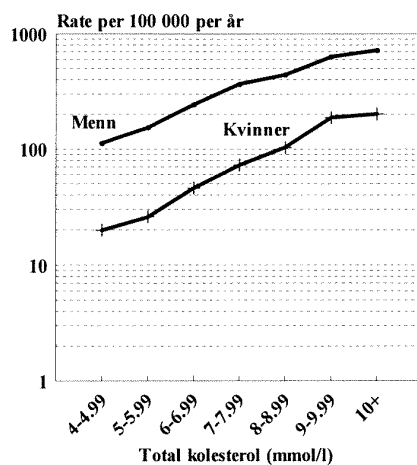
Alle sirkulasjonssykdommer

Det var totalt 2032 dødsfall av alle sirkulasjonssykdommer inkludert plutselig død av ukjent årsak blant menn og 562 blant kvinner.

Sammenhengen mellom totalkolesterol og dødelighet av alle sirkulasjonssykdommer samlet er den samme som for iskemisk hjertesykdom for menn (tabell 1, figur 2a), men på et noe høyere nivå. Iskemisk hjertesykdom utgjør litt under 60% av alle sirkulasjonsdødsfall i de laveste kategoriene av kolesterol, og mellom 70 og 80% over 9 mmol/l for menn. For kvinner er sammenhengen den samme som for menn, men på et lavere nivå. For alle nivåer av kolesterol er dødeligheten rundt 3,5 ganger høyere blant menn enn blant kvinner. Iskemisk hjertesykdom utgjør mellom 20 og 40% av alle sirkulasjonsdødsfall i de laveste kategoriene av kolesterol, og mellom 60 og 80% blant kvinner med kolesterol over 8.

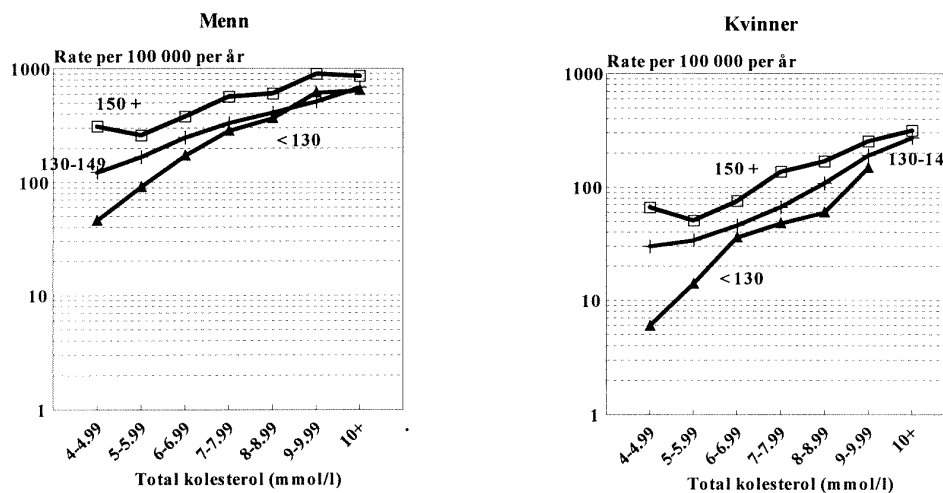
Iskemisk hjertesykdom

a



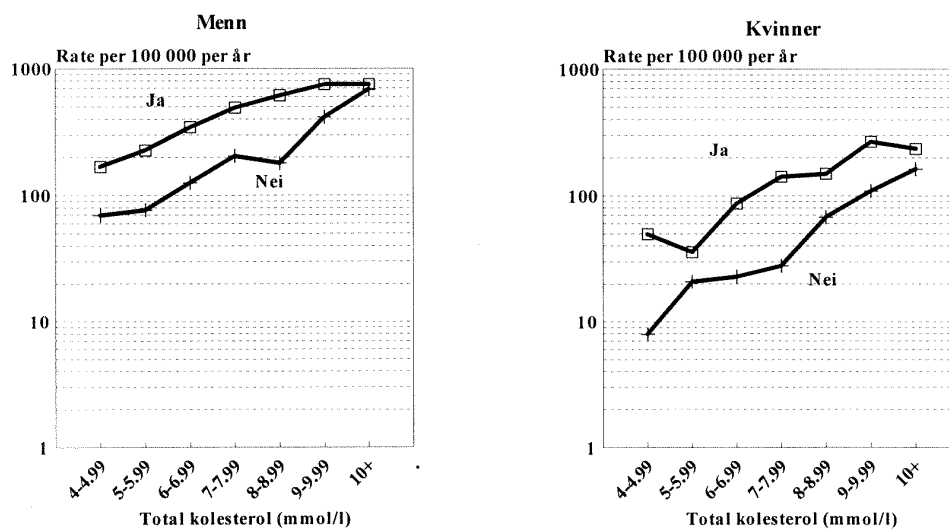
b

Gruppert etter systolisk blodtrykk (mmHg)



c

Gruppert etter dagligrøyking, Ja/Nei



Figur 1. Aldersjusterte dødelighetsrater av iskemisk hjertesykdom, per 100 000 per år, etter serum totalkolesterol. Menn og kvinner 35-49 år ved første hjerte-karundersøkelse i Oppland, Sogn og Fjordane og Finnmark 1974-78. Dødelighetsoppfølging per 31.12.2000.

Tabell 2a. Dødelighet etter serum totalkolesterol og systolisk blodtrykk blant menn 35-49 år ved første hjerte-karundersøkelse i Finnmark, Oppland og Sogn og Fjordane 1974-1978. Dødelighet per 31.12.2000.

Kjønn	Systolisk bt mmHg	Totalkolesterol mmol/l	Antall	Leveår	Døde	Iske- misk	Sirkulasjon inkl. plutselig død	Døde per 100 000 personår aldersjustert		
								Totaldød	Iskemisk	Sirkulasjon inkl. plutselig død
Mann	< 130	< 4	121	2837	11	0	1	452	0	42
		4-4,99	1011	24069	109	10	26	490	46	118
		5-5,99	2611	61929	326	53	88	558	91	151
		6-6,99	2560	60353	408	103	159	680	172	265
		7-7,99	1228	28553	261	84	117	886	284	396
		8-8,99	464	10575	118	42	57	1039	366	498
		9-9,99	136	3164	40	21	22	1184	616	647
		10+	56	1223	16	8	10	1296	646	808
	130-149	< 4	100	2386	12	1	2	587	50	100
		4-4,99	1085	25657	132	28	44	570	123	192
		5-5,99	3114	72698	495	117	199	708	168	286
		6-6,99	3414	79312	633	201	300	786	249	372
		7-7,99	1949	45017	438	156	216	934	331	459
		8-8,99	718	16529	180	71	107	1049	411	621
		9-9,99	223	4976	74	28	42	1376	515	775
		10+	74	1600	28	12	15	1612	684	858
	150 +	< 4	28	636	7	3	3	1005	425	427
		4-4,99	291	6667	65	20	31	1009	312	483
		5-5,99	998	22867	206	61	104	883	261	445
		6-6,99	1247	28274	310	117	172	1021	382	563
		7-7,99	896	19701	293	124	176	1364	571	813
		8-8,99	375	8243	131	56	91	1438	607	990
		9-9,99	108	2245	47	24	31	1807	904	1175
		10+	55	1112	27	11	17	2154	864	1342

Tabell 2b. Dødelighet etter serum totalkolesterol og systolisk blodtrykk blant kvinner 35-49 år ved første hjerte-karundersøkelse i Finnmark, Oppland og Sogn og Fjordane 1974-1978. Dødelighet per 31.12.2000.

Kjønn	Systolisk bt mmHg	Totalkolesterol mmol/l	Antall	Leveår	Døde	Iske- misk	Sirkulasjon inkl. plutselig død	Døde per 100 000 personår aldersjustert		
								Totaldød	Iskemisk	Sirkulasjon inkl. plutselig død
Kvinne	< 130	< 4	167	4035	10	0	2	323	0	72
		4-4,99	1661	40141	104	2	11	312	6	35
		5-5,99	4067	98109	282	12	36	321	14	42
		6-6,99	3391	81890	273	28	56	347	36	72
		7-7,99	1482	35669	151	18	39	407	48	104
		8-8,99	490	11775	61	8	12	466	60	89
		9-9,99	129	3055	22	5	6	656	149	175
		10+	49	1233	3	0	1	250	0	85
	130-149	< 4	76	1799	8	0	1	526	0	70
		4-4,99	781	18744	55	5	12	322	30	72
		5-5,99	2461	59002	216	20	50	372	34	86
		6-6,99	2568	61530	267	30	70	415	46	107
		7-7,99	1255	30140	140	23	50	416	67	144
		8-8,99	442	10682	65	14	22	523	109	170
		9-9,99	130	3064	21	7	9	586	191	241
		10+	60	1433	11	5	6	619	273	320
	150 +	< 4	18	419	3	1	2	825	301	588
		4-4,99	233	5511	28	4	7	476	67	117
		5-5,99	733	17355	104	10	30	539	51	151
		6-6,99	960	22403	153	21	53	569	76	188
		7-7,99	617	14327	124	25	51	709	138	276
		8-8,99	242	5724	51	13	24	695	171	307
		9-9,99	66	1528	16	5	7	851	256	352
		10+	33	719	11	3	5	1192	317	510

Stratifisert for systolisk blodtrykk og dagligrøyking får vi lignende assosiasjoner som for iskemisk hjertesykdom, men på et høyere nivå (tabell 2a, 2b, 3, 4a og 4b, figur 2b, 2c). Kvinner som røyker ligger svært nær menn som ikke røyker for alle nivåer av serum totalkolesterol under 10 mmol/l.

Alle årsaker

Det var totalt 4371 dødsfall blant menn og 2180 dødsfall blant kvinner i oppfølgingsperioden.

Total dødelighet øker med økende totalkolesterol for både menn og kvinner (tabell 1 og figur 3a), med en mulig utflating under 4 mmol/l. Mennene har omtrent dobbelt så høye rater som kvinner for alle nivåer av serum totalkolesterol. Totaldødeligheten øker med serum totalkolesterol innen alle nivåer av systolisk blodtrykk og dagligrøyking (ja/nei) (tabell 2a, 2b, 3, 4a og 4b, figur 3b, 3c). Kvinner som røyker har høyere dødelighet enn menn som ikke røyker for alle nivåer av totalkolesterol under 9 mmol/l (tabell 3).

Overlevelseskurver for menn og kvinner 40 år ved undersøkelsen, basert på en proporsjonal levetidsmodell med kolesterolgrupper inkludert i modellen som strata og alder som kontinuerlig variabel, viser at

25 års overlevelse er rundt 70% for menn som hadde kolesterol over 10 mmol/l, mens den var nesten 90% for kategorien 4-5 mmol/l. Tilsvarende tall for kvinner er 88% og 93%. Hvis vi følger grupper stratifisert etter kolesterol, systolisk blodtrykk og dagligrøyking, finner vi en 25 års overlevelse for menn 40 år med kolesterol over 8, systolisk blodtrykk over 150 og som røyker daglig, på litt over 70%, mens overlevelsen for en tilsvarende gruppe kvinner er vel 80%. Overlevelsen for grupper med kolesterol under 5, systolisk blodtrykk under 130 og ikke dagligrøyker ligger litt under 95% for menn 40 år og litt over 95% for kvinner.

DISKUSJON

Denne studien viser at dødeligheten av iskemisk hjertesykdom, alle sirkulasjonssykdommer og alle årsaker øker med økende serum totalkolesterol for både menn og kvinner, med et betydelig høyere nivå for mennene, særlig for iskemisk hjertesykdom. Sammenhengen er den samme innen alle kategorier av systolisk blodtrykk og for grupper som røyker og ikke røyker daglig. Økningen er eksponensiell og faktorene kolesterol,

Tabell 3. Dødelighet etter serum totalkolesterol og dagligrøyking ja/nei blant menn og kvinner 35-49 år ved første hjerteundersøkelse i Finnmark, Oppland og Sogn og Fjordane 1974-1978. Dødelighet per 31.12.2000.

Kjønn	Røyker daglig	Totalkolesterol mmol/l	Antall	Leveår	Døde	Iskemisk	Sirkulasjon inkl. plutselig død	Døde per 100 000 personår aldersjustert		
								Totaldød	Iskemisk	Sirkulasjon inkl. plutselig død
Mann	nei	< 4	145	3496	10	0	1	336	0	34
		4-4,99	1331	31975	100	20	33	344	70	115
		5-5,99	3349	79880	325	58	111	429	77	147
		6-6,99	3318	78917	378	101	160	476	127	210
		7-7,99	1716	40533	271	88	131	639	206	307
		8-8,99	570	13600	87	27	47	590	181	316
		9-9,99	166	3839	37	17	19	916	418	468
		10+	74	1617	26	12	18	1506	690	1037
	ja	< 4	104	2363	20	4	5	911	184	230
		4-4,99	1056	24418	206	38	68	905	169	301
		5-5,99	3378	77712	702	173	280	925	229	370
		6-6,99	3906	89088	974	320	472	1063	348	514
		7-7,99	2359	52790	721	276	378	1301	494	678
		8-8,99	987	21743	343	142	208	1499	616	904
Kvinne	nei	< 4	172	4186	6	0	0	178	0	0
		4-4,99	1863	45029	106	3	14	268	8	37
		5-5,99	4792	115494	331	23	56	297	21	51
		6-6,99	4294	103784	304	25	66	281	23	60
		7-7,99	1942	47071	164	15	40	310	28	73
		8-8,99	642	15545	74	13	20	399	68	103
		9-9,99	156	3711	22	5	6	491	110	129
		10+	60	1468	8	3	4	449	164	214
	ja	< 4	89	2067	15	1	5	940	68	347
		4-4,99	812	19367	81	8	16	486	50	101
		5-5,99	2471	59021	271	19	60	503	36	115
		6-6,99	2624	62024	388	54	113	628	87	183
		7-7,99	1412	33075	251	51	99	711	142	275
		8-8,99	533	12660	103	22	38	719	150	256
9-9,99	169	3937	37	12	16	852	270	358		
10+	82	1918	17	5	8	804	237	370		

blodtrykk og dagligrøyking ja/nei virker nær multiplikatv. Dette stemmer godt med infarktscoren til Westlund for hjerteinfarkt, som nettopp er basert på en multiplikativ modell². I infarktscoren får menn en faktor på 5 fordi de har en 5 ganger høyere dødelighet av hjerteinfarkt. Dette stemmer også godt overens med våre dødelighetsanalyser.

Sammenhengen mellom kolesterol og dødelighet av iskemisk hjertesykdom er klart svakere i denne studien enn det som er rapportert tidligere fra norske studier. I bedriftsmaterialet til Westlund og Nicolay-sen⁶ var relativ risiko per 1 mmol/l lik 1,7, mens den

var 1,5 i Oslo og 1,4 i de tre fylkene⁴. Håheim og medarbeidere rapporterte en relativ risiko på 1,4 for Osloundersøkelsen⁵. Alle disse studiene var på menn. I en kortere oppfølging av de samme personene som inngår i våre analyser, fant Stensvold og medarbeidere en justert relativ risiko per 1,2 mmol/l økning i serum totalkolesterol på 1,3⁹ for menn og kvinner. I 1977-82 ble det gjennomført en ny hjerte-karundersøkelse i de samme fylkene. I en oppfølgingsstudie fra denne undersøkelsen fant Stensvold og medarbeidere¹⁰ en justert relativ risiko per 1 mmol/l økning i serum kolesterol på 1,4 for menn og 1,6 for kvinner. Til

Tabell 4a. Dødelighet etter serum totalkolesterol, dagligrøyking ja/nei og systolisk blodtrykk blant **menn** 35-49 år ved første hjerte-karundersøkelse i Finnmark, Oppland og Sogn og Fjordane 1974-1978. Dødelighet per 31.12.2000.

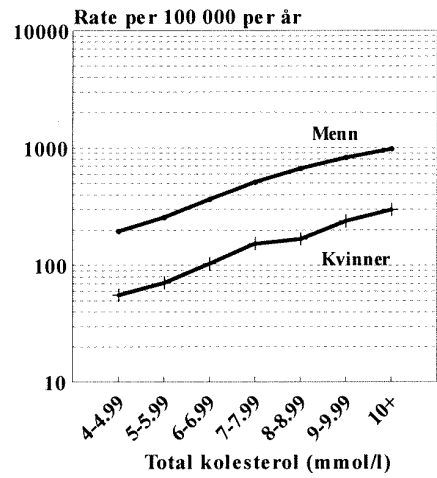
Røyker daglig	Systolisk bt mmHg	Totalkolesterol mmol/l	Antall	Leveår	Døde	Iskemisk	Sirkulasjon inkl. plutselig død	Døde per 100 000 personår aldersjustert		
								Totaldød	Iskemisk	Sirkulasjon inkl. plutselig død
nei	< 130	< 5	636	15265	43	4	6	311	29	44
		5-7,99	2902	69590	272	50	81	404	75	121
		8+	218	5171	33	16	19	584	279	333
	130-149	< 5	656	15814	42	9	15	301	66	109
		5-7,99	4005	95125	461	125	195	491	133	208
		8+	358	8464	63	21	33	714	237	372
	150+	< 5	183	4369	25	7	13	586	164	305
		5-7,99	1469	34453	240	72	125	662	197	343
		8+	212	4876	53	19	32	975	345	583
ja	< 130	< 5	495	11618	77	6	21	710	56	195
		5-7,99	3496	81222	723	190	283	897	236	351
		8+	423	9465	136	55	70	1396	549	701
	130-149	< 5	529	12229	102	20	31	906	180	278
		5-7,99	4472	101902	1105	349	520	1068	336	502
		8+	626	13896	214	87	128	1455	587	865
	150+	< 5	136	2934	47	16	21	1635	559	733
		5-7,99	1671	36366	568	230	327	1463	578	837
		8+	312	6392	149	70	105	2073	958	1445

Tabell 4b. Dødelighet etter serum totalkolesterol, dagligrøyking ja/nei og systolisk blodtrykk blant **kvinner** 35-49 år ved første hjerte-karundersøkelse i Finnmark, Oppland og Sogn og Fjordane 1974-1978. Dødelighet per 31.12.2000.

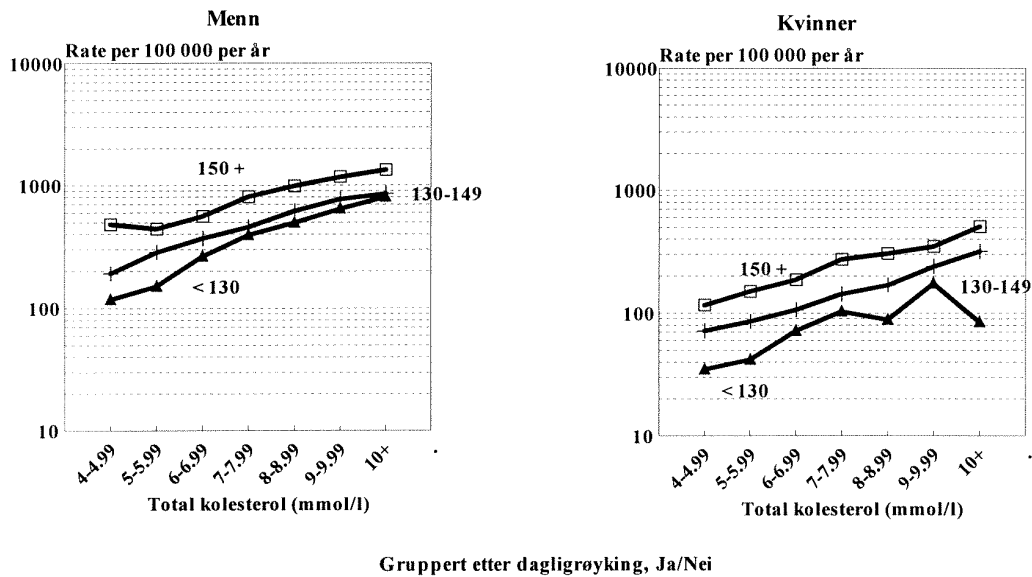
Røyker daglig	Systolisk bt mmHg	Totalkolesterol mmol/l	Antall	Leveår	Døde	Iskemisk	Sirkulasjon inkl. plutselig død	Døde per 100 000 personår aldersjustert		
								Totaldød	Iskemisk	Sirkulasjon inkl. plutselig død
nei	< 130	< 5	1226	29798	52	0	3	213	0	13
		5-7,99	5320	128926	315	14	40	255	11	33
		8+	294	7098	30	5	5	364	60	59
	130-149	< 5	616	14805	40	2	8	293	15	60
		5-7,99	4170	100743	303	31	68	287	29	63
		8+	352	8519	42	12	13	417	116	123
	150+	< 5	193	4612	20	1	3	410	20	61
		5-7,99	1536	36630	181	18	54	417	40	119
		8+	187	4483	30	4	12	513	66	192
ja	< 130	< 5	602	14377	62	2	10	520	18	90
		5-7,99	3618	86713	389	44	90	484	56	115
		8+	354	8483	53	8	14	594	89	155
	130-149	< 5	241	5738	23	3	5	465	63	106
		5-7,99	2114	49929	320	42	102	635	83	202
		8+	265	6290	53	14	23	722	185	300
	150+	< 5	58	1318	11	4	6	806	289	434
		5-7,99	774	17455	200	38	80	987	183	379
		8+	141	3174	46	17	24	1170	416	576

Sirkulasjonssykdommer

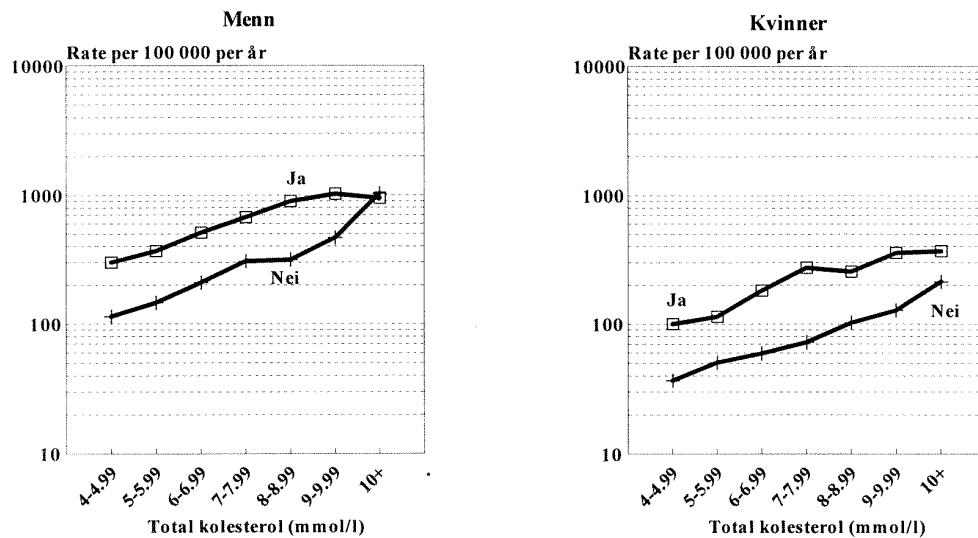
a



b



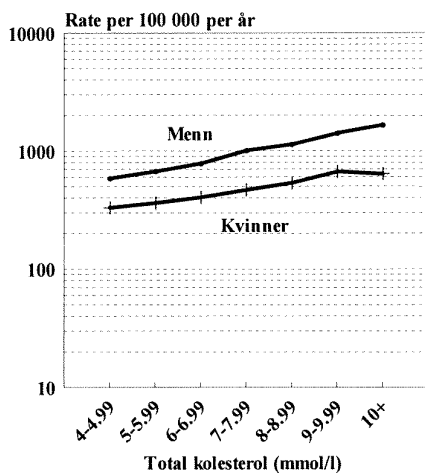
c



Figur 2. Aldersjusterte dødelighetsrater av alle sirkulasjonssykdommer inkl plutselig død av ukjent årsak, per 100 000 per år, etter serum totalkolesterol. Menn og kvinner 35-49 år ved første hjerte-karundersøkelse i Oppland, Sogn og Fjordane og Finnmark 1974-78. Dødelighetsoppfølging per 31.12.2000.

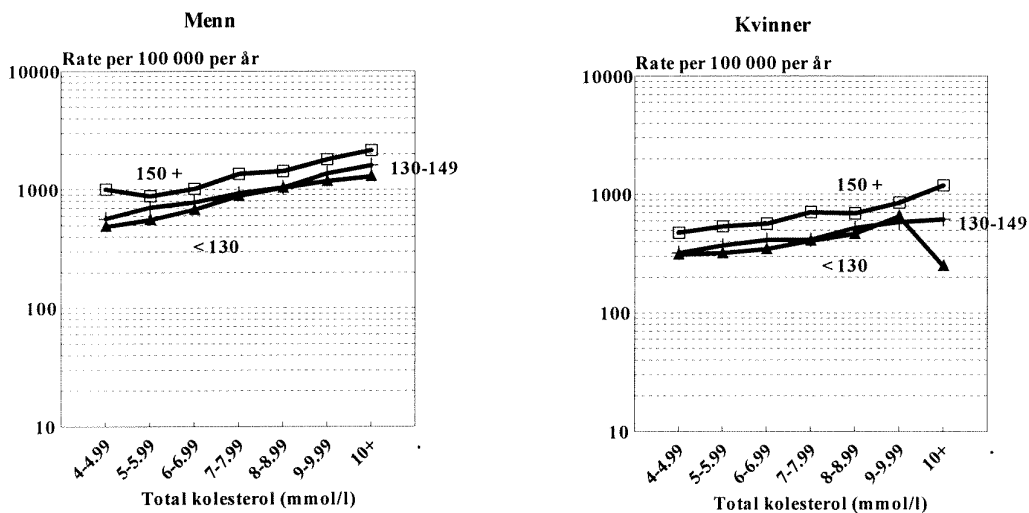
Totaldød

a



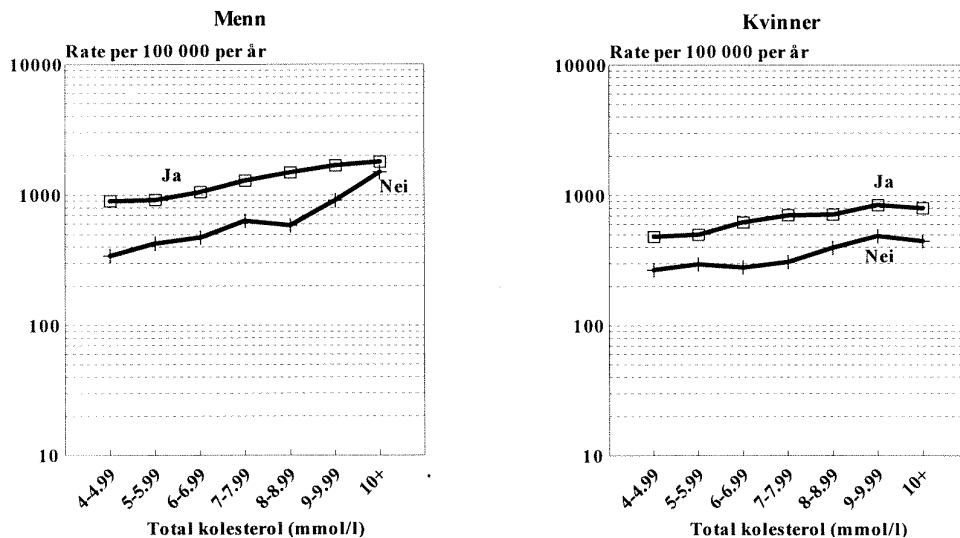
b

Gruppert etter systolisk blodtrykk (mmHg)



c

Gruppert etter dagligrøyking, Ja/Nei



Figur 3. Aldersjusterte dødelighetsrater av alle årsaker, per 100 000 per år, etter serum totalkolesterol. Menn og kvinner 35-49 år ved første hjerte-karundersøkelse i Oppland, Sogn og Fjordane og Finnmark 1974-78. Dødelighetsoppfølging per 31.12.2000.

sammenligning var vårt estimat 1,31 for menn og 1,39 for kvinner når vi justerte for alder ved måling og noe lavere når vi justerte for systolisk blodtrykk og dagligrøyking. Westlund og Nicolaysens studie skiller seg ut ved at det ikke ble gjort intervensjoner i oppfølgingsperioden. Den studien skulle derfor gi det mest valide estimatet. En annen viktig forskjell er at vår studie har 15 år lenger oppfølgingstid. Trolig vil den intraindividuelle variasjonen i kolesterol være større over en 25 års periode enn over en 10 års periode. Basert på data fra Framingham rapporterte Clarke og medarbeidere¹¹ en korrelasjon på 0,68 mellom kolesterolmålinger tatt med 6 års mellomrom, synkende til 0,46 med 26 års mellomrom. I Whitehallstudien var korrelasjonskoeffisienten 0,38 med 26 års mellomrom. Hvis vi anvender Framinghamkoeffisienten ved 26 års mellomrom for å ta høyde for underestimeringen, vil relativ risiko for menn i vår studie øke fra 1,3 til 1,8. Anvender vi 6-års koeffisienten på studien til Westlund og Nicolaysen, øker relativ risiko for koronardød per 1 mmol/l kolesteroløkning fra 1,7 til 2,1. Ut over de intraindividuelle variasjoner vil tilfeldige målefeil knyttet til laboratoriet innvirke på korrelasjonskoeffisienten. Det er rapportert korrelasjonskoeffisienter mellom første og annen gangs undersøkelse gjennomført med 3 til 5 års mellomrom¹². Disse er ganske like 6-års koeffisientene for Framingham. Alt i alt er det grunnlag for å hevde at 1 mmol/l økning i kolesterol er assosiert med en dobling av dødeligheten av iskemisk hjertesykdom.

Det er gjort en rekke internasjonale studier av sammenhengen mellom totalkolesterol og dødelighet, spesielt hos middelaldrende menn. I en studie fra Nederland¹³ ble det gjort en sammenligning av serum totalkolesterol som prediktor for lang tids dødelighet av koronarsykdom i fem europeiske land, USA og Japan ("The seven countries study"). Justert for alder, røyking og systolisk blodtrykk fant de at en økning på 0,5 mmol/l i serum totalkolesterol var assosiert med en økning i koronardødelighet på 12% hos menn, som økte med nesten 50% til 17% når man justerte for skjevheter grunnet målefeil. Sammenhengen var den samme i alle kulturer unntatt Japan. Dette kan sammenlignes med vår studie som viser en justert relativ risiko på 1,26 ved en økning på 1 mmol/l for menn. Det tilsvarer nettopp 12% ved en økning på 0,5 mmol/l. Selv om det er store variasjoner i koronardødelighet mellom ulike kulturer for et gitt kolesterolnivå, er den relative sammenhengen ofte nokså lik. Det

samme kan sies om forholdet mellom dødeligheten hos kvinner og menn. Dødelighetsnivået spesielt av iskemisk hjertesykdom er meget forskjellig, men den relative forskjellen er nokså lik for alle nivåer av totalkolesterol.

Når det gjelder kvinner er det ikke publisert så mange studier som for menn. En studie fra USA¹⁴ viser den samme relative risiko for dødelighet av koronarsykdom forbundet med en økning i serum totalkolesterol på 1 SD (1,03 mmol/l) blant kvinner og menn: 1,19 hos kvinner og 1,21 hos menn. Dette er litt svakere enn vår studie. Den amerikanske studien viste ingen signifikant sammenheng mellom totalkolesterol og totaldød hos kvinner, bare hos menn. I en nederlandske studie var serum totalkolesterol en prediktor for dødelighet av alle årsaker for både menn og kvinner¹⁵.

I vår studie har vi bare brukt risikofaktornivået ved første undersøkelse. Gjennom oppfølgingstiden har både røykevaner, kolesterol og blodtrykk endret seg i gunstig retning, noe som fører til en underestimering av de sanne assosiasjonene. Undersøkelsene ble utført før kolesterolsenkere ble tatt i bruk. Bruken av slike medikamenter har økt i bruk og kan også ha redusert dødelighetssammenhengen i den siste delen av oppfølgingstiden.

Serum totalkolesterol har vist nedgang i befolkningen i de siste 25 år. I Finnmark har nedgangen vært nær 1 mmol/l og i Oppland 0,5 mmol/l. Samtidig har det vært mer enn en halvering av dødeligheten av iskemisk hjertesykdom. Hvis vi legger våre estimater til grunn og justerer for underestimeringen som skyldes målefeil og intraindividuelle variasjoner, kan altså mellom 50 og 100 prosent av nedgangen i dødelighet av iskemisk hjertesykdom tilskrives nedgangen i serum totalkolesterol.

Denne studien bekrefter en sterk assosiasjon mellom serum totalkolesterol og dødelighet av sirkulasjonssykdommer, spesielt iskemisk hjertesykdom hos menn. Den viser at sammenhengen relativt sett er like sterk hos kvinner selv om nivået er lavere. Hvis man i tillegg til høyt kolesterol har høyt blodtrykk og er dagligrøyker er risikoen betydelig forhøyet hos både menn og kvinner. Totalkolesterol er en risikofaktor også for dødelighet av alle årsaker hos begge kjønn. Andel i live etter 26 års oppfølging var betydelig større blant personer med optimale verdier på alle tre risikofaktorer sammenlignet med dem som hadde høye verdier for både serum totalkolesterol og systolisk blodtrykk, samt røykte daglig.

REFERANSER

1. Håndbok for hjerte-karundersøkelsen. Oslo: Statens skjermbildefotografering, 1985.
2. Holme I, Håheim LL, Hjermann I. Prediksjonsfunksjoner for 21 års utvikling av hjerteinfarkt fra Osloundersøkelsen 1972/73. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2003; **123**: 1050-3.
3. Tverdal A, Foss OP, Leren P, Holme I, Lund-Larsen PG, Bjartveit K. Serum triglycerides as an independent risk factor for death from coronary heart disease in middle-aged Norwegian men. *Am J Epidemiol* 1989; **129**: 458-65.

4. Tverdal, A. A mortality follow-up of persons invited to a cardiovascular disease study in five areas in Norway. National Health Screening Service, Oslo, Norway 1989 (thesis).
5. Håheim LL, Holme I, Hjermann I, Leren P. 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.
6. Westlund K, Nicolaysen R. Ten-year mortality and morbidity related to serum cholesterol. *Scand J Clin Lab Invest* 1972; **30** (suppl 127): 1-24.
7. Njølstad I, Arnesen E, Lund-Larsen PG. Smoking, serum lipids, blood pressure, and sex differences in myocardial infarction. A 12-year follow-up for the Finnmark Study. *Circulation* 1996; **93**: 450-6.
8. Bjartveit K, Foss OP, Gjervig T, Lund-Larsen PG. The cardiovascular disease study in Norwegian counties. Background and organization. *Acta Med Scand Suppl* 1979; **634**: 1-70.
9. Stensvold I, Tverdal A, Urdal P, Graff-Iversen S. Non-fasting serum triglyceride concentration and mortality from coronary heart disease and any cause in middle aged Norwegian women. *BMJ* 1993; **307**: 1318-22.
10. Stensvold I, Urdal P, Thürmer H, Tverdal A, Lund-Larsen PG, Foss OP. High-density lipoprotein cholesterol and coronary, cardiovascular and all cause mortality among middle-aged Norwegian men and women. *Eur Heart J* 1992; **13**: 1155-63.
11. Clarke R, Shipley M, Lewington S, Youngman L, Collins R, Marmot M, Peto R. Underestimation of risk associations due to regression dilution in long-term follow-up of prospective studies. *Am J Epidemiol* 1999; **150**: 341-53.
12. National Health Screening Service, Health Services of Finnmark, Sogn og Fjordane and Oppland counties, Ullevål Hospital, Central laboratory, Oslo. The cardiovascular disease study in Norwegian counties. Results from second screening. National Health Screening Service, Oslo, Norway 1988.
13. Verschuren WM, Jacobs DR, Bloemberg BP, Kromhout D, Menotti A, Aravanis C *et al*. Serum total cholesterol and long-term coronary heart disease mortality in different cultures. Twenty-five-year follow-up of the seven countries study. *JAMA* 1995; **274**: 131-6.
14. Lowe LP, Greenland P, Ruth KJ, Dyer AR, Stamler R, Stamler J. Impact of major cardiovascular disease risk factors, particularly in combination, on 22-year mortality in women and men. *Arch Intern Med* 1998; **158**: 2007-14.
15. Verschuren WMM, Kromhout D. Total cholesterol concentration and mortality at a relatively young age: do men and women differ? *BMJ* 1995; **311**: 779-83.