

Lars Wilhelmsen, professor emeritus, hjärt-kärlinstitutionen, Göteborgs universitet (lwilhelmsen@scandinaviancricri.se)

Annika Rosengren, professor, hjärt-kärlinstitutionen, Göteborgs universitet; överläkare, Sahlgrenska Universitetssjukhuset/Östra

Ohälsfaktorer, rökning, serumkolesterol och blodtryck analyserade

Stor risk föreligger även i »måttlighetsgrupperna«

Resultaten från flera större prospektiva epidemiologiska studier har givit oss goda möjligheter att predicera risken för bl a hjärtinfarkt och slaganfall med hjälp av de konventionella riskfaktorerna tobaksrökning, serumkolesterol och blodtryck. I det pågående SCORE-projektet (Systematic Coronary Risk Evaluation), som initierats av European Society of Cardiology, har det visat sig att den relativa risken baserad på de vanliga riskfaktorerna överensstämmer väl mellan olika europeiska länder.

Den absoluta risken varierar emellertid betydligt, varför riskfunktioner baserade på den relativa risken för varje riskfaktor måste kombineras med regionala dödstal eller incidenstal för varje region. Med hjälp av dessa riskdiagram kan man beskriva risken för hjärtinfarkt och slaganfall hos enskilda personer.

Riskfaktorer

Typiskt för i stort sett alla riskfaktorer är att risken stiger (eller eventuellt sjunker) kontinuerligt med tilltagande värden för faktorn. Av tradition har diabetes betraktats som en »ja/nej«-faktor, men nu vet vi att risken ökar kontinuerligt också med stigande glukosvärden.

Problem uppstår när det gäller att bestämma vid vilken nivå av olika riskfaktorer som läkemedelsbehandling skall påbörjas, vilket bl a aktualiserades av Framingham-gruppen beträffande »high-normal blood pressure« [1]. Risken ökar kontinuerligt med ökande blodtryck, och det kan då synas rimligt att behandla vid allt lägre nivåer med förhoppningen att liv skall räddas och sjukdomsfall undvikas. Det leder emellertid till att allt fler får en sjukdomsstämpel och får läkemedelsbehandling, med tvivelaktig kostnadseffektivitet som följd. Lars Werkö [2] har nyligen aktualiserat problemet i Läkartidningen.

På motsvarande sätt kan de nya effektiva blodfettssänkarna komma att förskrivas till patienter med allt lägre kolesterolnivåer. Även om randomiserade studier skulle visa lägre incidens av t ex hjärtinfarkt eller slaganfall med behandling av relativt låga nivåer kan detta inte utan vidare leda till att behandlingen införs generellt.

Det kan synas etiskt försvarbart att behandla, men åtminsto-

SAMMANFATTAT

I gruppen »måttlighetsrökare« (1–14 cigaretter/dag) inträffade fler fall av lungcancer, hjärtinfarkt, slaganfall och totaldöd än bland dem som rökte betydligt mer.

Fler fall av såväl hjärtinfarkt som slaganfall och totaldöd inträffade bland dem med serumkolesterol 6,00–6,99 mmol/l än bland dem med 7,00–7,99 respektive $\geq 8,00$ mmol/l. På motsvarande sätt inträffade fler fall i gruppen med systoliskt blodtryck 140–159 mm Hg än i grupper med högre värden.

Resultaten understryker dels vikten av att undvika all rökning, dels att en reduktion lönar sig även av måttliga kolesterol- och blodtrycksnivåer. Icke-farmakologiska metoder blir då aktuella.

Se även medicinsk kommentar i detta nummer.

Fakta

Etiologisk fraktion eller antalet tillskrivna fall är den relativa överrisken (procent) i en viss riskgrupp multiplicerad med antalet individer med denna överrisk.

»Regression dilution bias« beror på att extremvärden av t ex blodtryck vid de första undersökningarna vid senare mätningar tenderar att närma sig medelvärdet; lägre värden tenderar således att stiga och högre att sjunka. Detta motsvaras av att flera blodtrycksmätningar av primärt höga blodtryck visar lägre värden vid uppföljning.

Tabell I. Händelser i relation till rökvanor vid screening. (CI = konfidensintervall).

		Aldrig rökt	Ex-rökare	Rökare, cigaretter per dag		
				1–14	15–24	≥25
Totalt	n	2 212	1 530	2 546	974	178
	%	29,7	20,6	34,2	13,1	2,4
Lungcancer	n	15	25	123	76	23
	%	0,77	1,6	4,8	7,8	12,9
Relativ risk		1	2,43	12,66	12,40	21,73
95% CI			1,28–4,63	7,38–21,73	7,09–21,63	11,12–42,50
Tillskrivet	n	0	14	104	69	22
Hjärtinfarkt	n	414	328	672	280	52
	%	18,7	21,4	26,4	28,8	29,2
Relativ risk		1	1,19	3,34	1,75	1,79
95% CI			1,01–1,39	2,88–3,87	1,47–2,09	1,28–2,52
Tillskrivet	n	0	42	195	98	19
Slaganfall	n	273	202	348	137	29
	%	12,3	13,2	13,7	14,1	16,3
Relativ risk		1	1,08	2,06	1,16	1,38
95% CI			0,89–1,31	1,73–2,46	0,93–1,46	0,91–2,10
Tillskrivet	n	0	13	34	17	7
Totaldöd	n	728	564	1 271	554	108
	%	32,9	36,9	49,9	56,9	60,7
Relativ risk		1	1,19	9,42	2,69	3,15
95% CI			1,04–1,36	8,05–11,03	2,30–3,14	2,30–4,30
Tillskrivet	n	0	60	433	233	49

Tabell II. Händelser i relation till serumkolesterol vid screening (CI = konfidensintervall).

		Serumkolesterol, mmol/l				
		≤4,99	5,00–5,99	6,00–6,99	7,00–7,99	≥ 8,00
Totalt	n	732	2 047	2 433	1 521	679
	%	9,9	27,6	32,8	20,5	9,2
Hjärtinfarkt	n	120	380	587	420	225
	%	16,4	18,6	24,1	27,6	33,1
Relativ risk		1	1,16	1,62	1,95	2,53
95% CI			0,93–1,46	1,31–2,01	1,55–2,44	1,96–3,25
Tillskrivet	n	0	44	188	171	114
Slaganfall	n	95	262	332	194	97
	%	13,0	12,8	13,7	12,8	14,3
Relativ risk		1	0,98	1,06	0,98	1,12
95% CI			0,77–1,27	0,88–1,35	0,75–1,28	0,82–1,52
Tillskrivet	n	0	0	17	0	9
Totaldöd	n	300	847	1 030	675	352
	%	41,0	41,4	42,3	44,4	51,8
Relativ risk		1	1,02	1,06	1,15	1,55
95% CI			0,86–1,21	0,89–1,26	0,96–1,37	1,26–1,91
Tillskrivet	n	0	8	33	52	74

Tabell III. Händelser i relation till systoliskt blodtryck vid screening efter kort vila, respektive efter 15 minuters vila. (CI = konfidensintervall).

		Systoliskt blodtryck efter kort vila, mm Hg				
		≤139	140–159	160–169	170–189	≥190
		Systoliskt blodtryck efter 15 minuters vila, mm Hg				
		≤126	127–144	145–152	153–171	≥172
Totalt	n	2 631	2 675	911	883	384
	%	35,2	35,7	12,2	11,8	5,1
Hjärtinfarkt	n	487	606	255	275	130
	%	18,5	22,7	28,0	31,1	33,9
Relativ risk		1	1,29	1,71	1,99	2,25
95% CI			1,13–1,47	1,44–2,04	1,67–2,37	1,78–2,84
Tillskrivet	n	0	111	86	112	59
Slaganfall	n	260	343	147	155	87
	%	9,9	12,8	16,1	17,6	22,7
Relativ risk		1	1,34	1,75	1,94	2,67
95%CI			1,13–1,59	1,41–2,18	1,57–2,41	2,04–3,50
Tillskrivet	n	0	78	57	68	49
Totaldöd	n	985	1 107	469	467	217
	%	37,4	41,4	51,5	52,9	56,5
Relativ risk		1	1,18	1,77	1,88	2,17
95% CI			1,06–1,32	1,52–2,00	1,61–2,10	1,75–2,70
Tillskrivet	n	0	105	128	136	73

ne i det svenska systemet innebär det risker för snedfördelning av de ekonomiska resurserna. För att optimera resurserna måste läkemedelsbehandlingen bedömas utifrån kostnadseffektiviteten hos den aktuella behandlingen i jämförelse med annan behandling. Det har visats att läkemedelsbehandling med lipid-sänkare är kostnadseffektiv vid sekundärprevention [3]. Motsvarande analyser beträffande primärprevention pågår.

Betydelsen av de många individerna med måttligt stegrad risk, »överrisken i befolkningen« eller »den etiologiska fraktionen«, diskuteras nedan med utgångspunkt i den primärpreventiva studien i Göteborg, som baseras på ett slumpmässigt populationsurval av män som nu följts i 27 år [4].

II Population och metod

Studien baseras på tre slumpmässiga urval av män födda 1915–1922, 1924 och 1925, totalt 30 000 män, varav en tredjedel utgör en interventionsgrupp. Män i denna grupp undersöktes 1970–1973. Ca 7 500 män av 10 000 inbjudna deltog. Män med hög infarktisk inbjöds till olika interventioner beträffande rökning, kostomläggning och blodtrycksbehandling [4].

Efter tio år hade riskfaktornivåerna visserligen sjunkit i interventionsgruppen, men vid analys av nivåerna i ett urval av den ena kontrollgruppen hade likartade förändringar skett även i denna, liksom i befolkningen i övrigt. Någon skillnad i incidens för hjärtinfarkt eller slaganfall kunde följaktligen inte uppmätas. Interventionsgruppen kan därför anses spegla Göteborgspopulationens män.

Samband sjukdom–kvantitativa faktorer

I det följande redovisas incidensen av några sjukdomar och totaldöd i relation till riskfaktornivåerna vid studiestarten 1970–1973.

Det är väl känt att sambandet mellan sjukdom och de oli-

ka kvantitativa faktorerna blir starkare om man tar hänsyn till förändringen från en första undersökning till följande undersökningar, s k »regression dilution bias«. Detta har inte gjorts i denna analys, men de aktuella slutsatserna skulle endast ha påverkas marginellt. Emellertid bör påpekas att blodtrycken mättes efter endast ca 5 minuters vila.

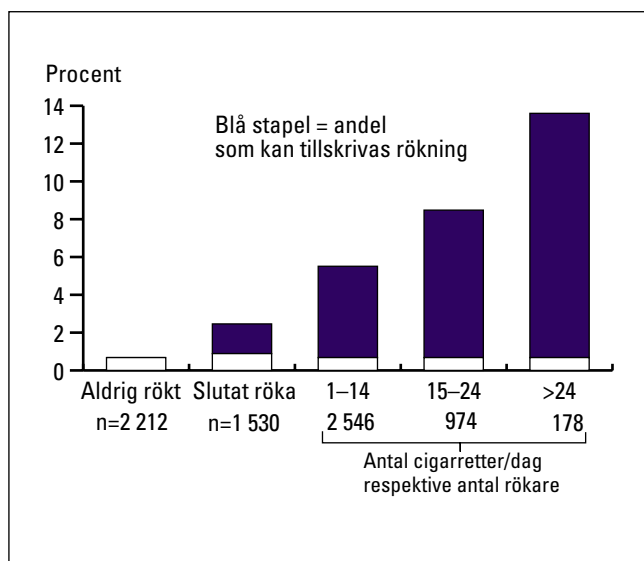
I tabellerna visas antal inträffade fall, incidensen (procent), relativ risk med 95 procents konfidensintervall (CI, med den relativa risken beräknad som 1,00 i den lägsta gruppen) samt antalet tillskrivna fall. Den sistnämnda är beräknad som överrisken inom gruppen multiplicerad med antalet individer med denna överrisk. Enklast framgår detta för rökning, där risken för alla som inte är icke-rökare har en överrisk. Vid studiestarten var åldern 47–55 år (således endast åtta års skillnad), och medelåldern skilde inte mellan olika nivåer av rökning, serumkolesterol och blodtryck, varför ålderskorrigering av riskerna ej har behövts. Sjuklighet och dödlighet registrerades dels via de hjärtinfarkt- och slaganfallsregister som fanns under de första 15 åren, dels via det sjukhusregister som inrättats vid Epidemiologiskt centrum, Socialstyrelsen, samt dödsorsaksregistret, Statistiska centralbyrån. Därigenom kunde alla fall inklusive de som inträffade utanför Göteborg (ca 23 procent) registreras. Mindre än 5 procent av de aktuella diagnoserna missas, enligt jämförelse med lokala journal-data.

II Resultat.

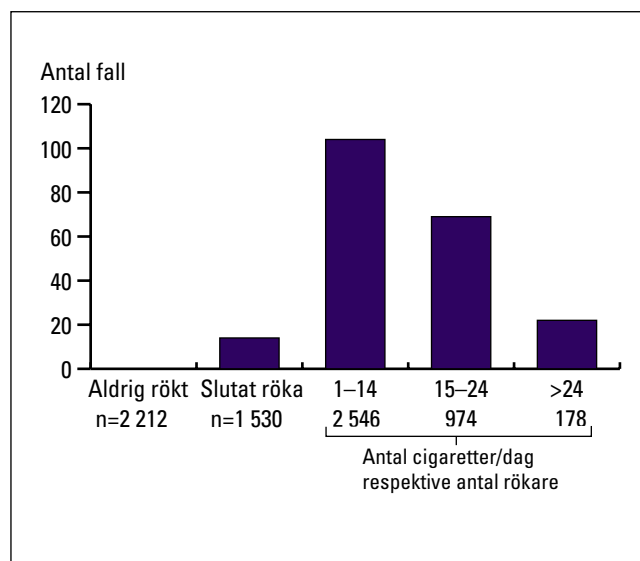
Tabell I visar händelser i relation till rökvanor vid screening.

Rökning och lungcancer

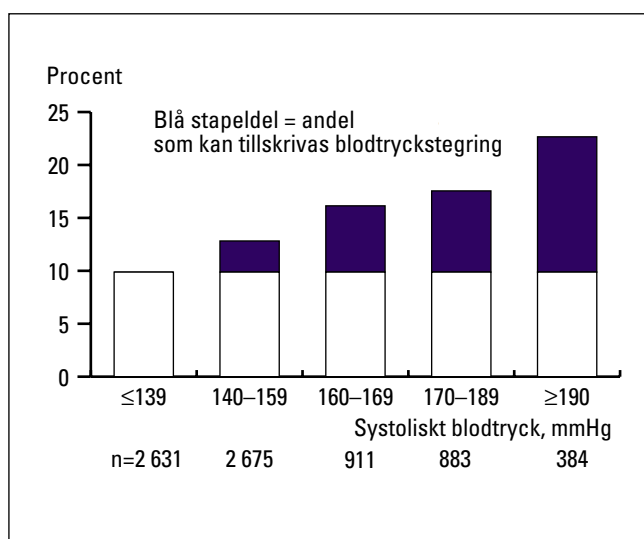
Lungcancerincidensen ökade kraftigt med ökande rökning: från 0,7 procent bland icke-rökarna till 12,9 procent bland dem som rökte ≥25 cigaretter/dag. Överrisken i lungcancer



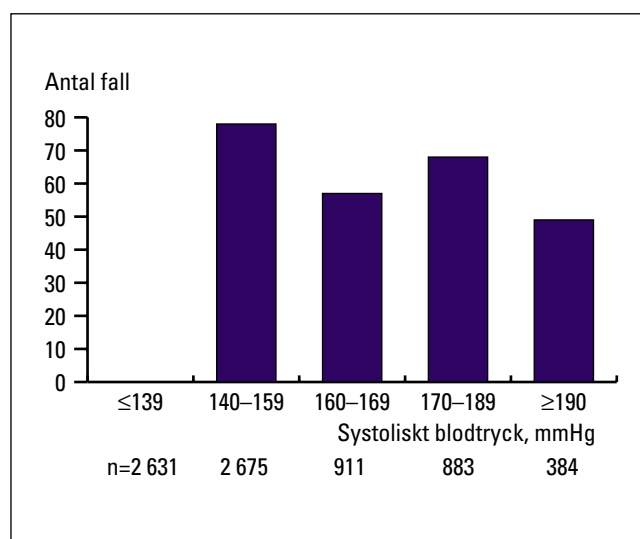
Figur 1. Incidens (procent) av lungcancer under 27 års uppföljning i relation till rökvanor. Primärpreventiva studien i Göteborg (n = 7 440 män).



Figur 2. Antal lungcancerfall som kan tillskrivas rökning under 27 års uppföljning. Primärpreventiva studien i Göteborg (n = 7 440 män).



Figur 3. Incidens (procent) av slaganfall under 27 års uppföljning i relation till systoliskt blodtryck vid screening. Se även Tabell III beträffande viloblodtryck! Primärpreventiva studien i Göteborg (n = 7 484).



Figur 4. Antal strokefall under 27 års uppföljning som kan tillskrivas blodtrycksförhöjning. Primärpreventiva studien i Göteborg (n = 7 484).

på grund av rökning ökade från 0,9 procent bland ex-rökarna till 12,2 procent bland storrökarna (Figur 1). De flesta fallen (123 fall), motsvarande 47 procent av lungcancerfallen, inträffade emellertid bland män som rökte 1–14 cigaretter/dag (Figur 2). Endast 23 fall inträffade i den högsta rökargruppen!

Av de 123 fallen i den lägsta rökargruppen kan 104 fall tillskrivas rökning; av de 23 fallen bland storrökarna kan 22 tillskrivas rökning.

En viktig slutsats är att även för en så stark riskrelation som mellan rökning och lungcancer kommer de många som röker 1–14 cigaretter per dag att rekrytera fler fall av lungcancer än de få storrökarna.

Hjärtinfarkt och slaganfall

Hjärtinfarktincidensen i gruppen icke-rökare var 18,7 procent, i gruppen storrökare (≥25 cigaretter/dag) 29,2 procent.

De flesta hjärtinfarktarna inträffade emellertid i den grupp som rökte 1–14 cigaretter/dag, vilken trots en relativt låg incidens rekryterade flest infarktfall.

Slaganfallsincidensen var inte signifikant relaterad till rökvanorna.

Totalmortaliteten ökade från 32,9 procent till 60,7 procent med ökande rökning, men antalet dödsfall var störst bland dem som rökte 1–14 cigaretter/dag.

Generellt finner vi således att de många med relativ måttlig riskökning genererar fler fall än de få med kraftigt ökad risk.

Kolesterolnivåerna

I Tabell II visas resultaten avseende serumkolesterol, som nu gruppindelats i avsikt att visa incidensen och antalet fall i en grupp med vad som kan uppfattas som optimala nivåer (≤4,99 mmol/l) samt i grupper med måttligt höga (5,00–6,99 mmol/l) och högt (≥7,00 mmol/l) kolesterol. I gruppen med optimala nivåer var incidensen 18,7 procent, i gruppen med måttligt högt kolesterol 29,2 procent, och i gruppen med högt kolesterol 32,9 procent.

ANNONS

ANNONS

ANNONS

ANNONS

mmol/l), ganska höga (7,00–7,99 mmol/l) respektive mycket höga ($\geq 8,0$ mmol/l) nivåer. Hjärtinfarktincidensen fördubblades från de lägsta till de högsta värdena, men flertalet infarktfall drabbade de många män som hade måttligt förhöjda värden.

Slaganfallsincidensen var inte signifikant relaterad till kolesterolnivåerna. Totaldödligheten ökade från 41,0 procent till 51,8 procent från de lägsta till de högsta värdena, där incidensen var signifikant förhöjd bland dem som hade serumkolesterol $\geq 8,0$ mmol/l. Återigen fanns de flesta dödsfallen i de stora grupperna med måttligt förhöjda värden.

Lungcancerincidensen är inte relaterad till kolesterolnivåerna och har inte angivits i tabellen.

Tabell III redovisar på motsvarande sätt relationen mellan systoliskt blodtryck och utfall. Tryckmätning efter 15 minuters vila i en mindre grupp visade betydligt lägre värden, som bättre motsvarar den vanliga kliniska vardagen när man tar hänsyn till upprepade mätningar (Tabell III).

För såväl hjärtinfarkt som slaganfall (Figur 3) och totaldöd ökade risken på välkänt sätt med ökande nivåer. För samtliga diagnoser inträffade flest händelser i gruppen systoliskt screeningblodtryck 140–159, vilket motsvaras av blodtryck 127–144 mm Hg efter 15 minuters vila. Det är få som skulle rekommendera läkemedelsbehandling mot förhöjt blodtryck hos dessa män, som svarar för ca 36 procent av såväl hjärtinfarkt- som strokefallen och totala antalet dödsfall.

Antalet strokefall som kan tillskrivas förhöjt screeningblodtryck visas i Figur 4.

II Kommentarer

Betydelsen av de många med måttlig riskökning jämfört med de relativt få med kraftigt förhöjd risk gäller för så gott som alla riskfaktorer, inklusive tobaksrökning, serumkolesterol och blodtryck. För kvalitativa variabler såsom rökning kan man enkelt definiera icke-rökning som det optimala. För kvantitativa variabler gäller att man får definiera vad som kan anses som en optimal nivå, och vara medveten om att denna nivå kan komma att förändras med ökande kunskaper.

Olika riskfaktorer kan förekomma samtidigt

Det bör påpekas att vår analys inte har tagit hänsyn till att olika riskfaktorer kan förekomma samtidigt och kan interagera. Man kan således inte utan vidare addera de olika faktorernas populationsbetydelse. Om tillräckligt många faktorer adderas kan summan överstiga 100 procent. Detta är dock inte aktuellt här, och vi har avsiktligt inte belastat analysen med effekter av sådana interaktioner.

Den stora betydelsen av de många med måttlig riskökning beskrevs av Rose på 1970-talet och publicerades 1981 [5]. Svärdsudd beskrev redan 1978 [6] den stora betydelsen av de många med måttlig blodtrycksstegring. Han poängterade effekten av att flytta blodtrycksdistributionen mot vänster (lägre värden) jämfört med den relativt begränsade betydelsen av att behandla bort alla definitivt hypertona blodtrycksnivåer.

»Betydelsen av de många«

Våra resultat demonstrerar den stora betydelsen av de många med måttliga riskfaktorrubbnings, liksom den teoretiska effekten av prevention i dessa grupper. Många s k måtlighetsrökare inser nog inte betydelsen av att sluta röka. Analogt spelar gruppen med måttlig förhöjning av blodtryck och serumkolesterol stor roll för sjukdomsincidensen. Dessa grupper kommer, förutom eget lidande, att orsaka stora sjukvårdskostnader.

Det är emellertid varken rimligt eller kostnadseffektivt att

behandla dessa personer med läkemedel, såvida inte kombinationer med andra riskfaktorer placerar dem i en högriskgrupp. Det är i dessa fall som primärprevention mot blodtrycks- respektive kolesterolförhöjning är det enda tänkbara alternativet. Sådana åtgärder är dessutom praktiskt genomförbara, eftersom relativt måttliga sänkningar av nivåerna spelar roll och är fullt möjliga med nuvarande kunskaper om framför allt kostens betydelse.

Flertalet av dessa personer är dock knappast personligen motiverade till förändringar av kostvanor etc eftersom deras relativa risk att insjukna är måttlig. Förhoppningen är att befolkningen generellt kan ändra sina vanor i dessa avseenden.

Ingen rökning är riskfri

Det är viktigt att påpeka att även måtlighetsrökarna måste inse att ingen rökning är riskfri. Positiva förändringar beträffande tobaksrökning samt medelnivåerna av såväl blodtryck som serumkolesterol har registrerats under de senaste 30 åren i Göteborg och parallellt därmed en motsvarande sänkning av hjärtinfarktincidensen [7]. Förändringarna berodde på förskjutningar av hela distributionerna av blodtryck och serumkolesterol och berodde således bara till en ringa del på ökad läkemedelsbehandling.

Under senare tid har den s k DASH-studien [8] påvisat blodtryckssänkande effekt av sänkt saltintag i kombination med en diet med reducerad mängd totalt och mättat fett samt ökad mängd frukt och grönsaker. En sammanfattning av effekterna av primärpreventiva åtgärder mot högt blodtryck har nyligen publicerats av Beilin och medarbetare [9]. Blodtrycket ökar till följd av ökat kroppsfett, ökat natriumintag, lågt kaliumintag, låg fysisk aktivitet och hög alkoholkonsumtion. Lågt proteinintag och högt intag av lösliga fibrer har additiva blodtryckssänkande effekter. Flera av de här nämnda effekterna är väl jämförbara med effekterna av blodtryckssänkande läkemedel.

Dietära effekter på blodfetterna har beskrivits bl a av Hesov [10] och i en nyligen publicerad vetenskaplig sammanfattning av det amerikanska National Cholesterol Education Program av Van Horn och Ernst [11].

*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Referenser

1. Ramachandran S, Vasan MD, Martin G, Larson SD, Eric P, Leip MS, et al. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2001;345:1291-7.
2. Werkö L. När är högt blodtryck en sjukdom? Amerikanska studier rekommenderar sänkt gräns för behandling – men är syftet egentligen att öka försäljningen av blodtryckssänkande medel? *Läkartidningen* 2002;99:256-60.
3. Löfroth E, Johansson LÅ, Karlsson E, Lindholm L, Persson C, Rosén M, et al. Lipidsänkande läkemedel till kranskärlssjuka. Kostnadseffektivitet och epidemiologi som underlag för resursfördelning. Socialstyrelsen EpC Rapport 2000:5. Artikelnr 2000-18-005.
4. Wilhelmsen L, Berglund G, Elmfeldt D, Tibblin G, Wedel H, Pennert K, et al. The multifactor primary prevention trial in Göteborg, Sweden. *Eur Heart J* 1986;7:279-88.
5. Rose G. Strategy of prevention: lessons from cardiovascular disease. *BMJ* 1981;282:1847-51.
6. Svärdsudd K. High blood pressure. A longitudinal population study of men born in 1913, with special reference to development and consequences for health [dissertation]. Göteborgs universitet, 1978.
7. Wilhelmsen L. Cardiovascular monitoring of a city during 30 years. *Eur Heart J* 1997;18:1220-30.
8. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the

- Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 2001;344:3-10.
9. Beilin LJ, Burke V, Cox KL, Hodgson JM, Mori TA, Puddey IB. Non pharmacologic therapy and lifestyle factors in hypertension. *Blood Pressure* 2001;10:352-65.
10. Hesselov I. *Klinisk nutrition*. Stockholm: Liber AB; 2001.
11. Van Horn L, Ernst N. A summary of the science supporting the new National Cholesterol Education Program dietary recommendations: what dieticians should know. *J Am Diet Assoc* 2001;101:1148-54.

SUMMARY

Analysis of smoking, cholesterol and blood pressure levels as health hazards
Excess risk even in the »moderate« groups

Lars Wilhelmsen, Annika Rosengren

Läkartidningen 2002;99:4966-73

Results of a prospective population study of a random sample of about 7,500 men aged 47-55 years at baseline and followed-up for 27 years are presented. All results are based upon the baseline examination. Among men who smoked 1-14 cigarettes/day there were more events of lung cancer, myocardial infarction, stroke and all-cause mortality than in any of the other smoking categories. More events of myocardial infarction, stroke and all-cause mortality were found among men with serum cholesterol 6.00-6.99 mmol/L than among men with 7.00-7.99 and ≥ 8.00 mmol/L. Similarly, more untoward events occurred in men with systolic blood pressures 140-159 mm Hg than in groups with higher levels. These results are due to the relatively low excess risk having been found among many individuals, giving rise to large effects in the population. They underscore the importance of avoidance of smoking even among those smoking »moderately«, and to reduce cholesterol and blood pressure levels even among those with only moderately elevated levels. Non-pharmacological measures are indicated to reduce these levels.

Correspondence: Lars Wilhelmsen, Cardiovascular Institute, Göteborgs universitet, Drakegatan 6, SE-412 50 Göteborg, Sweden (lwilhelmsen@scandinaviancri.se)



Tack ska ni ha

Vi på Läkartidningen är väldigt glada över alla besök hos oss på Läkartorget under Medicinska Riksstämman i november. Som vanligt blev det många stimulerande diskussioner och intressanta möten. Vi ser fram emot ett fortsatt gott samarbete och hoppas få se er igen på nästa års Läkartorg.

Läkartidningen