

Prediksjonsfunksjoner for 21 års utvikling av hjerteinfarkt fra Oslo-undersøkelsen 1972/73

Sammendrag

Bakgrunn. En mye brukt prediksjonsfunksjon for fremtidig opptreden av hjerteinfarkt har vært den såkalte Westlunds risikoskåre. Den bygger på tre faktorer, serum-total kolesterol, systolisk blodtrykk og røykt sigarettmengde. Artikkelen dokumenterer den faktiske prediktive verdi av Westlunds klassiske skåre og sammenlikner prediktiviteten med den som oppnås ved to andre skåringsmetoder.

Materiale og metode. Data fra Oslo-undersøkelsens screeningmateriale i 1972/73 (N = 16 209) sammen med en 21-års registrering av fatale og ikke-fatale hjerteinfarkter er brukt som grunnlag for analysene. Westlunds risikoskåre ble laget slik at f.eks. en dobling av den skulle forventes å gi en dobling av den fremtidige risiko.

Resultater. Dette materialet kunne ikke helt dokumentere at en dobling av Westlunds skåre genererte en dobling av faktisk 21-års hjerteinfarktrisiko. Faktoren var heller i størrelsesorden 1,5–1,6. Westlunds skåre hadde en høy evne til prediksjon sammenliknet med en skåre basert på sju risikofaktorer. Sumskåre av positive risikofaktorer blant sju aktuelle kandidater hadde en svakere prediktiv evne enn de to andre.

Fortolkning. Noe større klassifikasjonsfeil av ikke-fatale hjerteinfarkter enn hva Westlund hadde i sin tiårige oppfølging, samt endringer i risikofaktorer og terapier/prosedyrer over et lengre tidsrom (21 år) kan være mulige årsaker til den noe svekkede prediktiviteten.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Ingar Holme

ingar.holme@ulleval.no

Avdeling for epidemiologi og helseovervåkning
Klinikk for forebyggende medisin
Ullevål universitetssykehus
0407 Oslo

Lise Lund Håheim

Senter for medisinsk metodevurdering
SINTEF, Unimed
0373 Oslo

Ingvar Hjemmann

Klinikk for forebyggende medisin
Ullevål universitetssykehus

Oslo-undersøkelsen av hjerte- og karsykdom i 1972/73 var den første av en serie liknende hjerte- og karundersøkelser som Statens helseundersøkelser (SHUS nå Nasjonalt Folkehelseinstitutt (Folkehelseinstituttet)) har utført i Norge gjennom 30 år. For å estimere samlet risiko for å utvikle fremtidig hjerteinfarkt utarbeidet Knut Westlund en risikoskåre, her kalt Westlunds risikoskåre (WSC) som bestod av et multiplum av tre delskårer, en for total kolesterol, en for systolisk blodtrykk og en for røykt sigarettmengde. Denne poengberegningen er blitt benyttet for å invitere screenede individer med antatt høy risiko til etterundersøkelser for bedre diagnostisering og eventuell behandling. Grunnlaget for skåreberegningen var to undersøkelser som Westlund og medarbeidere gjennomførte i 1960-årene i Oslo (1, 2).

SHUS har delvis validert denne skåren og vist at i løpet av ni års oppfølging av dødelighet blant 37 546 menn fra fire fylkesundersøkelser gav en dobling av Westlunds skåre nesten en dobling av koronar dødelighet i denne perioden (3).

Oslo-materialet er imidlertid blitt fulgt opp i 21 år også med hensyn til opptreden av ikke-fatalt hjerteinfarkt. Det har derfor interesse å undersøke om Westlunds skåre er gyldig mot den samlede insidens av fatalt og ikke-fatalt hjerteinfarkt i et mer enn 20 års perspektiv.

Bruken av Westlunds skåringsmodell forutsetter at man bruker en tabell med flere faktorer for å beregne risikotallet. Den ble konstruert som en skala for relativ risiko med 1,0 som risikoen i laveste kategori og slik at f.eks. en dobling av risikoskåre vil tilsvare en dobling av fremtidig infarktrisiko. En annen og forenklet risikoskåre kunne være å telle antall positive risikofaktorer i et

Hovedbudskap

- Westlunds hjerteinfarktskåre viser sterk prediktivitet i 21-års oppfølging av Oslo-undersøkelsen 1972/73
- Hjerteinfarkt og risikofaktorobservasjoner gjort i 1960-årene har gitt valide hjerteinfarktprediksjoner i 1970–80 og 90-årene i Oslo-undersøkelsen
- Forenklede prediktorfunksjoner som antall forhøyede risikofaktorer predikerte dårligere enn Westlunds skåre
- Faktorer forbundet med overvekt, diabetes etc. var svakere hjerteinfarktprediktorer enn de tre klassiske risikofaktorer i de første 20 årene etter Oslo-undersøkelsen

gitt sett av slike faktorer. Dette kan være et nyttig mål for klinikere fordi det er enkelt å telle opp. Men dersom prediktiviteten blir vesentlig dårligere enn for eksempel WSC, vil jo nytten være begrenset.

I Oslo-undersøkelsen ble det målt flere risikofaktorer enn de tre som inngår i WSC. Selv om disse tre ansees som svært viktige prediksjonsfaktorer, kan det være at WSC underestimerer styrken av risikostigningen i forhold til en skåre basert på flere risikofaktorer spesielt fra det kardiovaskulære metabolske syndrom, som triglyserider, kroppsmasseindeks, glukose, fysisk aktivitet i fritiden etc. Alle disse er signifikante risikofaktorer i Oslo-undersøkelsens 21-års oppfølging i univariat analyse (data ikke angitt) og var det allerede etter 12 år (4).

Hensikten med denne artikkelen er tredelt. Vi har undersøkt prediktiviteten av WSC mot 21-års faktisk hjerteinfarkthypighet, sammenliknet prediktiviteten av WSC med antall risikofaktorer som skåre, for det tredje har vi sammenliknet WSC mot en skåre av sju risikofaktorer for å se om dette øker prediktiviteten utover WSC-skåren.

Materiale og metoder

Oslo-undersøkelsens screening er beskrevet i en rekke artikler (5) og det har vært flere oppfølgingsundersøkelser, ved ca. fem (6) og 12 år (4). I korthet ble alle 40–49-årige menn bosatt i Oslo per 1.1. 1972 invitert til en hjerte- og karundersøkelse ved Oslo Helseråd (nå Helsevernetaten), samt et 7% utvalg av alle menn mellom 20–39 år. For

menn 40–49 år som denne artikkelen dreier seg om, møtte det frem 16 209 personer. Ikke alle disse har komplette sett av risikofaktorer slik at i enkelte analyser nedenfor vil totalantallet menn variere noe avhengig av hvilke sett av faktorer som analyseres. På screeningen ble det målt høyde, vekt og blodtrykk. Det ble tatt ikke-fastende blodprøve (kolesterol, triglyserider, glukose), og deltakerne fylte ut spørreskjema om hjerte-karsymptomer og røykevaner.

Registreringen av hjerteinfarkt ble gjennomført i to perioder: de første 12 år inntil 31.12. 1984 og den andre frem til 31.12. 1993. Datatilsynet og Statens helsetilsyn godkjente protokollen for denne datainnsamlingen. Fem indremedisinske avdelinger i Oslo og to utenfor (Bærum sykehus og Sentralsykehuset i Akershus) ble brukt som kilder til å samle opplysninger om ikke-fatale hjerteinfarkter blant Oslo-undersøkelsens fremmøtte. Her fant man data for første hjerteinfarkt etter fremmøte på screeningundersøkelsen og diagnosen ble verifisert fra journalen. Registreringen vil være konservativ. Dødelighetsdata ble gitt fra Statistisk sentralbyrå og ICD-8–9 med koden 410–413 for myokardial infarkt og koden 795 (ICD-8) og 798.1 (ICD-9) ble brukt for å klassifisere plutselig døde. Bare dødsfallets primærårsak ble benyttet.

Risikofaktorene som ble valgt er de tre klassiske: kolesterolnivå, systolisk blodtrykk og røykemengde, samt ikke-fastende triglyserider og glukose, kroppsmasseindeks (vekt/høyde²), samt grad av fysisk aktivitet i fritiden (skåre 1–4). Disse var alle signifikante risikofaktorer i univariate analyser, men ble også tatt med fordi de tilhører faktorer assosiert med det kardiovaskulære metabolske syndrom. Dessverre ble ikke nivået for HDL-kolesterol målt i 1972/73, og det er andre manglende faktorer som også gjør det umulig å sammenlikne med internasjonale prediktorfunksjoner som Framingham-modellen etc.

Den forenklete risikofaktor: antall risikofaktorer (blant de sju mulige), kalt RF7, ble definert ved at hver av de sju risikofaktorer ovenfor ble dikotomisert for økt risiko ved følgende grenser: totalkolesterol > 6,0 mmol/l, triglyserider > 2,0 mmol/l, glukose > 5,7 mmol/l, systolisk blodtrykk > 140 mm Hg, kroppsmasseindeks > 27 kg/m², røyker daglig (ja/nei), stillesittende aktivitet i fritiden (ja/nei). Risikoskåren RF7 som summerer disse varierer derfor over åtte kategorier (0–7). Risikofaktornivåene har til dels endret seg betydelig siden screeningen. Det var derfor ikke alltid like naturlig å dikotomisere ved verdier oppgitt i de nåværende norske retningslinjene selv om dette i noen grad er blitt forsøkt.

Statistiske metoder

En dobbelt logaritmisk skala ble benyttet for å fremstille sammenheng mellom WSC og 21-års hjerteinfarktinsidens da risikokurver i

Tabell 1 Populasjoner og 21-års insidens av hjerteinfarkt (fatalt + ikke-fatalt) blant menn 40–49 år. Oslo-undersøkelsen 1972/73

Populasjon	Antall screenet	Antall personår med risiko	Andel med hjerteinfarkt (%)	Insidens per 1 000 personår
Uten hjerte- og karsykdom eller diabetes	15 135	288 556	1 764 (11,7)	6,1
Med hjerte- og karsykdom eller diabetes	1 074	17 012	325 (29,8)	18,8
Alle	16 209	305 568	2 084 (12,9)	6,8

absoluttskala ofte er eksponentielle med økende risikofaktornivåer. Derved vil man lett kunne konstatere hvorvidt sammenhengen er lineær og i så fall om man kan gjenfinne regelen om at en dobling av WSC bør gi en dobling av 21-års infarkttrisiko, slik Westlund konstruerte sine delskåre ut fra risikofaktoranalyser foretatt på data fra 1960-årene.

For å gjøre WSC, som er en tilnærmet kontinuerlig risikofaktor, sammenliknbar med RF7 ble WSC inndelt i åtte grupper

Tabell 2 Gjennomsnittlig risikofaktornivå (SD) og fordeling av kategoriske risikofaktorer (%). Menn 40–49 år, n=16 209¹

Risikofaktor	Gjennomsnitt (%)	SD
<i>Kontinuerlige variabler</i>		
Kolesterol (mmol/l)	6,4	1,2
Triglyserider (mmol/l)	2,3	1,4
Glukose (mmol/l)	5,8	1,3
Westlunds skåre	10,80	16,31
Systolisk blodtrykk (mm Hg)	136	16
BMI (kg/m ²)	24,7	3,0
<i>Kategoriske variabler</i>		
Fysisk aktivitet i fritiden		
1 Stillesittende	21,3	
2 Noe	59,4	
3 Moderat	17,6	
4 Mye	1,6	
Røyking (% Ja)	43,6	
<i>Avledede kategoriske variabler (%)</i>		
Kolesterol > 6,0 mmol/l	60,6	
Triglyserider > 2,0 mmol/l	47,6	
Glukose > 5,7 mmol/l	46,2	
Systolisk blodtrykk > 140 mm Hg	36,6	
BMI > 27,0 kg/m ²	18,7	
RF7 ²	0	0,5
	1	6,4
	2	16,6
	3	24,1
	4	25,2
	5	16,4
	6	7,6
	7	1,4

¹ Det er noen få manglende data for hver variabel.

² Den forenklete risikofaktor, inndelt i åtte kategorier

med tilnærmet samme fordeling som RF7, kalt WSC7.

En Cox proporsjonal hasard regresjonsmodell antar at hasardraten (dvs. sannsynligheten for å få en hendelse i et lite tidsrom) er proporsjonal med hver risikofaktor, dvs. logaritmisk lineær i risikofaktorene. Logaritmen til hasardraten kan skrives som konstant + sum ($\beta_i X_i$) der β_i = regresjonskoeffisient og X_i = risikofaktor. I dette tilfellet var det de sju risikofaktorer nevnt ovenfor som ble benyttet. Sum ($\beta_i X_i$) ble beregnet for hvert individ og faktoren kalles MAXSC. Denne faktor utnytter materialet maksimalt ved å bruke alle sju faktorer med de gruppeinndelinger (røyk (skåre 1–6) og fysisk aktivitet, i fritiden (skåre 1–4)) som opprinnelig var definert og ellers de kontinuerlige variabler uten grupperinger. For at også denne variabelen skulle bli sammenliknbar med RF7, ble den inndelt i åtte grupper med tilnærmet samme hyppighetsfordeling som RF7, kalt MAXSC7. Det bør her nevnes at en kategorisering av en underliggende kontinuerlig variabel vanligvis medfører et tap av informasjon ved at risikovariasjonen innen kategorier ikke utnyttes i den videre analyse.

For å se om WSC7, WSC, MAXSC7 og MAXSC var signifikant bedre prediksjonsfaktorer enn RF7 ble igjen Cox-modeller benyttet ved at RF7 ble testet for signifikans, gitt at en av de øvrige allerede var inkludert i modellen. For å kunne sammenlikne prediktivitet standardisert mellom faktorer ble relativ risiko beregnet for 1 SD endring i risikofaktor dvs. for et vanlig avvik mellom to personer.

Resultater

Tabell 1 viser at det var 15 135 (93,4%) symptomfrie og 1 074 (6,6%) med symptomer ved screening. I løpet av 21 år var det i alt 2 084 registrerte hjerteinfarkter. Hjerteinfarkttrisikoen, målt enten ved antall infarkter per 1 000 observasjonsår eller som prosent av alle deltakere, viser at de med symptomer har hatt 2,5–3 ganger risikoen til de symptomfrie gjennom denne perioden.

I tabell 2 oppgis gjennomsnittlig nivå på de kontinuerlige samt prosent fordelingen for de kategoriske variablene. For at en kontinuerlig variabel skal ha god prediktivitet bør den ha stor utbredelse, og for kategoris-

ke variabler bør ingen kategorier ha få individer. En kontinuerlig variabel som kategoriseres i to deler, har f.eks. best prediktivitet når den er delt på midten hvis den underliggende sammenheng er lineær. De kategoriske variabler har en betydelig andel i de aller fleste kategorier, og faktorene har nok derfor stort sett god statistisk prediktivitet.

Westlunds skåre og 21 års prediktivitet

Westlunds skåre har fortsatt en sterk prediktivitet etter 21-års oppfølging (fig 1). Denne er laget i dobbelt logaritmisk skala basert på desiler og siden stigningen er noenlunde lineær, betyr det at det har vært en noenlunde fast konstant mellom doubling av WSC og økning av risiko. Ved å bruke en enkel Cox-modell for 21-års infarktisiko mot logaritmen til WSC ble det estimert at denne faste konstant var 1,54, dvs. noe lavere enn 2,0 som man skulle forvente dersom Westlunds modell predikerte perfekt ut fra sin logaritmiske konstruerte struktur. Likevel er det en viss avbøying for høye verdier av Westlunds skåre som indikerer en noe svekket prediktivitet i dette risikoområdet.

Sammenlikning av de tre metodens prediktivitet

Figur 2 viser 21-års hjerteinfarktinsidens i prosent etter de åtte kategorier som hver av de tre faktorskårene RF7, WSC7 og MAXSC7 er inndelt i. Risikokurven for både WSC7 og MAXSC7 er brattere og indikerer bedre prediktivitet enn RF7. Et betydelig brekk i kurven finner sted for MAXSC7 i øverste risikogruppe og tyder på avvik i risikomønster for denne variabelen.

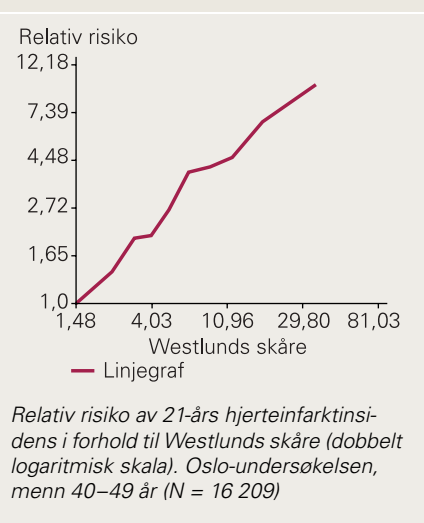
For å vurdere om RF7 er en uavhengig risikofaktor også etter at man kontrollerer for WSC7 eller MAXSC7, eventuelt deres kontinuerlige opphavsvariabler, viser tabell 3 en oversikt over resultatene fra ulike Cox-modeller. Modell 1 viser regresjonskoeffisient for sammenheng mellom 21-års hjerteinfarktisiko og RF7 med tilhørende statistisk informasjon. Kolonne lengst til høyre viser relativ risiko mellom to personer med en SD i forskjell i RF7. Modell 2 inkluderer i tillegg WSC7, og man ser at denne er en forstyrrende faktor ved at koeffisienten for RF7 endres betydelig, men er fortsatt statistisk signifikant. Omtrent det samme observeres hvis MAXSC7 adderes i stedet for WSC7, som vist i modell 3. Dersom den kontinuerlige skåre-variabelen MAXSC adderes i modell 4 i stedet for den kategoriske (MAXSC7), mister RF7 all sin selvstendige prediktive evne.

Diskusjon

I prinsippet burde MAXSC være den beste prediktor i disse analysene. Den utnytter sin kontinuerlige egenskap, og risikofunksjonen blir tilpasset i det samme materialet som den blir sammenliknet mot de andre i.

Også RF7 har den fordel at dens risikofunksjon er estimert ut fra samme materiale

Figur 1



som brukes i sammenlikningen. Da vil man lett få litt for «gode» tilpasninger pga. tilfeldigheter i materialet. En validering i et uavhengig datasett ville nok gitt noe dårligere prediktivitet, men effekten av dette ville sannsynligvis være liten i dette store materialet.

Westlunds skåre WSC lider ikke under dette da delfunksjonene er estimert i uavhengige og tidligere innsamlede materialer i Oslo (1, 2).

Risikokurven for WSC var tilnærmet lineær i et log-log-plot og dette stemmer med observasjoner gjort av Statens helseundersøkelser i deres niårs dødelighetsundersøkelse av hjerteinfarkt (3).

I motsetning til SHUS fant vi ikke at risikoen ble fordoblet for hver gang WSC ble fordoblet, som er den modell man skulle tro

var riktig slik Westlund konstruerte sine delskårer. Konstanten var heller et sted mellom 1,5–1,6.

Årsakene til slike avvik kan være flere: Ingen endepunktskomité eller forsøk på revisjon av diagnosen ble benyttet. Større klassifikasjonsfeil enn i Westlunds grunnlagsmateriale kan derfor være til stede, og kan ha svekket styrken i relasjonen mellom risikofaktorer og hjerteinfarktisiko.

Westlunds opprinnelige materialer ble ikke fulgt lenger enn i ti år, og han reviderte diagnosene fra utskrivningslistene i noen grad etter standardiserte kriterier (1). Også antall års oppfølging kan ha virket inn idet en 21-års oppfølging kan ha bidratt til større risikofaktorendringer underveis enn i en niårs oppfølging og derved også svekket de samme relasjoner. Effekter av nye prosedyrer og terapier, for eksempel moderne blodtrykksbehandling, kan også ha virket inn.

Statiner, derimot, kan neppe ha påvirket data da oppfølging sluttet per 31.12. 1993. Vi så ellers tendenser til avflating av risikokurven for høye skåreverdier som kan indikere innflytelse av andre forhold enn de i 1972/73.

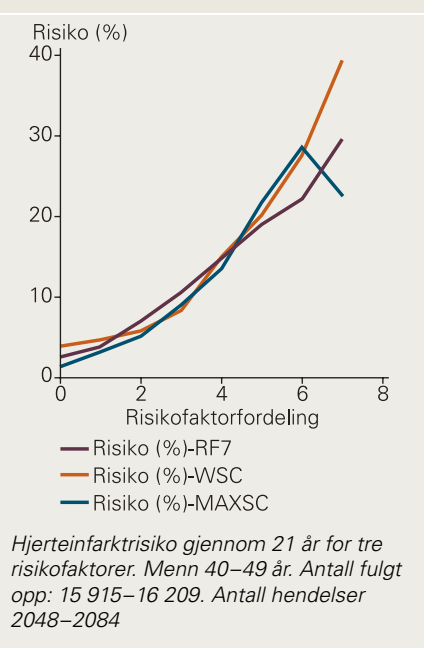
Resultatene viste at risikoskåren WSC delt opp i åtte grupper fikk en nedadgående knekk på siste punkt som signifikant avvek i forhold til en forventet stigning, og som ikke ble fanget opp av WSC7 eller av RF7. En årsak kan være at høye verdier av MAXSC kan oppnås ved at verdiene for triglyserider, glukose og eventuelt kroppsmasseindeks kan være høye uten at risikoen for hjerteinfarkt er høy, for eksempel ved at verdiene for blodtrykk og kolesterol er mer normale. I denne populasjonen var disse faktorene signifikante risikofaktorer, men langt svakere enn de tre klassiske faktorer høyt kolesterolnivå, blodtrykk og sigarettøyking (data ikke angitt).

Behandling av personer med et slikt metabolsk syndromliknende risikofaktormønster kan også ha vært vellykket gjennom disse 21 årene (7–9).

Resultatene viser at antall risikofaktorer som skåre gir noe svakere prediksjoner enn både Westlunds skåre og maksimal skåre. Klinikere som forenkler kontinuerlige variabler til kategoriske (delte) variabler fordi de er enklere å håndtere i hverdagen, må altså regne med et visst tap av statistisk styrke. Dette tapet må veies mot den grad av forenkling som klinikerne mener å oppnå. Når det gjelder prediksjon av hjerteinfarkt, har man i dag nomogrammer over risiko for de klassiske risikofaktorer som hjelper klinikere til å sette i gang behandling ut fra gitte retningslinjer.

Det er forbausende å konstatere hvilken styrke Westlunds skåre-modell har i forhold til å addere fire risikofaktorer som mer er knyttet opp mot det kardiovaskulære metabolske syndrom.

Figur 2



Tabell 3 Predikтивitet av 21-års hjerteinfarkthypighet til antall risikofaktorer i fire Cox regresjonsanalyser. Alle menn 40–49 år

Risikofaktorer i modell	Regresjonskoeffisient	Standardfeil	P-verdi	Relativ risiko (1 SD endring)
RF7	0,340	0,016	< 0,0001	1,62
RF7	0,100	0,020	< 0,001	1,15
WSC7	0,388	0,021	< 0,001	1,74
RF7	0,118	0,019	< 0,001	1,18
MAXSC7	0,346	0,018	< 0,001	1,68
RF7	0,035	0,020	0,090 ¹	1,05
MAXSC (kontinuerlig variabel)	0,966	0,038	< 0,001	1,82

¹ Ikke signifikant

Ut fra våre funn er det liten grunn til å bruke en mer komplisert skåremodell enn Westlunds skåre. Disse resultatene kan kanskje forklare at store reduksjoner i hjerteinfarkthypighet kan forekomme samtidig med at hypigheten av overvekt stiger i befolkningen (10). Hvis man lykkes med å redusere kolesterolnivå og røyking samtidig med bedret blodtrykkskontroll, vil dette redusere risikoen for hjerteinfarkt betydelig, mens en økning i for eksempel kroppsmasseindeks under ellers konstante forhold ikke vil påvirke hjerteinfarkthypigheten nevneverdig. Her må man ta forbehold da Oslo-materialet som kjent bare er fulgt frem til 31.12. 1993.

Overvektsepidemien i Norge har først skutt fart i de siste 10–15 år og Oslo-populasjonen trenger ikke å ha blitt rammet i særlig grad.

Oslo-undersøkelsens screening foregikk før det ble vanlig å inkludere HDL-kolesterol i batteriet av blodprøveverdier. Analysene som her er presentert lider selvfølgelig under denne mangel. Addering av HDL-kolesterol vil kunne ha gitt et bidrag til økt prediksjonsevne.

Det er likevel verdt å merke seg at Statens helseundersøkelser har undersøkt HDL-kolesterol som risikofaktor i fylkesundersøkelsene for menn og kvinner i alderen 35–49 år, og foreløpig valgt ikke å ta med HDL-kolesterol i sin skårefunksjon pga. lav (og U-formet) predikтивitet (11).

Likevel må vi minne om at dette er ulikt trenden internasjonalt. I USA brukes HDL-C og triglyserider i tillegg til LDL-C, og på New Zealand brukes ratio av LDL-C og HDL-C.

Også de europeiske retningslinjer vil ved neste justering komme til å inneholde råd om HDL-C (D. Wood, personlig meddelelse). Derfor vil det være viktig å få nye langtidsoppfølgingsdata i Norge fra bredere alderskategorier enn hva SHUS har hatt, og hvor screeningmaterialene bedre reflekterer de store endringene i kroppsmasseindeks som befolkningen har gjennomgått de senere år.

Et annet forbehold er at forholdene gjennom denne 21-årsperioden har endret seg slik at gyldigheten av en del funn kan bli svekket i fremtiden.

Den simultane fordelingen av risikofaktorene er vesentlig forandret, hjerteinfarktdødeligheten har gått ned og nye og effektive prosedyrer og terapier gjør at hele hjerteinfarktsykdommen synes å fremstå i et mer benignt lys.

Litteratur

- Westlund K, Nicolaysen R. Ten-year mortality and morbidity related to serum cholesterol. *Scand J Clin Lab Invest* 1972; 30 (suppl 127).
- Natvig H, Borchgrevink CF, Dedichen J, Owren PA, Schiøtz EH, Westlund K. A controlled trial of the effect of linolenic acid on incidence of coronary heart disease. *Scand J Clin Lab Invest* 1968; 22 (suppl 105).
- Tverdal A, Foss OP, Leren P. 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.
- 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; 237: 17–24.
- Leren P, Askevold EM, Foss OP, Frøili A, Grymmyr D, Helgeland A et al. The Oslo Study. Cardiovascular disease in middle aged and young Oslo men. *Acta Med Scand* 1975; (suppl 588).
- Holme I, Helgeland A, Hjermann I, Leren P, Larsen PGL. Four and two-thirds years incidence of coronary heart disease in middle-aged men: the Oslo Study. *Am J Epidemiol* 1980; 112: 149–60.
- Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle TV, Hämäläinen H, Ilanne-Parikka P et al, for the Finnish Diabetes Prevention Study Group. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*; 2001; 344: 1343–50.
- Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or Metformin. *N Engl J Med* 2001; 346: 393–403.
- Pan XR, Li GW, Hu XH, Wang JX, Yang WY, An ZX et al. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. *Diabetes Care* 1997; 20: 537–43.
- Reikvam Å, Hagen TP. Markedly changed age distribution among patients hospitalized for acute myocardial infarction. *Scand Cardiovasc J* 2002; 36: 1–4.
- 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.