

plan. Der er dog andre metodemæssige problemer ved registerkobling. De danske offentlige registre er primært oprettet med administrative og ikke forskningsmæssige mål for øje, hvilket kan give en for specifikke formål utilstrækkelig og upræcis registrering. En eventuel upræcis registrering må dog forventes at være nondifferentiel, hvilket minimerer bias i risikoestimer. Det er yderligere vist, at kvaliteten i offentlige danske registre er høj [5].

Sammenfattende giver DANCOS-registeret unikke forskningsmuligheder, og vi håber med denne artikel at stimulere interessen for databasen og relevante forskningsprojekter.

Korrespondance: *Michael Davidsen*, Statens Institut for Folkesundhed, Svanemøllevej 25, DK-2100 København Ø.  
E-mail: md@si-folkesundhed.dk

Antaget: 12. marts 2004  
Interessekonflikter: Ingen angivet

#### Litteratur

1. Rasmussen NK, Kjølner M. Statens Institut for Folkesundheds program for sundheds- og sygelighedsundersøgelser. *Ugeskr Læger* 2004;166:1438-41.
2. Helweg-Larsen K, Kjølner M, Davidsen M et al. The Danish National Cohort Study (DANCOS). *Dan Med Bull* 2003;50:177-80.
3. Kjølner M, Rasmussen NK, eds. Sundhed og sygelighed i Danmark år 2000 ... & udviklingen siden 1987. København: Statens Institut for Folkesundhed, 2002.
4. Juel K, Helweg-Larsen K. The Danish Register of Causes of Death. *Dan Med Bull* 1999;46:354-7.
5. Andersen TF, Madsen M, Jørgensen J et al. The Danish National Hospital Register. *Dan Med Bull* 1999;46:263-8.
6. Munk-Jørgensen P, Mortensen PB. The Danish Psychiatric Central Register. *Dan Med Bull* 1997;44:82-4.
7. Olivarius NF, Hollnagel H, Krasnik A et al. The Danish National Health Service Register. *Dan Med Bull* 1997;44:449-53.
8. Storm HH, Michelsen EV, Clemmensen IH et al. The Danish Cancer Registry - history, content, quality and use. *Dan Med Bull* 1997;44:535-9.
9. Juel K. Livsstil, social ulighed og dødelighed. En 10 års opfølgning af DIKEs Sundheds- og sygelighedsundersøgelse. Notat nr. 8 til Sundhedsministeriets Middellevetidsudvalg 1998/99. København: DIKE, 1999.
10. Helweg-Larsen M, Kjølner M, Thøning H. Do age and social relations moderate the relationship between self-rated health and mortality among adult Danes? *Soc Sci Med* 2003;57:1237-47.

## Copenhagen Male Study

Professor Finn Gyntelberg, afdelingslæge Hans Ole Hein & seniorforsker Poul Suadicani

H:S Bispebjerg Hospital, Arbejds- og Miljømedicinsk Klinik, Epidemiologisk Forskningsenhed, Copenhagen Male Study

#### Resumé

I 1970 etableredes Copenhagen Male Study (CMS) som en kardiovaskulær kohorteundersøgelse med det primære formål at belyse, om fysisk aktivitet og kondital var prædiktive for udviklingen af iskæmisk hjertesygdom (IHS). Alle mænd i alderen 40-59 år ansat ved 14 større københavnske virksomheder blev inviteret. Responsraten var på 87%; 5.249 mænd deltog. I 1985-1986 deltog 3.387 overlevende (75%) i en ny undersøgelse. Kohorten er fulgt op i Dødsårsagsregistret, Landspatientregistret og Cancerregistret. I CMS har man identificeret en række nye risikofaktorer for IHS og andre store folkesygdomme. Væsentlig er påvisningen af interaktioner mellem genetiske faktorer og risikofaktorer, eksempelvis at styrken af sammenhæng mellem alkoholindtagelse og IHS er afhængig af Lewis-blodtype, og at sammenhængen mellem erhvervs-mæssig luftforurening og IHS er afhængig af ABO-blodtype. Ny viden fra prospektive befolkningsundersøgelser bør formidles bredt og anvendes i sundhedsplanlægningen og den daglige kliniske praksis. Erfaringsmæssigt er vejen dog lang til praktisk klinisk og samfundsmedicinsk handling.

Analytisk epidemiologisk metode har gennem de senere årtier udviklet sig til at være den præventive kardiologis vigtig-

ste redskab. Resultater fra epidemiologiske undersøgelser har korigeret kliniske fejlslutninger, tilskyndet til kliniske forsøg, haft indflydelse på medicinsk praksis, været en vigtig faktor i forbindelse med formulering af den samfundsmedicinske politik og motiveret til nytænkning og justering af viden om sygdommes ætiologi og patogenese [1].

I 1970 blev Copenhagen Male Study (CMS) etableret under inspiration fra de nu klassiske epidemiologiske undersøgelser, Framinghamundersøgelsen og Morris' undersøgelse af buspersonale i London [2, 3].

Formålet var at undersøge sammenhængen mellem fysisk aktivitet, fysisk kondition (kondital) og risikoen for at få iskæmisk hjertesygdom (IHS). Den fortsatte dataindsamling har muliggjort testning af andre hypoteser for at identificere nye risikofaktorer (syn. risikoindikatorer) for IHS og andre folkesygdomme. Resultaterne er offentliggjort i mere end 50 originalarbejder.

#### Design

Undersøgelsen blev planlagt som en kardiovaskulær kohorteundersøgelse.

#### Materiale og metoder

Undersøgelsen omfattede 14 større københavnske virksomheder, med DSB, KTAS, Forsvaret, Postvæsenet og Københavns Kommune som de største. Alle ansatte mænd i alderen 40-59 år blev inviteret; 5.249 mænd deltog, hvilket giver en responsrate på 87%, gennemsnitsalderen var 48 år.

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

Deltagerne besvarede et spørgeskema udarbejdet på basis af et skema fra London School of Hygiene. Med udgangspunkt i det besvarede spørgeskema blev samtlige deltagere interviewet i 5-10 min. Spørgeskemaet gav oplysninger om alkohol- og tobaksbrug, fysisk aktivitet samt forekomst af hovedsagelig tidligere kardiopulmonale symptomer og sygdomme. Den kliniske undersøgelse omfattede måling af højde, vægt og blodtryk; konditionstallet blev bestemt gennem indirekte måling af maksimal iltoptagelse ved Åstrands cykelergometer. Den første del af undersøgelsen varede fra september 1970 til august 1971. Året efter blev deltagerne genundersøgt. 90% af de oprindeligt undersøgte deltog. Ved undersøgelse nummer to blev spørgeskemaet udvidet med enkelte nye spørgsmål, i øvrigt var undersøgelsesmetoderne identiske. I 1976 gennemførtes en spørgeskemaopfølgning af den oprindeligt undersøgte population. 1985-1986 iværksattes en ny klinisk undersøgelse af deltagerne fra den første undersøgelse i 1970. Bortset fra 34 emigranter blev kohorten indkaldt til undersøgelse på Befolkningsundersøgelserne, Københavns Amts Sygehus i Glostrup. I alt 3.387 mænd deltog, hvilket er 75% af de overlevende. Gennemsnitsalderen var 63 år  $\pm$  10 år. Deltagerne besvarede et omfattende spørgeskema, som bl.a. gav oplysninger om familiære dispositioner, tidligere sygdomme og en lang række symptomer fra forskellige organsystemer. Hertil kom spørgsmål om medicinbrug, motionsvaner, alkohol- og rygevaner, brug af sukker i kaffe og te samt spørgsmål om arbejdsmiljøpåvirkninger. Ud fra spørgeskemasvarene blev deltagerne interviewet i 15-20 minutter. Der blev foreta-

get måling af blodtryk, højde og vægt, og der blev taget blodprøver til bestemmelse af en række genetiske markører, faste S-lipider samt koncentration af S-selen og S-cotinin. Kohorten er blevet fulgt op i Dødsårsagsregistret, Landspatientregistret og Cancerregistret. En indgående beskrivelse af de anvendte metoder i CMS findes i [4]. I **Figur 1** gives en kortfattet oversigt over datatyper i CMS.

### Nye risikofaktorer for iskæmisk hjertesygdom påvist i CMS Risikofaktorer med relation til livsstil/vilkår

Tobaksrygning, forhøjet blodtryk, forhøjet S-kolesterol og andre dyslipidæmier er veletablerede risikofaktorer for IHS, hvilket er blevet bekræftet ved undersøgelserne i CMS.

#### Ryging

CMS har bidraget med et nyt fund vedrørende cerutrygning. Blandt storrygere havde cerutrygere en højere risiko for at få IHS end cigaretrygere, relativ risiko 2,1, og en 4,2 gange højere risiko for at få myokardieinfarkt end aldrigrygere [5].

#### S-triglycerid

Betydning af S-triglycerid per se som risikofaktor for IHS har i mange år været omdiskuteret og vanskelig at udrede især pga. den inverse sammenhæng mellem S-triglycerid og *S-high density lipoprotein* (HDL)-kolesterol. I en otteårsopfølgingsundersøgelse efter 1985-1986-undersøgelsen fandt vi, at sammenlignet med den laveste tredjedel var den relative risiko for IHS 1,5 og 2,2 for den mellemste 1,10-1,59 mmol/l, og for den

Figur 1. Datatyper i The Copenhagen Male Study.

Fra spørgeskema	Fra målinger	Fra registre
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fysisk aktivitet, ændringer over tid</li> <li>- Rygevaner, snus og skrå, ændringer over tid</li> <li>- Alkoholvaner, ændringer over tid</li> <li>- Sociale forhold, uddannelse, arbejde, bolig, med ændringer over tid</li> <li>- Civilstand</li> <li>- Socialgruppeinddeling</li> <li>- Fysisk, kemiske og psykiske arbejdsmiljøbelastninger</li> <li>- Pensionstidspunkt</li> <li>- Familiære dispositioner</li> <li>- Tidligere sygdomme:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- angina pectoris</li> <li>- claudicatio intermittens</li> <li>- Akut myokardieinfarkt og cerebrovaskulær sygdom</li> <li>- Kronisk obstruktiv lungesygdom og astma</li> <li>- allergi, høfeber</li> <li>- mavesår</li> <li>- neurologiske lidelser</li> <li>- hovedpine</li> <li>- hørelse</li> <li>- søvnvaner</li> <li>- syn, briller</li> <li>- symptomer fra bevægeapparatet</li> <li>- psykiske parametre</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Lewis-, A<sub>1</sub>A<sub>2</sub>B<sub>0</sub>-, Rh- og MNS-type</li> <li>- C3-komplement fænotyper</li> <li>- udskilleregenskaben</li> <li>- S-lipider: total-, <i>high density lipoprotein</i> (HDL)- og <i>low density lipoprotein</i> (LDL)-kolesterol</li> <li>- S-triglycerid</li> <li>- S-cotinin</li> <li>- S-selen</li> <li>- Blodtryk, flere gange</li> <li>- peakflow</li> <li>- højde, vægt, <i>body mass index</i>, flere gange</li> <li>- hudfold</li> <li>- kondital</li> <li>- elektrokardiogram i 12 afledninger</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cancerdiagnoser</li> <li>- Hospitalsindlæggelser</li> <li>- Dødsårsager</li> </ul>

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

højeste tredjedel 1,60-22,4 mmol/l, af fastetriglyceridniveauer efter kontrol for potentielle konfoundere. Stratificeret på tre S-HDL-kolesterolniveauer fandtes konsistent en stigende incidens af IHS med stigende S-triglyceridniveau. Resultatet tydede således på, at et højt S-triglyceridniveau er en selvstændig risikofaktor for IHS [6]. I senere arbejder er det vist, at et højt S-triglyceridniveau kombineret med et lavt S-HDL-kolesterolniveau er en mindst lige så stærk risikofaktor for IHS som et højt *S-low density lipoprotein* (LDL)-kolesterolniveau [7, 8].

*Lavt S-selen*

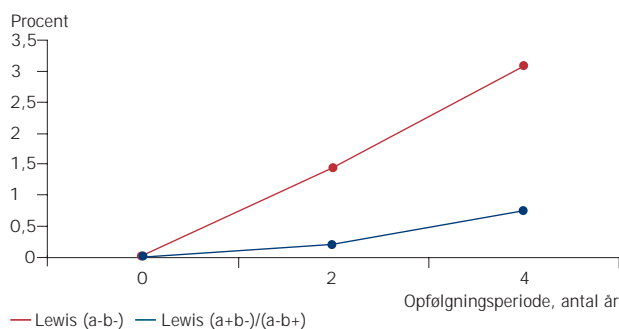
Selen er et sporstof, som indtages gennem især fisk, korn og grøntsager. Selen indgår i glutathionperoxidase, et enzym som konverterer intracellulære frie radikaler til mindre reaktive eller neutrale komponenter som et led i organismens forsvar mod oxidativt stress. Oksidationsprodukter af fedtstoffer, specielt LDL-kolesterol, er blevet fremført som vigtige faktorer i den initiale fase af den aterosklerotiske proces. Et S-seleniumniveau på  $\leq 1 \mu\text{g/l}$  synes at være i underkanten for at opretholde et tilstrækkeligt højt niveau af glutathionperoxidase. I en opfølgingsperiode på 3-4 år havde mænd med et lavt selen ( $\leq 1 \mu\text{g/l}$ ) en 70% højere risiko for et førstegangstilfælde af IHS end andre mænd [9]. Mange risikofaktorer synes dog at påvirke S-seleniumniveauet, ikke mindst rygning, og spørgsmålet om en protektiv effekt af selen er stadig kontroversielt.

**Risikofaktorer med relation til genetiske markører***Lewis fænotypen Lewis (a-b-)*

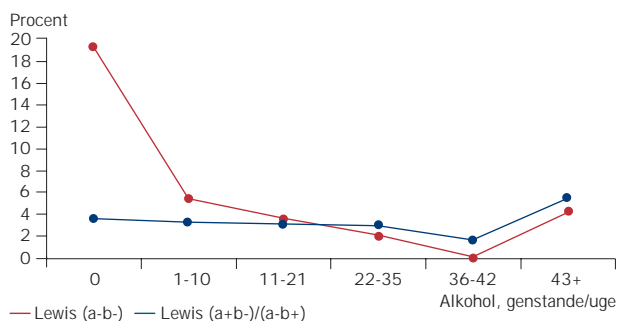
Mænd med fænotypen Lewis (a-b-), som fandtes hos knap 10% af kohorten, havde en signifikant højere livstidsprævalens af myokardieinfarkt end mænd med de øvrige Lewis fænotyper, Lewis (a+b-) og Lewis (a-b+). Vi fremsatte hypotesen, at Lewis (a-b-) var en risikofaktor for IHS og viste i en fireårig forløbsundersøgelse, at incidensen af nye tilfælde af iskæmisk hjertedød var signifikant højere for mænd med fænotype Lewis (a-b-) (Figur 2) [10].

**Risikofaktorer med relation til interaktioner mellem risikofaktorer***Livsstil og genetik**Alkoholindtagelse og Lewis (a-b-)*

Spørgsmålet var, om kendte kardiovaskulære risikofaktorer kunne forklare ovennævnte sammenhæng? En faktor var iøjnefaldende: Hos mænd med Lewis (a-b-) indtog de, der blev ramt af IHS, signifikant færre alkoholiske genstande pr. uge end dem, der ikke rammes, 11,9 vs. 19,5 genstande i gennemsnit. Blandt mænd med andre Lewis-fænotyper var de tilsvarende tal ikkesignifikante, henholdsvis 17,8 og 17,7 genstande pr. uge. Hvis mænd med fænotypen Lewis (a-b-) drak 2-3 genstande eller mere om dagen var deres risiko for iskæmisk hjertesygdom på samme niveau som andre mænds (Figur 3). Ud over den højere forekomst af iskæmisk hjerte-



Figur 2. Kumulativ incidens af iskæmisk hjertedød 1985/86-1989 i relation til Lewis-fænotype.



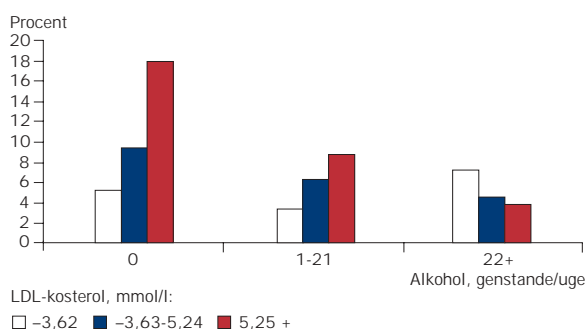
Figur 3. Kumulativ incidens af iskæmisk hjertesygdom/død 1985/86-1989 i relation til Lewis-fænotype og alkoholindtagelse.

sygdom havde mænd med Lewis (a-b-) sammenlignet med andre mænd en risikoprofil, der var karakteriseret ved en let forøget forekomst af hypertension, højere triglycerider, lavere HDL-kolesterolniveau og et højere *body mass index* (BMI), faktorer som indgår i det metaboliske syndrom X. Vi fremsatte hypotesen, at Lewis (a-b-) var en genetisk markør for syndrom X og kunne vise, at alkoholindtagelse hos disse mænd modificerede deres risiko for IHS, så den kom på niveau med risikoen hos mænd med andre Lewis-fænotyper [11]. Det er interessant, at man i et senere offentliggjort amerikansk arbejde viste en klart forbedret insulinfølsomhed efter indtagelse af alkohol [12]. I et andet dansk arbejde har man senere vist, at unge mænd under 30 år med Lewis (a-b-) havde et signifikant forhøjet BMI, samt et let øget systolisk blodtryk, fastende S-glukose og S-insulin [13], faktorer som alle er karakteristiske ved insulinresistenssyndromet.

*Alkoholindtagelse og S-lipider*

Moderat alkoholindtagelse antages at have en gunstig effekt på risikoen for IHS ved at øge koncentrationen af S-HDL-kolesterol gennem en påvirkning af lipidstofskiftet [14]. Vi undersøgte samspillet mellem alkoholforbrug, S-lipidfraktioner og risikoen for IHS. Selv hos mænd med et lavt S-HDL-kolesterolniveau var der en invers relation mellem alkoholindtagelse og IHS-risiko. Det stærkeste samspil mellem alkoholindtagelse, S-lipidfraktion og IHS-risiko var imidlertid relateret til LDL-kolesterolniveauet. Som det fremgår af Figur 4, er sammenhængen mellem alkoholindtagelse og risiko for iskæmisk

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL



Figur 4. Kumulativ incidens af iskæmisk hjertesygdom/død 1985/86-1989 i relation til alkoholindtagelse og serum-LDL-kolesterolkoncentration.

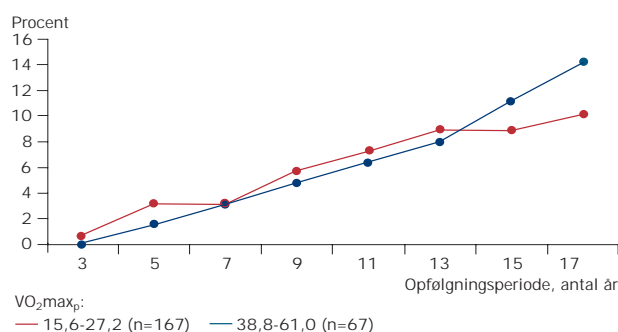
hjertesygdom stærkt afhængig af S-koncentrationen af LDL-kolesterol. Jo højere LDL-kolesterolniveauet er, desto stærkere synes den risikomodificerende effekt af alkoholindtagelse at være, og jo mindre alkoholindtagelsen er, desto større er risikoen for at få blodprop i hjertet hos mænd med et højt S-LDL-kolesterolniveau. Niveaulet for et ikke længere modificerbart LDL-kolesterol synes at ligge på 3-4 mmol/l, svarende til det niveau, som anbefales af Surgeon General, Sundhedsstyrelsen i USA. I tidligere undersøgelser har man vist, at alkoholindtagelse kan virke antiaterogent både på carotis- og koronararterier, og at alkoholindtagelse har sammenhæng med en sænkning af fibrinogenniveaulet i blodet.

Observationerne i CMS at alkoholindtagelse synes at modificere IHS-risikoen hos mænd i den genetiske højrisikogruppe Lewis (a-b) og hos mænd med højt LDL er i overensstemmelse med *Rimms* overvejelser, der konkluderer, at alkoholindtagelse især synes at være protektivt for højrisikoindivider [15].

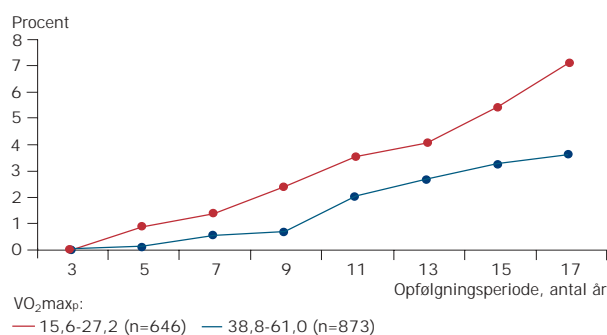
#### Fysisk aktivitet og kondital

I en række undersøgelser har man påvist en øget risiko for IHS ved fysisk inaktivitet. Konditallet er betinget af genetiske faktorer og af det gennemsnitlige daglige fysiske aktivitetsniveau. Konditallet kan måles objektivt og er ikke mindst derfor ofte blevet brugt som en markør for fysisk aktivitet. Fysisk aktivitet og kondital er stærkt positivt korrelerede, mens begge er inverst korreleret til risikoen for udvikling af IHS. Spørgsmålet er imidlertid, om det fysiske aktivitetsniveau og det målte konditionstal har samme kliniske betydning. Vil f.eks. en mand med et højt kondital have en lav risiko for iskæmisk hjertesygdom, uanset om han er fysisk aktiv? Eller vil en mand, som har et lavt kondital, til trods for at han er fysisk aktiv, have en lige så stor risiko for iskæmisk hjertesygdom, som den fysisk inaktive med det samme lave kondital?

I en 17-års prospektiv undersøgelse fandt vi, at de mænd, der lå i den laveste femtedel med hensyn til kondital i 1970-1971, dvs. havde et kondital mellem 15,6 og 27,2, havde en signifikant højere dødelighed af IHS end de øvrige fire femtedele, hvor forskellene i risiko til gengæld var små [16]. Et højt kondital var i sig selv ikke protektivt hos mænd, som var stille-



Figur 5. Kumulativ incidens af iskæmisk hjertedød 1970/71-1988 i relation til kondital (aldersjusteret), højeste og laveste femtedel hos stillesiddende mænd.



Figur 6. Kumulativ incidens af iskæmisk hjertedød 1970/71-1988 i relation til kondital (aldersjusteret), højeste og laveste femtedel hos fysisk moderat og fysisk meget aktive mænd.

siddende. Risikoen for de stillesiddende mænd syntes at være helt uafhængig af konditallet (Figur 5). Blandt de fysisk aktive var der en klart lavere risiko hos dem, der havde det højeste kondital (Figur 6). Endelig havde fysisk aktive mænd med et lavt kondital en lavere risiko for død af iskæmisk hjertesygdom end de stillesiddende med dårlige kondital. Fysisk aktivitet synes således at være protektiv, uanset om effekten direkte kan aflæses i et højt konditionstal. Fysisk aktivitet antages at mindske risikoen for IHS blandt andet gennem en forbedring af insulinfølsomheden.

#### Erbvervs-mæssig eksponering for luftforurening og ABO-fænotyper

Overordnet havde mænd med blodtype 0 en lidt lavere livstidsprævalens af myokardieinfarkt end mænd med andre ABO-typer. Mænd med blodtype 0, som i deres arbejde havde været udsat i fem år eller mere for lodderøg, svejserøg eller plastikkdampe havde en klart højere livstidsprævalens af myokardieinfarkt, odds-ratioer for de nævnte faktorer var hhv. 3,0, 2,1 og 8,3. En sådan overrisiko fandtes ikke hos mænd med blodtype A, B eller AB [17]. I en otteårsforløbsundersøgelse fandt man fortsat en overrisiko for IHS for personer med blodtype 0, der havde været langtidseksponerede, men ikke for de øvrige ABO-typer. I andre undersøgelser har man vist overrisiko hos mænd med blodtype A [18]. Forklaringen på de forskellige fund beror muligvis på forskelle i eksponering for luftforurening og andre luftvejssirriteranter.

### Social ulighed

I en række publikationer sammenfattet i *Suadicani's* disputats [4] har vi analyseret, om forskelle i risikofaktorprofil mellem de fem socialgrupper kunne forklare en tre gange øget risiko for IHS blandt de laveste sociale grupper i forhold til de højeste. De risikofaktorer, som først og fremmest forklarede den sociale ulighed i risiko, var manglende indtagelse af vin eller spiritus, et lavt fysisk aktivitetsniveau som midaldrende, lav S-selen-koncentration, langvarig erhvervmæssig eksponering for lodderøg og det at have blodtype 0. Interessant nok kunne forskelle i erhvervmæssig psykisk belastning ikke forklare den sociale forskel. De observerede sammenhænge vedrørende IHS-risiko og socialgruppetilhørsforhold understreger betydningen af altid at tage højde for sociale forskelle i prospektive kardiovaskulære epidemiologiske undersøgelser.

### Nye risikofaktorer for andre sygdomme påvist i CMS

Den lange opfølgingsperiode i CMS har tillige muliggjort analyser vedrørende lunge- og kolorektalcancerrisiko i populationen [19-21]. Endvidere er der foretaget tværnsnitundersøgelser vedrørende obstruktiv lungesygdom [22, 23] og ulcus-sygdom [24, 25].

### Perspektivering

CMS er en prospektiv, kardiovaskulær, epidemiologisk undersøgelse, som i praksis har vist sig gennemførlig. Det ideelle studiedesign til at klarlægge årsagssammenhænge mellem påvirkningsfaktorer og sygdomme er interventionsundersøgelsen, en undersøgelse som er problematisk, da den er meget resursekrævende, og da det tillige er meget vanskeligt, eventuelt umuligt, at påtvinge mennesker en ændret livsstil. *Hill* har opstillet en række kriterier, som kan anvendes til at sandsynliggøre kliniske årsagssammenhænge, hvoraf de vigtigste er: 1) temporalitet = årsagen er til stede før sygdommen, 2) relationens styrke = jo stærkere sammenhæng, des større sandsynlighed for kausalitet, 3) plausibilitet = relationen har et biologisk rationale, 4) konsistens = relationen kan reproduceres i forskellige populationer og situationer [26]. Mange af resultaterne i CMS opfylder de tre første af *Hills* kriterier. Flere nye fund i CMS er tillige reproduceret i andre undersøgelser, hvormed også punkt 4 er opfyldt [27-31].

Den nye viden, som opnås ved prospektive befolkningsundersøgelser, bør formidles bredt og anvendes både i sundhedsplanlægningen og i den daglige kliniske praksis. De mere end 30 års beskæftigelse med CMS har dog lært os, at der er lang vej fra offentliggørelse af forskningsresultater til praktisk klinisk og samfundsmedicinsk handling.

Korrespondance: Finn Gyntelberg, Arbejds- og Miljømedicinsk Klinik, H:S Bispebjerg Hospital, DK-2400 København NV. E-mail: FG01@bbh.hosp.dk

Antaget: 10. marts 2004  
Interessekonflikter: Ingen angivet

### Litteratur

- Kannel WB. Clinical misconceptions dispelled by epidemiological research. *Circulation* 1995;92:3350-60.
- Dawber TR, Meadors GF, Moore FEJ. Epidemiological approaches to heart disease: the Framingham Study. *Am J Public Health* 1951;41:279-86.
- Morris JN, Kagan A, Pattison DC et al. Incidence and prediction of ischaemic heart-disease in London busmen. *Lancet* 1966;2:553-9.
- Suadicani P. Identification of risk factors mediating the excess risk of ischaemic heart disease in low social classes [disp]. København: eget forlag, 2002.
- Gyntelberg F, Lauridsen L, Pedersen PB et al. Smoking and risk of myocardial infarction in Copenhagen males aged 40-59 with special reference to cheroot smoking. *Lancet* 1981;1:987-9.
- Jeppesen J, Hein HO, Suadicani P et al. Triglyceride concentration and ischaemic heart disease: an eight year follow-up in The Copenhagen Male Study. *Circulation* 1998;97:1029-36.
- Jeppesen J, Hein HO, Suadicani P et al. Low triglycerides-high high-density lipoprotein cholesterol and risk of ischaemic heart disease. *Arch Intern Med* 2001;161:361-6.
- Jeppesen J, Hein HO, Suadicani P et al. High triglycerides/low high-density lipoprotein cholesterol, ischemic electrocardiogram changes, and risk of ischemic heart disease. *Am Heart J* 2003;145:103-8.
- Suadicani P, Hein HO, Gyntelberg F. S-selenium concentration and risk of ischaemic heart disease in a prospective cohort study of 3000 males. *Atherosclerosis* 1992;96:33-42.
- Hein HO, Sørensen H, Suadicani P et al. Lewis blood group – a new genetic marker of ischaemic heart disease. *J Int Med* 1992;232:481-4.
- Hein HO, Sørensen H, Suadicani P et al. Alcohol consumption, Lewis phenotypes, and risk of ischaemic heart disease. *Lancet* 1993;341:392-5.
- Facchini F, Chen YD, Reaven GM. Light-to-moderate alcohol intake is associated with enhanced insulin sensitivity. *Diabetes Care* 1994;17:115-9.
- Clausen J, Hein HO, Suadicani P et al. Lewis phenotypes and the insulin resistance syndrome in young healthy white men and woman. *Am J Hypertens* 1995;8:1060-6.
- Hein HO, Sørensen H, Suadicani P et al. Alcohol consumption, S-low density lipoprotein cholesterol concentration, and risk of ischaemic heart disease: a six year follow up in The Copenhagen Male Study. *BMJ* 1996;312:736-41.
- Rimm EB, Klatsky A, Grobbee D et al. Review of moderate alcohol consumption and reduced risk of coronary heart disease: is the effect due to beer, wine, or spirits? *BMJ* 1996;312:731-6.
- Hein HO, Suadicani P, Gyntelberg F. Fysisk aktivitet eller kondital som prædikator for iskæmisk hjertesygdom. *Ugeskr Læger* 1993;155:1930-4.
- Suadicani P, Hein HO, Gyntelberg F. Airborne occupational exposure, ABO phenotype and risk of ischaemic heart disease in The Copenhagen Male study. *J Cardiovasc Risk* 2002;9:191-8.
- Bray GA. Obesity. I: King RA, Rotter JI, Motulsky AG, eds. *The genetic basis of common diseases*. Oxford: University Press, 1992:507-28.
- Hein HO, Suadicani P, Gyntelberg F. Lung cancer risk and social class. *Dan Med Bul* 1992;39:173-6.
- Suadicani P, Hein HO, Gyntelberg F. Height, weight and risk of colorectal cancer. *Scand J Gastroenterol* 1993;28:285-8.
- Suadicani P, Hein HO, Gyntelberg F. Is the use of antihypertensives and sedatives a major risk factors for colorectal cancer? *Scand J Gastroenterol* 1993;28:475-81.
- Vestbo J, Hein HO, Suadicani P et al. Genetic markers for chronic bronchitis and peak expiratory flow in the Copenhagen Male Study. *Dan Med Bull* 1993;40:378-80.
- Suadicani P, Hein HO, Meyer HW et al. Exposure to cold and draught, alcohol consumption, and the NS-phenotype are associated with chronic bronchitis: an epidemiological investigation of 3387 men aged 53-75 years: the Copenhagen Male Study. *Occup Environ Med* 2001;58:160-4.
- Hein HO, Suadicani P, Gyntelberg F. Genetic markers for peptic ulcers. *Scand J Gastroenterol* 1997;32:16-21.
- Suadicani P, Hein HO, Gyntelberg F. Genetic and life-style determinants of peptic ulcer. *Scand J Gastroenterol* 1999;34:12-7.
- Hill AB. The environment and disease: association or causation? *Proc R Soc Med* 1965;58:295-300.
- Ellison RC, Zhang Y, Myers RH et al. Lewis blood group phenotype as an independent risk factor for coronary heart disease (the NHLBI Family Heart Study). *Am J Cardiol* 1999;83:345-8.
- Chaudhary R, Shukla JS. Association of Lewis blood group with ischaemic heart disease. *Indian J Med Res* 1999;109:103-4.
- Zhiburt BB, Chepel' AI, Serebrianaia NB et al. The Lewis antigen system as a marker of IHD risk. *Ter Arkh.* 1997;69:29-31.
- Suadicani P, Ishøy T, Hein HO et al. Lewis genotypes and sexual problems in men. *Scand J Sexol* 2001;3:149-60.
- Assmann G, Schulte H, Funke H et al. The emergence of triglycerides as a significant independent risk factor in coronary artery disease. *Eur Heart J* 1998;19(suppl M):M8-14.