

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

grundforskning, klinisk epidemiologi og sundhedstjenesteforskning. Alle disse forskningsdiscipliner har til formål at forebygge kroniske sygdomme. Med placeringen af FCFS tæt på de kliniske miljøer er det håbet, at den teoretisk baserede epidemiologiske grundforskning kombineret med anvendelsesorienteret forskning som klinisk epidemiologi og sundhedstjenesteforskning giver bedre muligheder for implementeringen af en forebyggende indsats.

Korrespondance: *Torben Jørgensen*, Forskningscenter for Forebyggelse og Sundhed, Bygning 84/85, Amtssygehuset i Glostrup, DK-2600 Glostrup. E-mail: tojo@glostruphosp.kbhamt.dk

Antaget: 11. marts 2004

Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. Schroll M. A ten-year prospective study, 1964-74, of cardiovascular risk factors in men and women from the Glostrup population, born in 1914. *Dan Med Bull* 1982;29:213-52.
2. WHO MONICA Project. Contribution of trends in survival and coronary-event

- rates to changes in coronary heart disease mortality: 10 year results from 37 WHO MONICA Project populations. *Lancet* 1999;353:1547-57.
3. Husemoen L, Thomsen T, Fenger M et al. Contribution to thermolabile methylenetetrahydrofolate reductase variant to total plasma homocysteine levels in healthy men and women. *Genet Epidemiol* 2003;24:322-30.
4. Rasmussen BK. Epidemiology of headache. København: Københavns Universitet, 1994:1-52.
5. Linneberg A. Allergisk rhinitis og IgE sensibilisering i en dansk voksenpopulation – ændringer i prævalens og vurdering af rygning som risikofaktor [ph.d. afhandling]. København: Københavns Universitet, 2001.
6. Avlund K. Måling af funktionsevne fra 70- til 75-års alderen. En opfølgningsundersøgelse af 1914 populationen i Glostrup fra 1984-1989. København: FADL's forlag 1995.
7. Drivsholm T, Ibsen H, Schroll M et al. Increasing prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance among 60-year-old Danes. *Diabet Med* 2001;18:126-32.
8. Knudsen N, Laurberg P, Perrild H et al. Risk factors for goiter and thyroid nodules. *Thyroid* 2002;12:879-88.
9. Jørgensen T, Borch-Johnsen K, Thomsen T et al. A randomised non-pharmacological intervention study for prevention of ischaemic heart disease: baseline results. *Eur J Cardiovasc Prevention Rehab* 2003;10:377-86.
10. Nordly S, Jørgensen T, Andreassen AH et al. Quality of diabetes management in children and adolescents in Denmark. *Diabetic Medicine* 2003;20:568-74.

Befolkningsundersøgelers bidrag til forskning i folkesygdomme med fokus på danske kohorter

Lektor Merete Osler & overlæge Torben Jørgensen

Københavns Universitet, Institut for Folkesundhedsvidenskab, Afdeling for Socialmedicin, og Amtssygehuset i Glostrup, Forskningscenter for Forebyggelse og Sundhed

I de industrialiserede samfund er sygdomsmønstret ændret markant i det seneste århundrede. Dødeligheden af »klassiske« infektionssygdomme som tuberkulose er kraftigt reduceret, mens kroniske sygdomme som cancer og kardiovaskulære sygdomme er blevet dominerende dødsårsager. Epidemiologiske studier baseret på store befolkningsgrupper, der er fulgt over en længere tidsperiode, har bidraget med vigtig viden om risikofaktorerne for disse folkesygdomme f.eks. forskellige levevaner såsom rygning, alkoholindtag, motion og valg af kost samt arbejdsmiljø og stress. Når man i dag antager, at 75% af alle incidente tilfælde af hjerte-kar-sygdomme skyldes rygning, fysisk inaktivitet og usund kost, og at 30-50% af cancer- og hjerte-kar-sygdomme ville kunne forebygges ved specifikke forebyggelsestiltag, skyldes det epidemiologisk forskning.

Historisk perspektiv

I første halvdel af det sidste århundrede var studier af risikofaktorer for de nye folkesygdomme baseret på sammenligninger af dødelighedsmønstre i befolkninger med forskellig levevaner eller på mindre studier, hvor man undersøgte, om personer, som var blevet ramt af en bestemt sygdom, adskilte sig fra andre patienter eller raske uden denne sygdom (casekontrolstudier). Eksempelvis viste man i flere, store casekontrolstudier i begyndelsen af 1950'erne, at patienter med lungecancer næsten alle var storrygere [1]. Mange af disse studier gav en formodning om, at bestemte forhold i miljø og den enkeltes adfærd havde betydning for sygdomsudvikling. Men de anvendte undersøgelers design var behæftet med store muligheder for fejltolkning pga. problemer med at adskille årsag og virkning samt problemer med forskellige bias og konfounding. Den stærkt stigende dødelighed af hjerte-kar-sygdomme og lungecancer blandt mænd i slutningen af 1940'erne medførte en intensiveret forskning i risikofaktorerne for disse folkesygdomme, og omkring begyndelsen af 1950'erne påbegyndtes flere efter datidens forhold omfattende befolkningsstudier. I disse studier indsamledes oplysninger om en række formodede risikofaktorer med det formål at følge, om personer, som var eksponerede, havde en efter-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

følgende højere sygelighed end personer, som ikke var eksponerede.

I Framingham, USA påbegyndte man en omfattende helbreds- og spørgeskemaundersøgelse i 1948. Den inkluderede 5.070 mænd og kvinder på 28-62 år, der var uden kliniske tegn på hjertesygdom ved den første helbredsundersøgelse, som fandt sted 1949-1950 [2]. Siden har man fulgt ændringer i denne befolkningsgruppes helbred og adfærd ved genundersøgelser hvert andet år. Denne omfattende database har bidraget med vigtig viden om en række risikofaktorer for hjerte-kar-sygdomme, bl.a. forhøjet blodtryk.

Et af de første og største kohortestudier var *Doll & Hills* lægekohorte - the British doctors study. Det blev påbegyndt i 1951 og omfattede alle 40.000 læger, som var medlemmer af den britiske lægeforening i 1950. Undersøgelsens hovedformål var at dokumentere de helbredsskadelige virkninger af tobaksrygning. Forskerne indhentede via spørgeskemaer oplysninger om samtlige lægers adfærd og helbred. I de efterfølgende 40 år har man fulgt dødeligheden i denne kohorte, og studiet har i årenes løb bidraget med væsentlig dokumentation for tobaksrygningens mange helbredsskadelige effekter [1, 3].

I Danmark blev en af de første store undersøgelser af befolkningens sundhedstilstand påbegyndt i 1950 på Sundhedsstyrelsens initiativ. Undersøgelsen strakte sig over tre år, 1951-1954, og omfattede 87.000 personer. Dens formål var en kortlægning af sygdomsmønstret i voksenalderen, herunder en kortlægning af hvilke grupper af befolkningen (mht. køn, alder, bopæl og beskæftigelse) der var særlig udsatte for forskellige sygdomme [4]. Denne befolkningsundersøgelse, som også var den første kortlægning af danskernes rygevaner, har desværre aldrig været genstand for opfølgning, og det er et stort tab for dansk forskning i folkesundhed, at disse data senere er blevet slettet.

Først ti år senere, i 1964, påbegyndte man Befolkningsundersøgelserne i Glostrup. Dette var startskuddet til indtil videre 13 befolkningsundersøgelser, som i alt omfattede mere end 25.000 undersøgte personer fra baggrundsbefolkningen. Kohorterne er blevet genundersøgt fra nul til seks gange. I løbet af 1970'erne iværksatte man yderligere to store befolkningsundersøgelser i Københavnsområdet. Copenhagen Male Study (CMS) blev påbegyndt i 1970 med en helbredsundersøgelse af 5.246 mænd på 40-59 år, disse mænd havde arbejde på 14 store virksomheder i Københavnsområdet. Denne population er fulgt med fire efterfølgende helbredsundersøgelser. Østerbrounderøgelsen, som omfattede 14.223 mænd og kvinder over 20 år, som var tilfældigt udvalgt blandt befolkningen omkring Rigshospitalet, blev påbegyndt i 1976-1978 med en helbreds- og spørgeskemaundersøgelse. Kohorten er genundersøgt med ca. fem års mellemrum. Fokus for disse studier var at identificere risikofaktorer for hjerte-kar-sygdomme. I årenes løb er der etableret en lang række betydningsfulde studier, f.eks. Metropolit, HPV-kohorten, sygeplejerske-kohor-

ten, kost og kræft, Danish National Cohort Study (DANCOS), Danish Longitudinal Health Behaviour Study (DLHBS).

Status

I de senere år har den teknologiske udvikling givet adgang til elektronisk databehandling, og det har forbedret mulighederne for at indsamle og håndtere store datamængder. Det har medvirket til, at der i de fleste lande i de seneste 20-30 år er påbegyndt mange små, men også flere ganske omfattende befolkningsundersøgelser med over 50.000 deltagere. Herhjemme er den store kost-kræft-kohorte og den nationale fødselskohorte eksempler på denne udvikling. Den Nationale Fødselskohorte, der blev påbegyndt i 1996 og omfatter 100.000 gravide kvinder, vil i de kommende år kunne bidrage med vigtig dokumentation for de tidlige livsomstændigheders betydning for sygeligheden senere i livet [5]. I Danmark har personregistreringen og indførelsen af det individbaserede cpr-nummer i 1968 betydet et enormt gennembrud for den senere forskningsmæssige udnyttelse af de landsdækkende sygdomsregistre bl.a. Cancer-, Landspatient- og Dødsårsagsregisteret. Ved at koble data fra de eksisterende befolkningsundersøgelser til registrene kan man relativt enkelt få en komplet opfølgning af de alvorligste folkesygdomme. Muligheden for disse koblinger har gjort det muligt at foretage detaljerede analyser af årsager til udvikling af kroniske sygdomme, som det ikke ville have været muligt at foretage, hvis det kun var registerdata, som var til rådighed. De mange danske registre har også gjort det muligt at etablere store befolkningsstudier alene ved samkøring af registre.

De mange befolkningsundersøgelser har foranlediget både nationale og en række internationale samarbejder. Nationalt har f.eks. et samarbejde med harmonisering og fælles analyse af data fra de tre store københavnske kohorter (Befolkningsundersøgelserne i Glostrup, CMS og Østerbrounderøgelsen) i Hovedstadens Center for Prospektive Befolkningsundersøgelser (HCPB) dannet baggrund for en række forskningsarbejder. Internationalt har Forskningscenteret for Forebyggelse og Sundhed deltaget i en række studier: f.eks. INTERSALT-studiet, hvor saltindtagelsens betydning for udvikling af hypertension og hjerte-kar-sygdom er analyseret, og MONICA-studiet, som er et WHO-styret multicenterprojekt om udvikling i akut myokardieinfarkt og apopleksi og tilhørende risikofaktorer. Disse tidlige internationale studier åbnede for muligheden for samling af data fra mange lande. Eksempler på store forskningsprojekter med dette udgangspunkt er DECODE-studiet (betydning af diabetes for udvikling af hjerte-kar-sygdom og nye kriterier for definition af diabetes), SCORE-projektet (udvikling af risikoscore paneuropæisk), studier af betydning af *body mass index* (BMI) for udvikling af hjerte-kar-sygdom samt MORGAM-studiet og NUGENOB (genetisk epidemiologiske studier). Der er mange andre internationale samarbejder (f.eks. EPIC (kostens betydning for udvikling af cancer)), og flere er på vej, hvorved datamængderne får en sådan størrelse,

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Tabel 1. Forebyggelige risikofaktorer for væsentlige dødsårsager i vestlige lande.

	Hjertesygdomme	Kræft	Apo-pleksi	Ulykker (- trafik)	Influenza, pneumoni	Motor-køretøjsulykker	Diabetes	Cirroser	Selv-mord	Mord	Aids
Adfærdsmæssige faktorer											
Tobaksrygning	X	X		X	X						
Forhøjet blodtryk	X		X								
Forhøjet kolesterol	X										
Kost	X	X					X				
Fedme	X	X					X				
Fysisk inaktivitet	X	X	X				X				
Stress	X		X	X		X					
Alkoholmisbrug		X		X		X	X	X	X		
Stofmisbrug	X		X	X		X			X	X	X
Ingen brug af sikkerhedssele						X					
Våbenbesiddelse				X					X	X	
Seksualadfærd											X
Biologiske faktorer											
Biologiske faktorer	X	X	X		X			X			
Miljøfaktorer, ioniserende stråling		X									
Arbejdsmiljø		X		X		X					
Miljøforurening		X									
Smittestoffer		X			X						
Boligsikkerhed				X							
Bil/vejsikkerhed						X					
Hastighedsgrænser						X					
Adgang til sundhedsvæsen	X	X	X		X		X	X	X	X	
Produktdesign			X								
Sociale faktorer ^a	X		X			X	X		X	X	

a) Denne gruppe af risikofaktorer omfatter en række mindre veldefinerede livsstilsfaktorer og levevilkår, der er relateret til sociale relationer, social støtte og socioøkonomisk status [6].

at detaljer, som det tidligere ikke var muligt at studere, nu bliver tilgængelige.

Hvad har de mange befolkningsundersøgelser så ført til?

Kohortestudiernes - især udenlandske, men også de danske undersøgelser bidrag til dokumentation af betydningen af risikofaktorer for folkesygdomme er ganske omfattende (Tabel 1). Dokumentationen for risikoen ved tobaksrygning må nævnes først, grundet de mange og alvorlige tobaksrelaterede sygdomme, der har afgørende betydning for folkesundheden. Andre nu veldokumenterede risikofaktorer for hjerte-kar-sygdomme er forhøjet blodtryk, type 2-diabetes, forhøjet serumkolesterol, metabolisk syndrom og fysisk inaktivitet. De store datamængder vedrørende disse risikofaktorer har afstedkommet flere forsøg på udvikling af en risikoscore, der kan være et redskab til at vurdere den enkelte patients risiko for

udvikling af hjerte-kar-sygdomme. Studierne har også bidraget til at belyse, hvilke faktorer der kan påvirke befolkningens sundhedsadfærd.

Det er fortsat en udfordring at uddifferentiere kostens betydning for folkesygdommene, men befolkningsundersøgelserne har dog givet gode holdepunkter for, at der er en beskyttende effekt af frugt og grønt i kosten. Andre centrale områder, der er blevet belyst, er dokumentationen for arbejdsmiljøet og den sociale ulighed dybtgående helbreds-mæssige betydning. Det er fortsat en udfordring at afdække, hvilke mekanismer som ligger bag disse sammenhænge. Fokus har især været på risikofaktorer for hjerte-kar-sygdomme og cancer. På disse områder er der opnået en række væsentlige resultater. Den store aktivitet har smittet af på andre fagområder og har givet anledning til, at epidemiologisk forskning er blevet igangsat inden for gerontologi, endokrinologi, allergologi, neurologi, gastroenterologi, gynækologi, odontologi og andre områder.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Fremtid

Man kan så spørge, om det vil være relevant fortsat at bruge forskningsressurser på etablering af nye befolkningsundersøgelser, når de eksisterende kohorter fremover vil kunne benyttes til studier både af hjerte-kar-sygdomme og af flere andre folkesygdomme, f.eks. allergiske lidelser og psykiske sygdomme. Men det må tages i betragtning, at de foreliggende undersøgelser ikke er designet til at studere disse sygdomme, som fortsat ikke er belyst særlig dybtgående, således at der i mange tilfælde mangler oplysninger om centrale risikofaktorer. Derfor er det vigtigt at iværksætte befolkningsstudier med henblik på, at en primær forebyggende indsats kan defineres på et rationelt grundlag. Fremtidens udfordring ligger i både at udnytte de eksisterende kohorter og samtidig etablere nye kohorter designet til studier af mangelfuldt belyste sygdomme og potentielle, nye risikofaktorer. Endvidere at udnytte case-kontrolstudiets logik og sampling inden for en identificeret kohorte. En sådan indsats forudsætter naturligvis, at der sættes

økonomiske resurser på denne forskning, der kan bidrage med vigtig basal viden om risikofaktorer for de store folkesygdomme.

Korrespondance: *Merete Osler*, Københavns Universitet, Afdeling for Socialmedicin, Institut for Folkesundhedsvidenskab, DK-2200 København N.
E-mail: m.osler@pubhealth.ku.dk

Antaget: 10. marts 2004

Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. Doll R. Uncovering the effects of smoking: historical perspective. *Stat Methods Med Res* 1998;7:87-117.
2. Dawber TR, Meadors GF, Moore FE. Epidemiological approaches to heart disease: the Framingham Study. *Am J Public Health* 1951;41:279-81.
3. Doll R, Peto R, Wheatley K et al. Mortality in relation to smoking: 40 years' observations on male British doctors. *BMJ* 1994;300:901-11.
4. Lindhardt M. Sygdomsundersøgelsen i Danmark. København: Munksgaard, 1960.
5. Olsen J, Melbye M, Olsen SF et al. The National Birth Cohort – its background, structure and aim. *Scand J Public Health* 2001;29:300-7.
6. Green LW, Kreuter MW. Health promotion planning. 3. eds. Mountain View: Mayfield Publishing Company 1999.

Kohorteundersøgelser for begyndere

En indføring i kohortedesignet og basale begreber

Adjunkt Anne-Marie Nybo Andersen & lektor Merete Osler

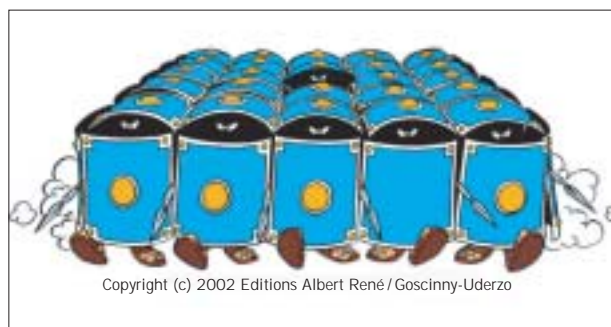
Københavns Universitet, Institut for Folkesundhedsvidenskab, Afdeling for Social Medicin

Ordet kohorte vil være velkendt af entusiastiske Asterixlæsere: Den romerske hær opdelte sine legioner i ti grupper, kohorter, hver på 300-600 soldater (**Figur 1**). Begrebet er senere blevet adopteret af den medicinske og demografiske verden. I *A Dictionary of Epidemiology* defineres en kohorteundersøgelse som »The analytic method of epidemiologic study in which subsets of a defined population can be identified who are, have been, or in the future may be exposed or not exposed, or exposed in different degrees, to a factor or factors hypothesized to influence the probability of occurrence of a given disease or other outcome. The main feature of cohort study is observation of large numbers over a long period with comparison of incidence rates in groups that differ in exposure levels.« [1].

Kohorteundersøgelser vil også kunne findes beskrevet som longitudinelle undersøgelser, followupundersøgelser, incidensstudier eller prospektive undersøgelser.

Kohortedesignet

Den epidemiologiske kohorteundersøgelse er altså karakteriseret ved at følge en veldefineret gruppe af mennesker over tid med henblik på at bestemme udviklingen af et eller flere helbreds-fænomener. Det grundlæggende princip i kohorteundersøgelsen er at bestemme udviklingen i forekomsten af et helbreds-fænomen blandt mennesker udsat for en bestemt påvirkning (eksposition) og sammenligne den med udviklingen i



Figur 1. En romersk kohorte, der inden for en overskuelig fremtid vil få helbredsproblemer efter at have været eksponeret for *Asterix* og *Obelix*, som har været eksponeret for trylledrik. Det er i øvrigt værd at bemærke, at *Obelix* blev eksponeret på et følsomt tidspunkt i den tidlige barndom, hvilket fik varige konsekvenser for hans funktion i voksenlivet.