



Medlemstidning för Svensk Epidemiologisk Förening (SVEP)
Årgång 31, 2013, Nr 3

Familjestudier inom epidemiologisk forskning

EuroEpi och NordicEpi i Århus 2013

**Mendelsk randomisering öppnar ny väg
för studier av kausalitet**



SVEPET är medlemstidningen för Svensk Epidemiologisk förening och ges ut fyra gånger per år.

Det är för närvarande kostnadsfritt att annonsera om kurser och konferenser i SVEPET. Redaktionen förbehåller sig emellertid rätten att ändra i annonsernas layout så att de passar ihop med tidningens innehåll i övrigt.

Ansvarig utgivare

Jonas Ludvigsson
jonasludvigsson@yahoo.com

Redaktion

Eva Andersson
eva.andersson@amm.gu.se

Jaana Gustavsson
jaana.gustavsson@amm.gu.se

Hanne Krage Carlsen
(Avhandlingssammanfattningar,
Kurser och konferenser)
hanne.krage.carlsen@amm.gu.se

Linus Schiöler
(Statistik och epidemiologisk metodik)
linus.schioler@amm.gu.se

Svensk Epidemiologisk Förening

(SVEP) är en tvärvetenskaplig sammanslutning av personer verksamma inom epidemiologi eller angränsande områden. Medlemsavgiften är 150 kr/år, alternativt 600 kr för fem år. Plusgirokonto 440 31 69 –8
Hemsida:
<http://www3.svls.se/sektioner/svep/>

Medlemskap och adressändring

Jeong-Lim Kim
Enheten för arbets- och miljömedicin
Avd. för samhällsmedicin och folkhälsa
Sahlgrenska Akademin,
Göteborgs universitet
Box 414
405 30 Göteborg
jeong-lim.kim@amm.gu.se

Omslagsfoto: Eva Andersson

ORDFöranden har ORDet

Efter en intensiv höst tog jag så ledigt ett par dagar och for till Edinburgh. Det följdes upp av ett besök av brittiska forskare som kom till Karolinska Institutet för att diskutera forskningssamarbete. Med andra ord blev det mycket "utlandet".

I det här numret av SVEPET tar vi inte färjan till brittiska öarna men väl steget över sundet och hänger oss åt EuroEpi som nyligen gått av stapeln i Århus. Även i övrigt har detta nummer en stark "Öresunds-prägel" med Peter Nilsson från Malmö som skriver om familjestudier, och Yan Borné om riskfaktorer för sjukhusvård (Lund), medan Jonas Björk och Lars Rylander från samma landskap berättar om barns och ungas hälsa inom ramen för Lunds simsam-bidrag.

Men jag vill också passa på att slå ett slag för de två Göteborgsbidragen från vår nya redaktion! Mycket glädjande att "Sveriges solsida" [västkusten] håller sig framme i Svepet, och det med beskrivning av Mendelsk randomisering och en presentation av EuroEpi (tack Linus, Hanne och Jaana!).

Redan nu vill jag också passa på att göra litet reklam för nästa nummer av SVEPET(!) där vi hoppas få med bidrag från flera nordiska forskare om registerforskningens situation utanför Sverige.

Till dess kan jag bara önska god fortsättning på hösten och visst håller vi väl alla tummarna för att Örebro SK tar steget tillbaka upp i fotbollsallsvenskan? :-)



Slottet i Edinburgh

Jonas Ludvigsson, Ordförande i SVEP
E-post: jonasludvigsson@yahoo.com

Föreningsruta

Till alla gamla och nya medlemmar: Glöm inte att betala medlemsavgiften!

Nytt för i år är att man kan betala en fem-års-avgift och då få 150 kronors rabatt, det vill säga 600 kronor för fem år. Man kan självklart även som tidigare betala 150 kronor per år.

Plusgironr 440 31 69-8

Rättelse

Redaktionen ber om ursäkt för ett redigeringsfel som förstörde textflödet på Jonas Manjers artikel i förra numret. En rättad version av hela tidningen finns att hämta på SVEPs hemsida, www3.svls.se/sektioner/svep/.

Innehåll

Redaktion	2
Innehåll	3
Familjestudier inom epidemiologisk forskning.....	4
EuroEpi och NordicEpi 2013 Århus:	6
Highlights from the Congress	6
Referat från föredrag på EuroEpi.....	9
Avhandlingssammanfattning.....	10
Mendelsk randomisering	12
SIMSAM Lund: forskning kring barns och ungas hälsa och aktiviteter för att stärka registerforskningen	14
Intervju med EuroEpi:s arrangör Henrik Støvring	15
Kurser och konferenser	16

Familjestudier inom epidemiologisk forskning

Peter M Nilsson, Institutionen för Kliniska vetenskaper, Lunds universitet, SUS, Malmö

E-post: peter.nilsson@med.lu.se

Det har länge varit känt att vissa sjukdomar ansamlas inom familjer, t.ex. hjärtkärlsjukdom, diabetes, cancer och vissa andra tillstånd – även psykisk sjukdom. Detta har lett till omfattande forskning för att närmare kunna kartlägga möjliga orsaksmekanismer bakom dessa samband, samt även försök till praktiska tillämpningar i vården [1]. I svenska medicinska journaler nämns ofta rubriken ”hereditet” vilket olyckligtvis kan låsa tanken vid enbart genetiska (hereditära) faktorer medan det engelska uttrycket ”*family history*” (familjehistoria) har en bredare betydelse och inkluderar även hur sociala, kulturella och livsstilmässiga faktorer kan spela roll för sjukdomsansamling i familjer. En rad moderna studier har även kunnat påvisa att enbart genetiska risk-score för en viss sjukdom inte ensamt kan förklara den familjära ansamlingen, även om genetiska samband existerar och kan vara viktiga för att förstå en del biologiska mekanismer. Därför har man inom genetisk epidemiologi börjat tala om ”*the missing heritability*” vilket syftar på hur icke-genetiska faktorer, eller genetiska faktorer av mindre styrka, respektive epigenetik, kan bidra till att förklara familjära samband för vissa sjukdomar. Aktuella studier med svenskt inslag gäller t.ex. familjär ansamling av riskfaktorer för hjärtinfarkt [2] samt risk att utveckla typ 2 diabetes, det senare i det europeiska EPIC-Interact projektet [3].

Traditionellt har familjeinriktade medicinska studier baserats på uppgifter om familjehistoria i frågeformulär eller vid anamnestagning. Detta kan ha svagheter genom bristande kunskaper eller minnesuppgifter från undersökta personer. Numera finns dock mer objektiva möjligheter att undersöka familjehistoria vid t.ex. samkörning mellan Flergenerationsregistret och vissa andra register runt en indexindivid. På så sätt har vi i Malmö kunnat påvisa samband mellan tidig hjärtkärlsjukdom hos mödrar med motsvarande risker hos deras söner [4], ett fynd som kan tänkas påverkas av fetal programmering eller effekter av mitokondriell funktion (där DNA är maternellt) för metabolismen.

Intresset har ökat för att epidemiologiskt studera dessa samband över flera generationer inom samma



Peter M Nilsson

släkt, inte bara baserat på registerstudier utan även på direkta undersökningar av individerna. Mest känd är säkert ”Framingham Offspring Study” (FOS) där man sedan 1970-talet undersökt först barn och sedan barnbarn till indexindivider undersökta i slutet av 1940-talet. Denna studie har gett omfattande vetenskapliga resultat men dessa har mest varit baserade på horisontella analyser inom en generation (barnen) [5] eftersom datamängd för den första generationen var mycket begränsad. Sammanlagt har cirka 5 000 barn och lika många barnbarn undersökts inom FOS. I Groningen, Nederländerna, har man startat en stor flergenerationsstudie benämnd ”Lifelines” [6]. Syftet är att screena 170 000 individer med nära familjeband, dels genom ny screening och dels genom att införliva data från tidigare screeningprojekt. Lifelines är ett mycket ambitiöst projekt och har redan kommit långt, men fenotypinformation är inte särskilt omfattande. Dock har man byggt upp en stor biobank för analys av genetik och biomarkörer, med stöd av nationella biobanksstrukturer (BBMRI.nl). I Sverige finns det flergenerationsanalyser inom ”Uppsala Familjestudie” [7,8] baserat på både registerinformation och individuella undersökningar. Detta kan leda till intressanta analyser i framtiden och komplettera de framstående historiska kohortmaterial som insamlats i Uppsala av Hans Lithell för att belysa betydelsen av faktorer tidigt i livet som påverkar vuxen hälsa och ohälsa [9].

Vi har i Malmö sedan många år byggt upp stora befolkningskohorter med tillhörande biobanker för att främja epidemiologiska analyser inom de stora folksjukdomarna. Nu tar vi ett nytt steg sedan i mars 2013 för att även bedriva familjeinriktade undersökningar. ”Malmö Offspring Study”, MOS är en hälsoundersökning med forskningssyfte där målgrupp

en är barn och barnbarn till indexpersoner vilka tidigare undersökts inom ramen för Malmö Kost Cancer studiens [10] Kardiovaskulära Arm (MKC-KVA) vid en baslinje 1992-1996 [11]. MOS omfattar en kroppsundersökning, ett frågeformulär, blodprovstagning, tekniska undersökningar, kostregistrering samt provtagning från urin och avföring. Prover lagras i Region Skånes biobank, inklusive DNA. Studien är etikgodkänd samt PUL-anmäld. Studiens Principal Investigators är Peter M Nilsson och Olle Melander vilka gemensamt har ett vetenskapligt ledningsansvar för MOS tillsammans med styrguppen för MOS och som bygger på en bred samverkan med en rad andra forskare. Deltagare får svar på avvikande prover eller tekniska undersökningar om dessa föranleder åtgärd, samt vid behov vidareremittering för behandling och uppföljning. MOS stöds även av det strategiska forskningsområdet EpiHealth vid Lunds universitet, samt Vetenskapsrådet genom forskningsanslag för undersökning av vaskulärt åldrande i den första generationen. I studien ingår följande specifika undersökningar av deltagarna:

- kroppsundersökning med mätning av längd, vikt, blodtryck
- blodprovstagning inklusive DNA prov för vissa genetiska analyser avseende definierade folksjukdomar, för analys av genmiljöinteraktion
- sockertoleranstest för att bestämning av glukosmetabol kontroll, hos subgrupper
- tekniska undersökningar (externa): ultraljud av halskärl, mätning av blodflöde i fingrar och fötter, 24-timmars blodtrycksmätning, artärstyvhetsmätning, mätning av andningskapacitet
- mätning transdermalt av Advanced Glycation End produkter som mått på vävnadsglykering
- undersökning av minne och snabbhetstest (kognitionstester: MOCA, AQT)
- frågeformulär med frågor om t.ex. livsstil, utbildning, stress
- kostregistrering via dator under fyra dygn efter modell av Livsmedelsverkets kostundersökningar, samt kostformulär efter instruktion av nutritionsforskare
- urinprov samt avföringsprov (för att skatta sammansättning av bakteriefloran i tarmen, mikrobiota)

Vi kommer även att använda oss av analyser baserat på avidentifierade data från Flergenerationsregistret,

SCB, Örebro, som tidigare använts i en annan Malmö kohort [4], för att skatta familjär sjukdomsbörda i relation till individdata.

En styrka är att det redan samlats genetisk information, efter etikillstånd, från första generationens deltagare baserat på ett samarbete mellan Olle Melander, Malmö, och Broad Institute, Boston, för GWAS (*genome wide association study*) analyser av hela genomet. Tillsammans med omfattande livsstilsdata från MKC baslinjen, t.ex. kostregistrering [12], ger data möjlighet för analyser av samband mellan arv och miljö av betydelse för människors hälsa. Detta är även fokus för den nya lag om registerforskning som Sveriges riksdag har att ta ställning till under hösten 2013. Man väntar att den nya lagen skall träda i kraft den 1 december och detta ger ett stöd för forskning av denna typ i forskningsregister (kohorter) knutna till svenska universitet och högskolor.

Inom MOS har hittills drygt 200 individer undersökt. Vi siktar på att undersöka 500 personer i en pilotstudie 2013-2014 medan huvudstudien beräknas omfatta 4000-5000 individer, ungefär hälften av den sammanlagda omfattningen av FOS enligt ovan men med mer avancerad fenotypning och genotypning.

Av speciellt intresse är vårt fokus på mikrobiota (kroppens naturliga bakterieflora i magtarmkanal och munhåla) som anses vara av betydelse för biologiska processer i genesen till vissa sjukdomar som fetma, typ 2 diabetes och hjärtkärlsjukdom, men sannolikt även vissa autoimmuna sjukdomar [13,14]. Vi mäter således genetisk variation i tarmfloran samt planerar att göra detta även i munhålefloran i kombination med tandstatus, i samarbete med Tandläkarhögskolan i Malmö. Det har visat sig att friska individer har större variation inom denna flora (fler och mer diversifierade bakteriestammar) medan det vid sjukdom finns mindre variation och annorlunda sammansättning. Eftersom vi även genomför en noggrann ny kostregistrering kan vi förhoppningsvis erhålla data som belyser hela processen vad kost och mikrobiota tillsammans kan betyda för sjukdomsutveckling mot bakgrund av individers övriga kännetecken (genotyp och fenotyp).

Sammanfattningsvis så finns det ett betydande intresse av att närmare studera varför sjukdomar ansamlas inom vissa familjer och vilka mekanismer som kan mediera dessa samband [15-17].

Fortsättning på sid 13

EuroEpi och NordicEpi 2013 Århus:

Highlights from the Congress

Mette Sogaard, Klinisk Epidemiologisk Avdelning, Århus Universitetsjukurhus

E-post: mette.soegaard@ki.au.dk

Reimar W. Thomsen, Klinisk Epidemiologisk Avdelning, Århus Universitetssjukhus

E-post: rwt@dce.au.dk

Det övergripande temat för årets Europeiska epidemiologikonferens som hölls i Århus var den stadigt växande utmaningen med kroniska sjukdomar, inte enbart i Europa utan även globalt. En genomgående frågeställning på konferensen var vilken roll den moderna epidemiologin kan spela i synliggörandet av problemen samt i att finna lösningar. Övriga fokuspunkter inkluderade metodologiska problemställningar samt registerforskning, särskilt på det Nordiska mötet i epidemiologi, som ägde rum i slutet av konferensen.

This year's European Congress of Epidemiology (EuroEpi 2013) took place in Aarhus, Denmark, August 11-14. The congress brought together more than 650 epidemiologically interested participants with very different professional backgrounds from all over the world, and thereby became much larger than the Danish organizers had initially expected. The congress was organized by the Danish Epidemiological Society, and was as always under the auspices of the European Epidemiology Federation of the International Epidemiological Association (IEA).

A total of 48 scientific sessions were held, 153 abstracts were accepted for oral presentation, and 491 abstracts were accepted for poster presentation. Topics ranged from disease specific themes over exposures to methods and public health. The scientific program covered a broad range of topics that encompassed both applied and methodological issues in epidemiology and the invited speakers represented a wide diversity from researchers presenting theoretical developments over the newest in genetic research to researchers working with the impact on society. Thus, speakers from all around the world held sessions covering areas such as causal inference, interaction and effect measure modification, confounding and adjustment, diabetes, cancer, infections, pregnancy and child health, psychiatric disease, and register-based and applied epidemiology. In addition, a whole session was devoted to the use

of the internet in recruitment, data collection, and follow-up in epidemiological studies.

On the first day of the congress, a very distinguished panel of epidemiologists held six pre-congress courses which covered writing and publishing in epidemiology (Henrik Toft Sørensen & Vera Ehrenstein), causal inference (Miguel Hernan), modeling repeatedly measured data (Debbie Lawlor), reproductive epidemiology (Jørn Olsen & Ellen Aagaard Nøhr), mediation analysis (Tyler VanderWeele), and how to get research ideas and prune them into feasible studies (Jan P. Vandenbroucke). To all of those who are interested in the scientific topics covered by the invited speakers, their presentation slides have been made available on the EuroEpi2013 congress homepage <http://www.euroepi2013.org/index.php?id=202>.

The overall theme of the congress was the rapidly growing global burden of non-communicable diseases, including obesity, diabetes, cardiovascular and cerebrovascular disease, cancer, COPD, and mental disorders. Worldwide, non-communicable diseases currently represent 43% of the burden of disease and are expected to be responsible for 60% of the disease burden and 73% of all deaths by 2020. Most of this increase will be accounted for by emerging non-communicable disease epidemics in developing countries. To address this challenge, the

organizers noted that many different and cross-disciplinary viewpoints need to be embraced.

During the congress, a particular symposium was dedicated to the discussion of the epidemiologist's role in working towards global health goals. During that symposium, Shah Ebrahim first tried to answer the question "What are epidemiologists really good for?" Roberto Bertollini talked about what WHO expect from epidemiologists, Peter Aaby gave an inspiring talk about his personal experience with vaccination campaigns in Africa, and Jørn Olsen closed the session with the talk entitled "IEA/WHO symposia on global health". Timothy Lash also underlined the global burden of the non-communicable disease epidemic in his closing talk on the EuroEpi about the future of epidemiology. In this talk, he introduced the concept of "consequential epidemiology". The term consequential epidemiology was initially coined by William Foege in 1983. Timothy Lash advocated that in future epidemiologists should focus less on publishing in high impact journals and on conducting research targeted a limited population of patients. Instead epidemiologist should focus their research on topics that make a difference in the lives of a large proportion of people and improve population health.

The congress also saw the addition of a new feature: the "Editor's Choice" session Tuesday afternoon. Of all submitted poster abstracts 17 were selected by the reviewers as being of especially high quality and interest. During the "Editor's choice" session three experienced journal editors announced and motivated their choice of a poster, which they found best suitable for publication in their respective journals. The 3 editors and their favorite posters chosen were:

- Shah Ebrahim, International Journal of Epidemiology, chose the abstract "Acute maternal infection and pre-eclampsia: a population-based case-control study" presented by Caroline Minassian.
- Vera Ehrenstein, Journal of Clinical Epidemiology, chose the abstract "Ischaemic atherosclerotic disease and chest pain prior to acute myocardial infarction and subsequent coronary mortality" presented by Emily Herrett.
- Peter Allebeck, European Journal of Public Health, chose the abstract "Trends in breast cancer stage distribution in Norway before, during, and after introduction of a screening program" presented by Mette Lise Kronborg



Det var högt i tak på kongresscentrat i Århus.

The last day of the congress was devoted to NordicEpi. The program covered research opportunities and challenges of using the Nordic registries in concert. At the end of the day, the Nordic Council of Ministers (NORDFORSK) provided their view on the opportunities to support Nordic epidemiology. Camilla Stoltenberg concluded by addressing epidemiologists' current challenges communicating with policy makers and translating research results into policy: Improving the infrastructure and legislation for epidemiological research - and using the results more - are urgent tasks.

She used the important Norwegian NEJM 2013 paper as an example, showing that risk of fetal death was unaffected by receiving influenza vaccination and doubled by getting influenza infection, and how these crucial analyses were vastly delayed by lengthy data linkage applications, meetings, correspondences, and waiting for approvals.

How can epidemiologists work together to improve the belief in many policy makers in Europe that observational research using routine data is dangerous and regulated as if we were doing risky experiments on people? Better communication with policy makers and the media, including through NordForsk, was recommended, and Jørn Olsen even suggested an "Ethical Committee for Missing Research" dealing with important research questions that could be solved through available routine data, but are kept unsolved due to legislation.



Camilla Stoltenberg.

The four congress days also included a diverse social program which went from the welcome reception at the Concert Hall Aarhus, to a big congress dinner at the Varna Mansion at the beautiful Aarhus seaside, and to a visit at Aarhus University Campus with guided architectural walk and a social Nordic dinner at the canteen, where everyone enjoyed the fine art of public speaking by Anders Ekbohm. Thus, the congress not only was an opportunity to consolidate everyone's scientific knowledge and learn about the very latest developments and breakthroughs in the field of epidemiology, but also provided ample opportunity to meet with colleagues, peers, make new friends, connect with future collaborators, and have fun. With this in mind, we already look forward to the next European Congress of Epidemiology, which will be held in Maastricht, Netherlands, 25-27 June 2015.



En mottagning hölls på Århus Universitets Antikmuseum.

Foton: Hanne Krage Carlsen

Referat från föredrag på EuroEpi

Jaana Gustavsson, Arbets- och miljömedicin, Sahlgrenska akademien, Göteborgs universitet
E-post: jaana.gustavsson@amm.gu.se

Det fanns ett brett urval av muntliga presentationer att välja bland under EuroEpi 2013 och en möjlighet att lära sig mycket nytt. Här följer en kort sammanfattning av några föredrag.

Energi-densitet i kosten och diabetes

Presentatör: Saskia van den Berg

En hög energitäthet i kosten kan jämföras med en sämre kvalitet på kosten, och är förknippat med övervikt och fetma. Det är däremot inte väl studerat om det även finns ett samband med typ 2 diabetes. Inom ramen för EPIC (*European Prospective Investigation into Cancer*) gjordes en fall-kohort studie i åtta länder i Europa där man inte fann något samband mellan energitäthet i kosten (uttryckt i kcal/g) och incidens av typ 2 diabetes.



Från sessionerna.

Sömnstörningar hos barn i UK

Presentatör: Linda Wijlaars

Bland över 1,2 miljoner barn och ungdomar (5-18 år) som var registrerade i primärvården i Storbritannien mellan åren 1995-2011 hade 2% en diagnosticerad sömnrubbning. Den vanligaste diagnosen var insomningsproblem, och förskrivningen av mediciner mot sömnstörningar ökade under perioden, särskilt melatonin som inte förskrevs alls år 2000. Sömnstörningar hos barn ökade risken för depression hos ungdomar i övre tonåren.

Inget samband mellan IBD hos föräldrar och autism hos barn

Presentatör: Ane Birgitte Telén Andersen

Prevalensen av både inflammatoriska tarmsjukdomar (IBD -*Inflammatory Bowel Disease*) och autism har ökat i Europa, och dessa tillstånd tros ha vissa gemensamma riskfaktorer. I denna nationella registerbaserade kohortstudie i Danmark där alla barn födda mellan 1994-2009 ingick (ca 1 miljon barn) ställdes frågan om en IBD diagnos hos föräldrar ökar risken för ASD (Autism Spectrum Disorder) hos deras barn. Någon sådan ökad risk fanns inte: 5-års risken för incidens av ASD var 0.2% hos såväl barn med föräldrar utan IBD som hos dem med föräldrar med IBD.

Spelar barnens kön roll för föräldrarnas hälsa?

Presentatör: Øyvind Næss

Överlag finns det ett U-format samband med antal barn man fått och mortalitet, där mortaliteten är lägst hos personer med 2-3 barn. I denna studie ställdes frågan om könet på barnen, samt antal barn, har något samband med mortalitet, cancer eller riskfaktorer hos föräldrarna. Bakgrunden är att pojkfoster i genomsnitt väger mer och kräver mer energi av modern under graviditet och amning. Studien baserades på registeruppgifter på samtliga män och kvinnor födda i Norge mellan åren 1925-1954, som hade nått 50 års ålder. Resultaten visade att mortalitet samt kardiovaskulär mortalitet ökade med antalet barn man hade, särskilt pojkar, och detta gällde för både mödrar och fäder. Blodfetter (triglycerider och kolesterol) var högre hos föräldrar där första barnet var en pojke. Däremot fanns ett omvänt samband mellan antal barn (både flickor och pojkar) och risken för bröst- eller äggstockscancer hos modern.

Avhandlingssammanfattning

Riskfaktorer för sjukhusvård i samband med hjärtsvikt i en storstadsbefolkning

Yan Borné, Institutionen för kliniska vetenskaper i Malmö, Lunds universitet

E-post: yan.borne@med.lu.se

Syftet med avhandlingen var att studera riskfaktorer för sjukhusvårdad hjärtsvikt i en storstadsbefolkning. Resultatet visar att det finns stora skillnader i risk för hjärtsvikt bland invandrare från olika länder jämfört med svenskfödda. En signifikant interaktion noterades mellan invandrarstatus och bukomsfång för hjärtsviktsrisken, där riskökningen var begränsad till invandrare med stort bukomsfång. Individer med kombinationen högt BMI och stort bukomsfång hade den högsta risken för hjärtsvikt. Variationen i volymen av cirkulerande röda blodkroppar (RDW) är en potentiell användbar ny biomarkör vid hjärtsvikt.

Hjärtsvikt är en av de ledande orsakerna till sjuklighet och död. Varje år diagnostiseras ungefär 30 000 personer i Sverige och totalt finns det 200 000 – 300 000 patienter med hjärtsviktsdiagnos. Medianåldern för diagnostiserad hjärtsvikt är 75 år. Hjärtsvikt är den vanligaste sjukhusdiagnosen för patienter som är 65 år och äldre. Den totala årliga kostnaden för hjärtsvikt är ungefär 2 % av den svenska hälsobudgeten. Genom att studera invandring, socioekonomiska och biologiska faktorerens betydelse för insjuknande av hjärtsvikt kan man öka förståelsen om riskindivider och få fram rationella strategier för förbättrad prevention.

Denna avhandling utgår ifrån registerdata samt två befolkningsbaserade kohorter i Malmö: 1) ”1990-kohorten” (delarbete I), som inkluderar alla individer (40-89 år) mantalsskrivna i Malmö 1990; 2) ”Malmö Kost Cancer” (delarbete II-IV), som inkluderar män och kvinnor i åldersgruppen 45-73 år, boende i Malmö 1991-1996. Information om första vårdtillfälle på sjukhus för hjärtsvikt och hjärtinfarkt inhämtades via samkörning med det nationella patientregistret.

Syftet med delarbete I var att undersöka sambandet mellan födelseland och risken för sjukhusvård för hjärtsvikt. Studien inkluderar 114 917 personer utan tidigare hjärtinfarkt eller hjärtsvikt, varav 15 % är födda utomlands. Under 13 års uppföljning vårdades 7 640 individer på sjukhus för hjärtsvikt. Risken för hjärtsvikt jämfördes mellan invandrare från olika länder och svensk-

födda. En signifikant ökad risk noterades för invandrare ifrån Finland, tidigare Jugoslavien och Ungern. Skillnaderna kunde inte förklaras av ålder, kön, civilstånd, årsinkomst eller boendeform, samtliga i sig oberoende riskfaktorer för hjärtsvikt. Risken var generellt sett signifikant högre för invandrare ifrån länder med hög jämfört med invandrare ifrån länder med låg medelinkomst per capita (enligt Gross National Index).

Syftet med delarbete II var att undersöka:

1) sambandet mellan invandrarstatus och risken för sjukhusvård för hjärtsvikt och utforska till vilken grad sambandet kunde förklaras av skillnader i traditionella riskfaktorer för hjärtkärlsjukdom; 2) huruvida invandrarstatus är förenat med en ökad dödlighet (vid 1 och 12 månader) efter hjärtsvikt.

Studien inkluderar 26 559 individer (61 % kvinnor) utan tidigare känd hjärtkärlsjukdom, varav 12 % födda utanför Sverige. Under 15 års uppföljning vårdades 764 individer på sjukhus för hjärtsvikt. Invandrare hade jämfört med svenskfödda en signifikant ökad risk (37 %) för hjärtsvikt, oberoende av ålder, kön, högt blodtryck, flera livsstilsrelaterade faktorer och socioekonomiska omständigheter. En signifikant interaktion noterades mellan invandrarstatus och bukomsfång för hjärtsviktsrisken, där riskökningen var begränsad till invandrare med stort bukomsfång. Inga signifikanta skillnader i korttids- eller långtidsöverlevnad sågs mellan svensk- och utlandsfödda individer.



Utsikt över Malmö från Turning Torso. (Foto: Nils Borné)

Syftet med delarbete III var att undersöka: 1) sambandet mellan risken för sjukhusvård för hjärtsvikt och olika kroppsmått; 2) huruvida det finns en kombinerad effekt av olika kroppsmått på risken för hjärtsvikt.

Studien inkluderar 26 653 individer, utan tidigare känd hjärtkärlsjukdom. Sambandet mellan olika kroppsmått (längd, vikt, body mass index (BMI), bukomfång, midja-stusskvot samt impedansmätt procent kroppsfett) och risken för sjukhusvårdad hjärtsvikt studerades. Samtliga kroppsmått var förenat med en signifikant ökad risk för hjärtsvikt, oberoende av flera sociodemografiska, livsstilsrelaterade och biologiska faktorer. Individer med kombinationen högt BMI och en hög midja-stusskvot, eller stort bukumfång, hade den högsta risken.

Syftet med delarbete IV var att undersöka: 1) sambandet mellan variationen i volymen av cirkulerande röda blodkroppar (RDW) och risken för sjukhusvård för hjärtsvikt; 2) huruvida sambandet förklaras av andra biomarkörer relaterade till hämodynamisk stress, njurfunktion och låggradig inflammation.

Studien inkluderar 26 784 individer utan tidigare känd hjärtkärlsjukdom. Efter 15 års uppföljning var sjukhusvård i hjärtsvikt för högsta jämfört med lägsta kvartilen av RDW förenat med en signifikant ökad risk (47 %). Riskökningen kvarstod efter man tagit hänsyn till potentiella stör-faktorer som sjukhistoria för kranskärlsoperation, biologiska, livsstilrelaterade och socioekono-

miska omständigheter. I en delkohort (n=4761) kvarstod riskökningen även efter man tagit hänsyn till cystatin C och hsCRP, medan punkttestimatet sjönk något efter justering för biomarkören NT-proBNP, relaterad till hämodynamisk stress.

Sammantaget visar avhandlingen att det finns stora skillnader i risk för hjärtsvikt bland invandrare från olika länder jämfört med svenskfödda. Riskökningen är oberoende av flera sociodemografiska, livsstilsrelaterade och biologiska faktorer. En signifikant interaktion noterades mellan invandrarstatus och bukumfång för hjärtsviktsrisken, där riskökningen var begränsad till invandrare med stort bukumfång. Olika kroppsmått i sig är förenat med en ökad risk för hjärtsvikt efter man tagit hänsyn till potentiella störfaktorer. Dock hade individerna med en kombination av högt BMI och hög midja-stusskvot, eller stort bukumfång, den högsta risken. I en individuell riskbedömning för hjärtkärlsjukdom, och dess komplikationer som hjärtsvikt, ger kroppsmåtten bukumfång eller midja-stuss värdefull information utöver BMI. RDW var förenat med en ökad risk för hjärtsvikt, dock krävs ytterligare studier för att ge kunskap om bakomliggande mekanismer och huruvida RDW är en potentiell användbar ny biomarkör vid hjärtsvikt.

(Avhandlingens engelska titel: Yan Borné: *Incidence of heart failure in an urban population – Reference to immigrant status, biological, life style and socioeconomic risk factors*)

Mendelsk randomisering

Linus Schiöler, Arbets- och miljömedicin, Sahlgrenska akademien, Göteborgs universitet

E-post: linus.schioler@amm.gu.se

Mendelsk randomisering är en metod som har diskuterats flitigt under den senaste tiden. Metoden bygger på den naturliga randomiseringen av gener vid meios, och är användbar för att dra kausala slutsatser från observationsdata.

Inom epidemiologin är det ofta av stort intresse att dra kausala slutsatser om exempelvis en viss exponerings påverkan på ett utfall, det vill säga slutsatser om orsakssamband. Som säkerligen de flesta av Svepets läsare känner till är detta långt ifrån enkelt – det är alltid möjligt att det finns icke-observerade *confounders*, att man har ett omvänt kausalt samband eller att man har problem med selektionsbias. En lösning på dessa problem är att randomisera exponeringen eller behandlingen till olika grupper, vilket gör att exponeringsstatus blir oberoende av eventuella *confounders*, och alltså är det möjligt att dra kausala slutsatser. Denna metod är dessvärre inte heller helt problemfri, och ofta är den inte möjlig att använda på grund av etiska, praktiska eller finansiella skäl.

En av de första att föreslå metoden som kommit att kallas Mendelsk randomisering var Martijn Katan, som i ett brev till *The Lancet* 1986 påtalade att det fortfarande var okänt om sambandet mellan låga nivåer av serumkolesterol och cancer var kausalt eller inte. Katans förslag för att klargöra detta var att undersöka apolipoprotein E (ApoE) genotypen, en gen med ett känt samband till serumkolesterol, där fenotyp E-2 av genen är associerade med lägre nivåer och E-3 samt E-4 med högre. Om sambandet mellan lågt serumkolesterol och cancer var kausalt borde alltså E-2 vara vanligare i cancergruppen och E-3 och E-4 i kontrollgruppen. Om man däremot fann en liknande fördelning i båda grupperna skulle detta ge belägg för motsatsen. Eftersom fördelningen av alleler i genen bestäms slumpmässigt vid meios, och ej förändras efter detta, är omvänd kausalitet inte längre ett problem. Om det även är rimligt att anta att fenotypen inte är associerad med några *confounders* och att den enda påverkan på utfallet sker genom exponeringen av intresse så kan man dra kausala slutsatser om sambandet. Dessa antaganden är inte möjliga att testa statistiskt, då de är avhängiga av att det ej existerar några oobserverade *confounders*, och kräver alltså kunskap från tidigare studier. Då kunskapen inom ge-



Gregor Mendel, genetikens fader, har gett namn åt metoden.

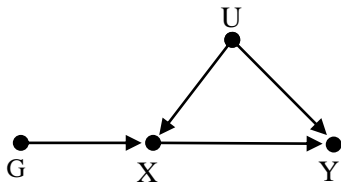
nomik på senare år har vuxit markant så ser framtiden ljus ut för mendelsk randomisering.

Ur en mer teknisk synvinkel kan mendelsk randomisering sägas vara en form av instrumentvariabelanalys, något som länge varit populärt inom ekonometri, och på senare år även epidemiologi. Det finns med andra ord en avsevärd mängd teori om hur analysen skall gå till.

Antag att vi har en gen G som vi vill använda för att studera om en exponering X har ett kausalt samband med ett utfall Y . Vidare har vi även andra variabler U som påverkar X och Y . För att genen G ska kunna användas som en instrumentvariabel måste följande villkor vara uppfyllda:

1. G är oberoende av U
2. G är inte oberoende av X
3. Y är oberoende av G givet X och U .

Det får alltså inte enligt (1) förekomma några beroenden mellan genen och eventuella *confounders*, däremot måste det enligt (2) finnas ett beroende mellan genen och exponeringen, och ett starkt beroende ger ett bättre instrument. Det tredje villkoret säger att utfallet och genen måste vara oberoende av varandra givet exponering och *confounders*, dvs. att om man redan vet värdet på exponering och *confounders* så ger värdet på G ingen ytterligare information om Y . En användbar metod för att illustrera kausala samband gra-



Exempel på en directed acyclic graph där villkor 1-3 är uppfyllda

fiskt är så kallade *directed acyclic graphs*, vilket visas ovan.

Om villkor 1-3 är uppfyllda är det möjligt att få gränser för den kausala effekten hos kategoriska variabler. Ytterligare antagande behöver göras för att dra mer omfattande slutsatser. För kontinuerliga variabler kan tvåstegs minsta-kvadratmetoden användas för att estimerar storleken hos den kausala effekten. Detta kräver dock antagande om linjär relation mellan variablerna, samt att det inte finns några interaktioner. Ytterligare en alternativ analysmetod är strukturekvationsmodeller, som även de kräver ytterligare antaganden.

Det finns flera potentiella problem som kan leda till att en gen inte är ett bra instrument. Att närliggande gener nedärvs tillsammans, s.k. *linkage disequilibrium*, är ett problem om den närliggande genen har en direkt eller indirekt påverkan på utfallet som inte går genom instrumentgenen. Om påverkan går genom en *confounder* betyder det att villkor (1) inte är uppfyllt, instrumentet har nu ett samband med *confounders*. Finns det istället ett direkt samband mellan den närliggande genen och utfallet är inte villkor (3) uppfyllt, instrumentet är ej längre oberoende av utfallet givet exponering och *confounders*. Är den andra genen vare sig associerad med utfallet eller *confounders* innebär det dock inga problem, utan innebär att även den andra genen är ett giltigt instrument.

Ytterligare ett potentiellt problem är pleiotropi, alltså när en gen kan ha flera funktioner. Precis som för *linkage disequilibrium* är detta endast ett problem om den andra funktionen har en påverkan på utfallet som inte går genom instrumentgenen.

Populationsstratifiering kan uppstå om olika subgrupper i populationen har olika fördelning av varianter av instrumentgenen och olika frekvens av utfallet. Detta leder till att villkor (3) inte är uppfyllt.

Kanaliserig innebär att miljöfaktorer eller andra gener kan motverka effekten av en viss gen. Detta innebär att genens samband med utfallet inte sammanfaller med det förväntade, något som potentiellt kan vara ett problem. Det sägs dock att stora effekter av den här typen är relativt ovanliga, vilket minskar den praktiska betydelsen av detta problem. Dessa problem, med undantag av det sistnämnda, är hanterbara. Att använda flera instrument kan t.ex. lösa problemen med såväl *linkage disequilibrium*, pleiotropi samt populationsstratifiering.

Som vi sett är mendelsk randomisering ett verktyg för kausal inferens med stor potential för användning inom epidemiologin. Som vanligt krävs dock fortfarande stor kunskap för att undvika felaktiga slutsatser, även om denna kunskap nu är mer i formen av genomik. Det ställs även höga krav på de antaganden man gör för att den statistiska metodiken skall vara tillämpbar.

För den intresserade kan slutligen även nämnas att Katans idé att använda ApoE som ett instrument aldrig genomfördes i praktiken. Det har senare visat sig att ApoE antagligen lider för mycket av pleiotropi för att vara ett bra instrument, vilket ytterligare visar på vikten av god kännedom av gener för att metoden skall vara tillämpbar.

forts. om Familjestudier inom epidemiologisk forskning sid 5

Vi anser även att MOS är ett nytt steg på vägen i den epidemiologiska forskning som bedrivs på befolkningsstudier i Malmö sedan drygt 40 år. Ytterst syftar projektet till ökad sjukdomsförståelse men även att finna vägar för att kunna erbjuda preventiva insatser till medlemmar av sjukdomsdrabbade familjer och släkter. MOS kohorten kommer även att kunna följas prospektivt på samma sätt som EpiHealth kohorten [18]

som snart når målet 10 000 screenade individer i Uppsala och Malmö. Vi hoppas att den nya lagen även skall möjliggöra för LifeGene att kunna fullt ut använda sina insamlade befolkningsdata. På så sätt kan dessa nya kohorter ge svensk epidemiologisk forskning rika databaser och stärka forskningens internationella ställning.

För referenserna maila peter.nilsson@med.lu.se

SIMSAM Lund: forskning kring barns och ungas hälsa och aktiviteter för att stärka registerforskningen

Jonas Björk och Lars Rylander, Avdelningen för arbets- och miljömedicin, Lunds universitet

E-post: jonas.bjork@med.lu.se, lars.rylander@med.lu.se

SIMSAM vid Lunds universitet bedriver flervetenskaplig register- och biobanksforskning med tonvikt på barn och ungas hälsa och dess påverkan på förhållanden senare i livet. SIMSAM Lund arbetar också för att stärka registerforskningen regionalt och nationellt. Stor vikt läggs vid att sprida kunskaper om registerforskning, t.ex. på kurser i epidemiologi på grund- och forskarutbildningsnivå.

SIMSAM vid Lunds universitet, *SIMSAM EarlyLife*, finanseras sedan 2008 av Vetenskapsrådet för att bedriva register- och biobanksforskning med tonvikt på barn och ungas hälsa. Programmet koordineras av Anna Rignell-Hydbom vid Avdelningen för arbets- och miljömedicin i Lund. Perspektivet är flervetenskapligt och inom forskarnätverket finns så skilda discipliner som epidemiologi, ekonomisk demografi, obstetrik, landskapsplanering (vid SLU Alnarp) och medicinsk statistik representerade.

Viktiga teman är hormonstörande miljögifter och dess påverkan på graviditetsutfall och barns utveckling, effekter av tidiga livshändelser på socioekonomiska förhållanden, hälsa och dödlighet senare av livet samt hälsoeffekter av luftföroreningar hos såväl barn som vuxna. Vi arbetar mycket med geografiska informationssystem (GIS) för att karakterisera exponering för luftföroreningar men också trafikbuller och tillgång till rekreativa utemiljöer. Att löpande monitorera yttre miljöer som barn och vuxna lever och vistas i, utifrån objektiva men också upplevda data, är ett viktigt folkhälsoarbete. I ett pågående metodprojekt förfinas vi metoderna för att beskriva den geografiska variationen i upplevda kvaliteter i utemiljön. Exempel på fynd som observerats inom vårt SIMSAM-program är:

- Luftföroreningar ökar risken för graviditetsdiabetes och havandeskapsförgiftning.
- Missbildningar är vanligare om pappan haft cancer.
- Provrörsbarn föds tidigare och väger mindre.
- Sämre hälsa vid födseln ger svagare betyg i årskurs 9.

- Låga inkomster går i arv från far till son i större utsträckning hos andra generationens invandrare.
- Dålig tillgång till gröna eller rekreativa miljöer är associerat med lägre fysisk aktivitet hos såväl barn som vuxna.

Ett axplock av våra forskningsresultat beskrivs i SIMSAM-broschyren som finns på www.simsam.nu. En fullständig publikationslista för perioden 2009 och senare finns på vårt nätverks hemsida http://www.med.lu.se/english/simsam_early_life/publications

SIMSAM Lund har redan från starten strävat efter att initiera och stimulera forskningssamarbeten och andra utbyten på tvärs över de avdelningar och fakulteter som ingår i nätverket. Detta görs genom regelbundna nätverksmöten, metodseminarier, kurser och gemensamma konferenser för doktorander inom nätverket. Vi har flera exempel på hur dessa aktiviteter lett till fruktbara gränsöverskridande forskningsidéer och projekt.

Forskare inom SIMSAM Lund ansvarar för en betydande del av den undervisning som bedrivs i epidemiologi och ekonomisk demografi på grund- och forskarutbildningsnivå vid Lunds universitet. Vi har successivt lyft in register och biobanker som en viktig del av undervisningen, och har i flera fall blivit kontaktade av studenter som därigenom blivit intresserade av registerforskning och velat börja forska.

Doktoranderna inom SIMSAM Lund har hittills varit knutna till handledarens fakultet på traditionellt vis, men på sikt bör även mer tematiskt inriktade doktorander med registerforskning som

bas kunna rekryteras. Vi tror att sådana doktorander kommer att vara mycket konkurrenskraftiga i morgondagens forskarsamhälle, förutsatt att man ökar bredden i forskarutbildningen utan väsentligt avkall på djupet i ämneskunskandet.

SIMSAM Lund är, tillsammans med övriga noder, aktiva i det nationella SIMSAM-nätverket. Vi försöker att identifiera löpande vilka av våra

kurser som även kan vara av intresse för den nationella forskarskolan i registerforskning. I likhet med övriga noder har vi framfört våra åsikter och idéer kring hur förutsättningarna för registerforskning skulle kunna stärkas. Utredningen andas lyhördhet och vi ser därför, trots orosmolnen ifrån EU, med tillförsikt fram emot de förslag som presenteras nästa år.

forts. om EuroEpi 2013 från sid 9

Intervju med EuroEpi arrangör Henrik Støvring

Hanne Krage Carlsen, Samhällsmedicin och folkhälsa, Göteborgs universitet
E-post: hanne.krage.carlsen@amm.gu.se

”Så vitt jag vet var det första gången EuroEpi och NordicEpi hölls tillsammans, ” berättar Henrik Støvring, ordföranden för den lokala organisationskommittén, vanligtvis är han lektor vid Institutionen för folkhälsovetenskap, Århus Universitet. Han är väldigt nöjd med arrangemanget då Svepet pratar med honom på konferensens sista dag.



Henrik Støvring (foto: Århus Universitet)

Som en möjlig höjdpunkt nämner Henrik Støvring konferensens första session om mediationsanalys med föreläsningar av Tyler Vanderweele,

Harvard Universitet, som pratade om nya utvecklingar inom interaktionsanalys, och sedan Jan P. Vanderbrücke, Leiden Universitet, som föreläste om gen-miljöinteraktioner.

”Det blev mycket lyckat hur Tyler VanderWeele med sin föreläsning höll upptakten, som sedan utvecklades i Vanderbrückes föreläsning”, säger Støvring. Ett exempel från Vanderbrückes föreläsning var hur han illustrerade varför man som epidemiolog inte skall vara rädd för att titta på enskilda fall i data när man hittar tecken på interaktioner, det var på det sättet som hans grupp upptäckte att faktor V Leiden var involverad i riskökning för venös trombos vid bruk av p-piller.

Konferensen blev större än planerat, med en viss övervikt av nordiska deltagare. ”Det blev ju en del fler anmälda än vi hade planerat för, jag slutade följa med då det hade kommit in 250 abstracts”, säger Henrik Støvring. Den goda avslutningen var även skälet till att konferensen blev flyttad från Århus Universitets lokaler, som ligger norr om centrum, till Århus Congress Center i centrum.

Tema i nästa SVEPET: Nordisk epidemiologi och registeråtkomlighet.

SVEPET-redaktionen
 c/o Jaana Gustavsson
 Arbets- och miljömedicin
 Medicinaregatan 16A
 Box 414
 40530 Göteborg

B

Porto betalt
 Sverige

Kurser och konferenser

Kurs/konferens	Datum	Plats	Arrangör/kontakt
	2013		
American College of Epidemiologists annual meeting	21-24 september	Louisville, USA	http://www.acepidemiology.org/content/2013-annual-meeting
International Conference on Health Policy Statistics	9-11 oktober	Chicago, USA	http://amstat.org
Annual Meeting of the American Public Health Association 2013	2-6 november	Boston, USA	http://www.apha.org/meetings/highlights
Nationalt SIMSAM-möte	4-5 november	Umeå	http://simsam.nu/ai1ec_event/national-simsam-meeting-2/?instance_id=71
Annual conference of the European Public Health Association (EUPHA)	13-16 november	Bryssel, Belgien	http://www.eupha.org/
EpiHealth course in Molecular Epidemiology	28-29 november	Uppsala	Kontakt: erik.ingelsson@medsci.uu.se eller tove.fall@medsci.uu.se
Medicinska Riksstämman	5-6 december	Stockholm	www.sls.se
Concepts of Epidemiology (9 th crash course)	9-13 december	Edinburg, UK	http://www.lifelong.ed.ac.uk/epidemiology/
	2014		
Clinical prediction, mixed models, missing data (tre olika kurser)	13-23 januari	Amsterdam, Holland	http://epidm.nl/wintercourses/
Swiss Epidemiology Winter School	20-24 januari	Wengen, Svejts	http://www.epi-winterschool.org/
Intensive Course in Applied Epidemiology	3-7 mars	Aberdeen, Scotland	http://www.abdn.ac.uk/iahs/research/epidemiology/icae-aberdeen-course-158.php
International Conference of Environmental and Occupational Health (ICEOH2014)	7-10 april	Putrajaya, Malaysia	http://www.iceoh2014.org/
5th International Congress on Physical Activity and Public Health	8-11 april	Rio de Janeiro, Brasilien	http://www.icpaph2014.com
International Health Data Linkage Conference	28-30 april	Vancouver, Canada	http://www.ihdlconference2014.org/
International Epidemiology in Occupational Health (EPICOH) Conference	24-27 juni	Chicago, USA	http://epicoh2014.uic.edu/
Society for epidemiological research annual meeting	24-27 juni	Seattle, USA	http://www.epiresearch.org/meeting/
International Epidemiological Association World Congress	17-21 augusti	Anchorage, USA	http://www.epidemiology2014.com/