

Tidiga bestämningsfaktorer för kardiovaskulär sjukdom och ohälsa

En översikt av Uppsalastudiernas bidrag.

Ilona Koupil, Bitte Modin, Denny Vågerö

Hjärt- och kärlsjukdomar är till en del bestämda genom förhållanden tidigt i livet. Biologiska och sociala förhållanden vid födseln kan med viss framgång predicera bland annat blodtryck, diabetes, hjärtsjukdom och stroke. Trots att tidiga sociala och biologiska riskindikatorer är kopplade till varandra tycks de representera distinkta, av varandra oberoende, verkningssmekanismer. Således bidrar både fostermiljö och social miljö inom familjen till senare hälsorisker. I artikeln redogörs för hur forskningen inom området har utvecklats med fokus på de centrala bidrag som lämnats från de s.k. Uppsalastudierna.

Ilona Koupil är professor i "Health Equity Studies". Bitte Modin är fil dr i sociologi. Denny Vågerö är professor i medicinsk sociologi. Samtliga är verksamma vid CHES. De samarbetar bland annat för att kartlägga hälsorisker utifrån de förhållanden som individer utsätts för både tidigt och sent i livet.

Tidiga bestämningsfaktorer för hjärtkärlsjukdom

Ofta har synen på hjärtkärlsjukdomar och dess etiologi kretsat kring faktorer kopplade till den vuxne individens livsstil, såsom kosthållning, motionsvanor och rökning (Yusuf et al., 2001; Levenson et al., 2002). Detta har också varit framträdande i läkares och sjukvårdspersonals rådgivning liksom i lekmäns föreställningar om hur

man förebygger kardiovaskulär ohälsa. Den epidemiologiska bilden av hjärtkärlsjukdom har emellertid många drag som inte fullt ut kunnat förklaras av dessa faktorer; ett av de mest uppenbara är att sociala skillnader i hjärtkärlsjukdom kvarstår även när man jämför personer med liknande levnadsvanor. Försöken att vidga förståelsen av hjärtkärlsjukdomars etiologi har bl a inneburit ett förnyat intresse för förhållanden under tidiga skeden av livet. Redan 1934 hävdade Kermack m fl att individens sjukdomsrisk

och överlevandesannolikhet i allt väsentligt bestämdes under de första 15 levnadsåren. Kermacks och medarbetares pionjärtitel grundades på dödlighetstrender i Storbritannien och Sverige under två århundranden och var en indirekt polemik mot den tidens eugeniker, vilka i hög grad negligerade både barndomens och vuxenlivets olika miljöinflytanden. En norsk läkare, Anders Forsdahl i Tromsø, var en av de första som prövade Kermacks ideer på kardiovaskulär sjukdom. Han försökte visa att omständigheter under barn- och ungdomsåren kan ge upphov till en ökad risk för hjärtkärlsjukdom i vuxen ålder. I en ekologisk studie (1977) där han jämförde norska kommuner fann han att medelålders mäns dödlighet i arteriosklerotisk hjärtsjukdom var starkt korrelerad med samma kommuners spädbarnsdödlighet vid tidpunkten för dessa mäns födelse. Utifrån denna upptäckt drog Forsdahl slutsatsen att en uppväxt karakteriserad av fattigdom som följs av välstånd i vuxenlivet kan öka risken för utvecklandet av arteriosklerotisk hjärtsjukdom. En annan norman, Hans Waaler, demonstrerade ett tydligt samband mellan kroppslängd och dödlighet, bland annat kardiovaskulär dödlighet (1984). Även Waalers studier kom att tolkas som stöd för den tidiga miljöns betydelse för senare hjärtkärlsjukdomsrisk. Forsdahls och Waalers studier fick efterföljare, och båda har varit betydelsefulla för den utveckling som föregick formulerandet av den s k fostermiljöhypotesen.

Forsdahls fynd initierade bl. a. en rad studier som genomfördes av den engelske epidemiologen David Barker och hans kollegor (Barker och Osmond, 1986; 1987). Även deras resultat, som baserade sig på aggregerade jämförelser mellan olika regioner i Storbritannien, visade på ett omvänt förhållande mellan spädbarnsdödlighet i

början på 1900-talet och såväl sjuklighet som dödlighet i hjärtkärlsjukdom ett halvt sekel senare (Barker, 1994). Helt i linje med Forsdahl tolkar Barker dessa resultat som att en ogynnsam miljö tidigt i livet i form av fattigdom eller låg levnadsstandard, kan leda till en ökad mottaglighet för olika former av hjärtkärlsjukdom senare i livet. Barker har dock en annan uppfattning om vari ursprunget till detta förhållande ligger. Medan Forsdahl fokuserade på barndomsmiljön i stort var det för Barker miljön i fosterlivet i form av t.ex. näring, hormoner och ämnesomsättning, som kunde ge upphov till permanent biologisk påverkan av struktur och fysiologi hos den nya individen. Permanenta effekter av näringsbrist under fostertiden kan bl.a. vara ett minskat antal celler, förändrad organstruktur och förändrade kroppsmått samt "programmering" av metabolism och hormonutsöndring, något som antogs orsaka en ökad mottaglighet för olika typer av sjukdomar senare i livet, t.ex. högt blodtryck, diabetes och/eller hjärtkärlsjukdom. Barker menade därför att just fostrets miljö spelar en avgörande roll för hälsa i vuxen ålder, liksom att många av de påverkningar som sker där kan förstärkas under spädbarnsperioden (Barker, 1994). Några av Barkers arbeten är följdriktigt utpräglat skeptiska till allt tal om betydelsen av levnadsvanor och livsstil.

Idén om programmering av hälsa och sjukdom har förekommit tidigare inom den medicinska litteraturen (t ex Freinkel, 1980). Hypotesen om "programmering i fosterlivet" är ändå nydanande såtillvida att den uppmärksammar vikten av att beakta påverkansfaktorer som verkar långsiktigt och över hela livsförloppet, liksom från mor till barn, i sökandet efter orsaker bakom sjukdom och för tidig död. Om hypotesen stämmer skulle detta kunna innebära en radikal förändring av synen på några av de grundläggande

mekanismer som styr mänsklig sjukdom och hälsa. Detta skulle inte bara påverka tolkningen av hjärtkärlsjukdomars patogenes, men det skulle också få konsekvenser för det sätt på vilket vi tänker kring hälso- och sjukvård av såväl mödrar som deras barn.

Problem förknippade med tolkningen av Barkers och andras studier fram till tidigt 1990-tal

Det finns vissa ofrånkomliga problem vid tolkningen av studier som grundar sig på regionbaserade populationsdata och som dessutom jämför statistik mellan olika tidsperioder. Det är långt ifrån självklart att de samband som återfinns på aggregerad nivå också existerar på individnivå, d.v.s. bland de individer som utgör de studerade populationerna. Det fanns ett uppenbart behov av att testa hypotesen på individmaterial. Barker och hans forskargrupp fortsatte sitt arbete genom "historiska kohorter" av nyfödda pojkar, där födelsedata från tidigt 1900-tal kombinerades med befintlig eller i efterhand inhämtad information om dessa individers sjuk- och dödlighet som vuxna, främst med avseende på hjärtkärlsjukdomar och dess riskfaktorer (Barker et al., 1989). Endast ett fåtal välbehållna arkiv med födelsedata i Storbritannien kunde kopplas till information i vuxen ålder på detta vis. Studier utifrån handskrivna obstetriska förteckningar återfunna i Hertfordshire och Sheffield redovisade emellertid flera originella upptäckter och genererade många hypoteser, bl.a. att lägre födelsevikter kunde vara förknippade med högre blodtryck, ökad risk för hypertoni, försämrad glukostolerans, ökad risk för typ II diabetes och förhöjda halter av LDL-kolesterol i vuxen ålder. Dessutom tyckte man sig finna ett negativt samband mellan födelsevikt och dödlighet i

hjärtkärlsjukdom senare i livet (Barker et al 1989; Barker 1994). Upptäckarna hyste stora förhoppningar om möjligheten att utveckla nya tillvägagångssätt i det preventiva arbetet mot hjärtkärlsjukdom, men möttes också med en hel del tveksamheter och skarp kritik gentemot de metoder som använts. Fram till tidigt 1990-tal var de allra flesta studier som ägnat sig åt hypotesen om "programmering i fosterlivet" baserade på dessa två ovan nämnda historiska kohorter. Validiteten i slutsatserna var fortfarande oklar, liksom huruvida liknande samband existerade i andra populationer och med avseende på andra tidsperioder.

Andra brittiska studier, där respondenterna eller deras föräldrar fick svara på frågor om förhållanden kring födseln, fann ytterligare bevis för det negativa sambandet mellan födelsevikt och riskfaktorer förknippade med hjärtkärlsjukdom senare i livet, framförallt högt blodtryck (Whincup et al., 1995). Under 90-talet publicerades ett stort antal studier som visade på ett omvänt samband mellan födelsevikt och blodtryck, med data företrädesvis från unga populationer. Dessa gav oberoende stöd åt fostermiljöhypotesen.

Ett problem med de flesta av de studier som publicerats fram till 1996 var dock, enligt många kritiker, bristen på tillfredsställande uppgifter om socioekonomisk status över livsförloppet (Vågerö och Illsley, 1995; Paneth och Susser, 1995). Ogynnsamma socioekonomiska förhållanden under graviditeten har visat sig påverka både fostertillväxten och gestationsåldern negativt (Alberman, 1984; Berkowitz och Papiernik, 1993). Med tanke på att såväl sjuklighet som dödlighet i hjärtkärlsjukdomar är vanligare bland de socioekonomiskt missgynnade, så var den framförda kritiken i allra högsta grad motiverad. Det var med andra ord fortfarande oklart om det observerade sambandet mel-

lan födelsevikt och hjärtkärlsjukdom i vuxen ålder endast var ett resultat av kontinuitet i socioekonomiska förhållanden mellan födseln och vuxenlivet.

Uppsalastudierna

Det var uppenbart att Sverige skulle vara en möjlig bas för att replikera Barkers studier och för att testa fostermiljöhypotesen, med undvikande av de främsta problemen i tidigare studier. I Uppsala kunde man skapa ett batteri av möjligheter att testa ovan nämnda hypoteser genom att utvidga en redan pågående studie och genom två nya studier med Uppsala Akademiska Sjukhus som bas. Akademiska sjukhuset erbjöd födelsedata, noggrant nedtecknade i förlossningsjournaler och arkiverade i bundna volymer, vilka tillsammans med information från andra arkiv och register eller via direkta intervjuer/undersökningar av studiesubjekten blev utgångspunkten. Initiativet togs av en grupp svenska och brittiska forskare: Hans Lithell (numera professor emeritus i geriatrik vid Uppsala universitet), David Leon (nu professor i epidemiologi vid London School of Hygiene and Tropical Medicine), Paul McKeigue (nu professor i metabolisk och genetisk medicin vid London School of Hygiene and Tropical Medicine), och Denny Vågerö (nu professor i medicinsk sociologi vid Stockholms universitet). Gruppen initierade eller vidareutvecklade flera storskaliga epidemiologiska och sociologiska livsförloppsstudier om bestämningsfaktorer för födelseutfall, sjuklighet och dödlighet. Kring dessa studier har med tiden samlats en mängd doktorander och akademiska samarbetspartners från olika discipliner i Sverige och utomlands.

Uppsala Longitudinal Study of Adult Men (ULSAM) är en pågående longitudinell epidemiologisk studie av samtliga män

som föddes mellan 1920-1924 och som bodde i Uppsala kommun mellan 1970-1973 (n=2841), av vilka över 80 procent deltog i den första studien som ägde rum vid 50 års ålder. Femtioårsscreeningen initierades av professor Bertil Hood. Dessa män återintervjuades och läkarundersöktes även vid 60, 70 och 77 års ålder och uppgifter har därefter inhämtats från flera olika officiella register med information om bl.a. sociala förhållanden och hälsa. För en betydande andel av dessa män har det även varit möjligt att lokalisera födelsedata, antingen från Akademiska sjukhuset i Uppsala eller från arkiv över barnmorskors journaler från den aktuella tiden. ULSAM används i pågående studier och uppdateras regelbundet. Datasetet finns tillgängligt på <http://www.pubcare.uu.se/ULSAM/allm/start.htm>.

Uppsala Birth Cohort Study (UBCoS) grundar sig på samtliga barn som föddes på Akademiska sjukhuset i Uppsala under perioden 1915-29 av vilka 14 192 var levande födda. För dessa födselar finns detaljerad information om förhållanden under graviditeten och det nyförlösta barnets tillstånd liksom viss sociodemografisk information vid tidpunkten för födseln. Så gott som alla dessa barn har lokaliserats via församlingsböcker och folkbokföringen och viss information om utbildning, yrkeskarriär, civilstånd m.m. har därefter kunnat kopplas till dessa individer. Från födseln och fram tills 2000 finns även uppgifter om dödlighet (med diagnos) och emigration. UBCoS utgör därmed en unik studie av män och kvinnor som följts från födseln till hög ålder och vars sociala förhållanden och överlevnad finns dokumenterade vid flera olika tidpunkter över livsryckeln.

Uppsalastudien Familj och Hälsa påbörjades i slutet på 1990-talet med det specifika syftet att utforska inflytandet av tidiga livs-

förhållanden, liksom av vissa faktorer kopplade till modern, på blodtryck och hjärtkärlsjukdom senare i livet. Professorerna Gunilla Lindmark och Torsten Tuvemo spelade en viktig roll i att få till stånd studien. Mer än sexhundra Uppsalafamiljer med två eller fler barn ingår. Samtliga barn är födda på Akademiska sjukhuset i Uppsala mellan 1987 och 1995. Den vetenskapliga frågeställningen gäller särskilt om fostertillväxt och senare blodtrycksutveckling kan ha gemensamma genetiska bestämningsfaktorer.

Tidiga biologiska bestämningsfaktorer till hjärtkärlsjukdom i Uppsalastudierna

De tre ovan beskrivna Uppsalastudierna har gett flera betydelsefulla resultat. Fostermiljö har bl.a. kunnat kopplas till en rad kardiovaskulära riskfaktorer såsom högt blodtryck, insulinresistens, diabetes och andra ämnesomsättningsproblem. Även med avseende på totaldödlighet och dödlighet i ischemisk hjärtsjukdom och stroke har man kunnat visa på ett samband med olika indikatorer på fostermiljö. Av den stora mängd studier som utförts kan endast ett fåtal omnämnas här. Till att börja med verifierades sambandet mellan födelsevikt och blodtryck i vuxen ålder, genom en av Uppsalastudierna, ULSAM. Den studien var också först med att rapportera en interaktion som tyder på att kombinationen av att ha en låg vikt vid födseln och att vara lång eller överviktig som vuxen leder till en ökad risk för högt blodtryck bland män (Leon et al., 1996).

Flera studier med avseende på fostermiljöns inflytande på glukosintolerans och diabetes har genomförts på ULSAM materialet. Man visade bl. a. att en svag tillväxt i fosterlivet följt av övervikt i vuxenlivet var en särskilt ogynnsam kombination för

utvecklandet av insulinresistens i vuxen och hög ålder. Resultaten antydde att störningar i ämnesomsättningen, kanske till följd av insulinresistens, skulle kunna utgöra en länk i sambandet mellan fostertillväxt i fosterlivet och blodtryck senare i livet (Lithell et al., 1996; McKeigue et al., 1998).

Studier genomförda på UBCoS-materialet visar också att födelsevikt och tillväxt under fosterlivet är kopplade till dödlighet över hela livsförloppet. Som väntat var en låg födelsevikt en riskfaktor för spädbarns- och barnadödlighet. Män och kvinnor som var små vid födseln (låg födelsevikt för gestationsålder) hade också en ökad risk att dö i hjärtkärlsjukdomar som vuxna (Leon et al., 1998). I och med att samband med födelsevikt hade återfunnits med avseende på såväl blodtryck som hjärtkärlsjukdom, var det av vidare intresse att undersöka huruvida den ökade risken för hjärtkärlöd bland de som var små vid födseln berodde på ett förhöjt blodtryck. En sådan koppling kunde, oväntat nog, inte styrkas i Uppsalakohorten, något som tyder på att andra mediatorer än blodtryck är verksamma i denna process (Koupilova et al., 1999). Oss veterligen finns ännu ingen annan studie som kunnat testa huruvida sambandet mellan svag fostertillväxt och senare hjärtkärlsjukdom medieras via förhöjt blodtryck.

En av de främsta fördelarna med Uppsalastudierna är tillgången till både födelsevikt och gestationstid, vilket gör det möjligt att skilja mellan låga födelsevikter som orsakats av en långsam tillväxt i fosterlivet å ena sidan och för kort gestationstid å andra sidan. De studier som hittills utförts på Uppsalamaterialet pekar genomgående på långsam tillväxt i fosterlivet som den viktigaste av dessa båda faktorer när det gäller utvecklandet av högt blodtryck, diabetes och ischemisk hjärtsjukdom senare i livet (Leon

et al., 1996; Leon et al., 1998).

Tidiga sociala faktorerers betydelse för hälsa och social karriär

Det sätt på vilket den tidiga sociala omgivningen lägger grunden för individens framtida hälsa är en annan angelägen forskningsfråga. Inte bara dennas betydelse för hälsa och överlevnad, utan även för individens sociala karriär är det möjligt att belysa genom Uppsalastudierna, vilket gör dessa till intressanta sociologiska forskningsmaterial också. Barndomsförhållanden präglade av fattigdom, låg socioekonomisk status och familjeproblem har i tidigare studier visat sig vara förknippade med en förhöjd risk för dödlighet senare i livet, inte minst vad gäller hjärtkärlsjukdomar (Nyström Peck och Vågerö, 1989; Lundberg, 1993). Tidigare studier har dock ej kunnat förklara varför detta samband finns. Genom Uppsalastudierna är det möjligt att belysa frågan om framtida hälsa och social karriär med samtidig hänsyn till både fostermiljöfaktorer och tidiga sociala förhållanden.

Tillgången på relativt detaljerad social, ekonomisk och demografisk information, både från födelsen och senare i livet, är därför en av de stora fördelarna med Uppsalamaterialen. I UBCoS finns t. ex. information om föräldrarnas yrke och civilstånd vid tidpunkten för barnets födelse, liksom information om skolbetyg för ett stickprov av individerna. Ett av fynden från studier på UBCoS är att inte bara traditionella sociala indikatorer mätta vid födelsen, såsom föräldrarnas socialklass, har betydelse för senare social karriär och hälsa utan även förhållanden som varierar inom sociala klasser, t. ex. familjemiljön.

Således framkom i en studie av dödligheten under fyra olika stadier av livet (från

barndom till ålderdom) en generell tendens att individer som var födda sent i syskonskaran hade nackdel av detta både med avseende på överlevnad (Modin, 2002a) och social karriär (Modin, 2002b). Likaså fann man att män som var födda utanför äktenskapet visade sig ha en förhöjd risk att dö i ischemisk hjärtsjukdom i mogen och hög ålder (Modin, 2003). Båda dessa upptäckter pekar på vikten av fortsatta studier om den tidiga familjestrukturens betydelse för människors risk att äntra en marginaliserad livsbana, vilken dessutom är förknippad med större hälsorisker.

Tidiga faktorerers betydelse för ojämlikhet i hälsa

En berättigad fråga är vilken betydelse tidiga sociala och biologiska förhållanden har för ojämlikhet under olika delar av livsförloppet. Fostermiljön, oftast mätt genom mått som födelsevikt eller ponderalindex, varierar systematiskt mellan barn som föds in i olika sociala miljöer. Det är fallet också i UBCoS-studien där barn till ej facklärd arbetare var både lättare och mindre knubbiga än barn till jordbrukare eller högre tjänstemän (Vågerö et al., 1999). Barker hävdade i en artikel (1991) att denna typ av skillnad också måste innebära att fostermiljön spelar en avgörande roll för sociala skillnader i dödlighet bland vuxna. Ojämlikheten bestämdes tidigt menade han; skillnader i social miljö mellan mödrar gav upphov till olikartade fostermiljöer och senare inflytanden var i själva verket av underordnad betydelse för framtida hälsa.

På liknade sätt antog Phillips et al. (2001) att skillnader i dödlighet mellan gifta, ogifta och skilda män och kvinnor kunde föras tillbaka på skillnader i fostermiljöer mellan dessa grupper. Det är förvisso riktigt att t.

ex. ogifta män (men ej ogifta kvinnor) i genomsnitt haft lägre födelsevikt än gifta, men utifrån UBCoS kunde man visa att detta förhållande var av ytterst marginell betydelse för civilståndsskillnaderna i total dödlighet, liksom för dödlighet i stroke och hjärtinfarkt (Vågerö och Modin, 2002). De studier som hittills gjorts på Uppsalamaterialen antyder alltså att sociala skillnader i dödlighet bland vuxna män och kvinnor påverkas av fostermiljöfaktorer i någon mån, men inte särskilt mycket.

Här finns dock fortfarande mycket att göra. I synnerhet återstår att utvärdera på vilket sätt den tydliga kontinuiteten i sociala förhållanden över livscykel och mellan generationer bidrar till ojämlikhet i hälsa i varje ny generation. Endast små förändringar äger rum av sambandet mellan födelsevikt och blodtryck/hjärtkärl dödlighet vid kontroll för socioekonomiska faktorer över livscykel. Social kontinuitet utgör alltså inte den bakomliggande förklaringen till fostermiljöns betydelse för senare hjärtkärlhälsa (Koupilova et al., 1997; Leon et al., 1998). Det är ändå viktigt att studera de sociala orsakerna bakom tillväxt i fosterlivet och till skillnader i födelseutfall. Fostermiljön är uppenbarligen kopplad till senare blodtryck inom varje socioekonomisk grupp i samhället. Med tanke på det starka sambandet mellan moderns sociala förhållanden under graviditeten och barnets födelsevikt så blir det ändå angeläget att försöka identifiera vilka sociala förhållanden som är verksamma (kopplade t. ex. till familjemiljön) och att dessutom ge en mer precis skattning av i vilken grad fosterlivsfaktorer bidrar till social variation i hälsa och överlevnad bland vuxna individer.

Både skillnader mellan länder och sociala skillnader inom länder med avseende på födelseutfall pekar på ett betydande utrymme för förbättringar av fostrets livsmiljö och, gi-

vet att det finns en kausal relation, förebyggandet av hjärtkärlsjukdomar. Det kan te sig förvånande att förändringarna i den genomsnittliga födelsevikten i Sverige under de senaste 70 åren understiger det gap som idag återfinns mellan socioekonomiska grupper inom landet (Vågerö et al., 1999).

Interaktion mellan tidiga och sena förhållanden

Mer detaljerad information över livsförloppet ger vid handen att det finns interaktioner mellan indikatorer på riskfaktorer tidigt i livet och riskfaktor som uppkommit senare i livet (Frankel et al., 1996; Eriksson et al., 1999). Studier på ULSAM, UBCoS och på brittiska material har således visat att övervikt i vuxen ålder stärker effekten av fostermiljöfaktorer på blodtryck, insulinresistens och troligen även ischemisk hjärtsjukdom (Fall et al., 1995; Lithell et al., 1996; Davey Smith et al., 1996; Leon et al., 1996). Att vara tillväxthämmad vid födelsen tycks vara ett särskilt allvarligt problem endast om man är fetlagd i vuxen ålder.

Tidiga sociala förhållanden interagerar också med sena sociala förhållanden. Utifrån UBCoS har man visat att det sedan tidigare kända sambandet mellan civilstånd och hjärtkärl dödlighet är beroende av (interagerar med) tidiga familjeförhållanden. Hjärtkärl dödligheten var särskilt hög bland den grupp män som både var födda utanför äktenskapet och förblev ogifta i vuxen ålder; i jämförelse med motsvarande grupp av inomäktenskapligt födda män var deras dödlighetsrisk den dubbla (Modin, 2003).

Fastställandet av riskfaktorer tidigt i livet bör alltså inte avleda från folkhälsoarbete inriktat på traditionella riskfaktorer i vuxenlivet. Det är t.o.m. troligt att en mer riktad tillämpning av interventioner gentemot

individer med en ökad sårbarhet för hjärtsjukdom, erhållen till följd av tidiga livsomständigheter, skulle kunna leda till en ökad nytta av dessa interventioner. En ökad kunskap om vilka tidiga sociala och biologiska förhållanden som leder till ökad sårbarhet för hjärtsjukdomar och andra sjukdomar kan också ge helt nya möjligheter till prevention.

Uppsalastudiernas framtida potential för kardiovaskulär epidemiologi och för studier av hälsoojämlikhet

Beräkningar av hur stor andel av variansen i födelsevikt som förklaras av olika typer av omgivningsmässiga och genetiska faktorer tyder på att omkring 10-15 procent förklaras av fostrets genotyp, ungefär 25 procent av moderns genetiska och andra fixa maternella karakteristika och ytterligare 20 procent av faktorer relaterade till effekter av forstermiljön (Robson, 1978). Det finns också en allmän enighet bland forskare om en genetisk komponent i vissa vuxensjukdomars patogenes, såsom hjärtsjukdomar, hypertoni och diabetes. Det är därför inte otänkbart att det finns en bakomliggande genetisk påverkan som har betydelse för såväl fostertillväxten som hjärtsjukdom och diabetes i vuxenlivet. Ett visst belägg för en sådan effekt har också presenterats i en brittisk studie (Dunger et al., 1998). Uppsalastudien Familj och Hälsa har utformats på ett sätt som möjliggör utforskandet av denna hypotes inom en snar framtid. Analyser av det genetiska material som insamlats inom ramarna för denna studie har redan påbörjats. Förutom att söka efter potentiella genetiska påverkansfaktorer kommer man också, utifrån denna studie, att kunna uppskatta betydelsen av icke-genetiska karakteristika som

är "lästa" i bemärkelsen att de inte förändras från graviditet till graviditet.

Tack vare den höga kvaliteten på svenska registerdata i kombination med forskarlagens stora insats i fråga om såväl manuell datainsamling som datorbaserad spårning av studiesubjekten, innehåller UBCoS databas uppgifter av exceptionellt hög kvalitet som lämpar sig utmärkt för epidemiologisk forskning. Just nu planeras att studera hälsoojämlikhet i de efterkommande generationerna till individerna som ingår i UBCoS.

Trots att antalet undersökningspersoner är betydligt färre i ULSAM och Uppsalastudien Familj och Hälsa, så har dessa material sin största styrka i den detaljkunskap som kan erhållas vid direkt insamling av data via intervjuer och läkarundersökningar av studiesubjekten. Villigheten att delta i dessa båda undersökningar har varit mycket stor och bortfallet är förhållandevis lågt. Medlemmarna i ULSAM inbjuds nu åter till hälsokontroll och fysiologiska och andra undersökningar

Det är därmed möjligt att vi ännu inte sett de viktigaste bidragen från Uppsalastudierna till den internationella forskningen om kardiovaskulär hälsa eller till forskningen om ojämlikhet i hälsa.

Vi vill tacka David Leon och Hans Lithell, två av upphovsmännen bakom Uppsalastudierna, för insiktsfulla kommentarer på tidigare versioner av denna artikel. Uppsalastudierna har stötts ekonomiskt genom stöd till löner eller till uppbyggnad av databasen bland annat av FAS, Vetenskapsrådet och Medical Research Council i Storbritannien.

References:

- Alberman ED. Low birth weight. In: Bracken MB (ed). Perinatal Epidemiology. New York: Oxford University Press, 1984:86-98.
- Berkowitz GS, Papiernik E. Epidemiology of preterm birth. Epidemiologic Reviews 1993;15: 414-443.

- Barker DJP. The foetal and infant origins of inequalities in health in Britain. *Journal of Public Health Medicine* 1991; 13: 64-68.
- Barker DJP, Osmond C. Infant mortality, childhood nutrition, and ischaemic heart disease in England and Wales. *The Lancet*, 1986; i: 1077-81.
- Barker DJP, Osmond C. Inequalities in health in Britain: specific explanation in three Lancashire towns. *British Medical Journal*, 1987; 294: 749-52.
- Barker DJP, Osmond C, Winter PD, Margetts, B. Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. *The Lancet*, 1989; i: 577-80.
- Barker DJP. Mothers, babies, and disease in later life. London: BMJ Publishing Group, 1994.
- Davey Smith G, Frankel S, Sweetnam P, Yarnell J, Elwood P. Birth weight, body mass index in middle age, and incident coronary heart disease. *J Epidemiol Comm Health* 1996;50:592 (abstract).
- Dunger DB, Ong KK, Huxtable SJ, Sherriff A, Woods KA, Ahmed ML, et al. Association of the INS VNTR with size at birth. ALSPAC Study Team. *Avon Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood. Nat Genet* 1998;19:98-100.
- Eriksson, JG, Forsén, T, Tuomilehto, J, Winter, PD, Osmond, C, Barker, DJP (1999). Catch-up growth in childhood and death from coronary heart disease: longitudinal study. *British Medical Journal*, 318, 427-31.
- Fall CH, Osmond C, Barker DJ, Clark PM, Hales CN, Stirling Y, et al., Fetal and infant growth and cardiovascular risk factors in women. *British Medical Journal* 1995; 310:428-432.
- Forsdahl A. Are poor living conditions in childhood and adolescence an important risk factor for arteriosclerotic heart disease? *Br J Prev and Soc Med* 1977;31:91-95.
- Frankel, S, Elwood, P, Sweetnam, P, Yarnell, J, Davey Smith, G (). Birth weight, body mass index in middle age, and incident coronary heart disease. *Lancet*, 1996;348: 1478-80.
- Freinkel N. Banting lecture 1980: Of pregnancy and progeny. *Diabetes* 1980;29:1023-1035.
- Kermack W, McKendrick A, McKinley P. Death rates in great Britain and Sweden. Some general regularities and their significance. *The Lancet* 1934 i; 698-703
- Koupilova I, Leon DA, Vågerö D. Can confounding by socio-demographic and behavioural factors explain the association between size at birth and blood pressure at age 50? *J Epidemiol Comm Health* 1997;51:14-18.
- Koupilova I, Leon DA, McKeigue PM, Lithell HO. Is the effect of low birth weight on cardiovascular mortality mediated through high blood pressure? *J Hypertens* 1999;17:19-25.
- Leon DA, Koupilova I, Lithell HO, Berglund L, Mohsen R, Vågerö D, Lithell UB, McKeigue PM. Failure to realise growth potential in utero and adult obesity in relation to blood pressure in 50 year old Swedish men. *British Medical Journal* 1996;312:401-406.
- Leon DA, Lithell HO, Vågerö D, Koupilova I, Mohsen R, Berglund L, Lithell UB, McKeigue PM. Reduced fetal growth rate and increased risk of death from ischaemic heart disease: cohort study of 15 000 Swedish men and women born 1915-29. *British Medical Journal* 1998;317:241-245.
- Levenson JW, Skerrett PJ, Gaziano JM. Reducing the global burden of cardiovascular disease: the role of risk factors. *Prev Cardiol* 2002;5:188-199.
- Lithell HO, McKeigue PM, Berglund L, Mohsen R, Lithell UB, Leon DA. Relationship of birth weight and ponderal index to non-insulin-dependent diabetes and insulin response to glucose challenge in men aged 50-60 years. *British Medical Journal* 1996;312:406-410.
- Lundberg O. The impact of childhood living conditions on illness and mortality in adulthood. *Social Science & Medicine* 1993; 36:1047- 1052.
- McKeigue PM, Lithell HO, Leon DA. Glucose tolerance and resistance to insulin-stimulated glucose uptake in men aged 70 years in relation to size at birth. *Diabetologia* 1998;41:1133-1138.
- Modin B. Birth order and mortality. A life-long follow-up of 14,200 boys and girls born in early twentieth century Sweden. *Social Science and Medicine* 2002a;54:1051-1064.
- Modin B. Birth order and educational career: A study of school performance and achieved education of children born in early twentieth-century Sweden. *Journal of Family History* 2002b;27(1):25-39.
- Modin B. Born out of wedlock and never married - it breaks a man's heart. Accepted for publication in *Social Science and Medicine* 2003.
- Nyström Peck M, Vågerö D. Adult body height, self-perceived health and mortality in the Swedish population. *J Epidemiol Comm Health* 1989; 43: 380-384.
- Paneth N, Susser M. Early origin of coronary heart disease (the "Barker hypothesis"). Editorial. *BMJ* 1995;310:411-412
- Phillips DIW, Handelsman DJ, Eriksson JG, Forsén T, Osmond C, Barker DJP. Prenatal growth and subsequent marital status: longitudinal study. *BMJ* 2001; 322: 771.
- Robson EB. The genetics of birth weight. In: Falkner F, Tanner JM, eds. *Human Growth. Vol 1: Principles and prenatal growth*. New York: Plenum Press, 1978:285-297.

Vågerö D, Illsley R. Explaining health inequalities: Beyond Black and Barker. *European Sociological Review* 1995; 11:219-241.

Vågerö D, Koupilova I, Leon DA, Lithell UB. Social determinants of birthweight, ponderal index and gestational age in Sweden in the 1920s and the 1980s. *Acta Paediatr.* 1999;88:445-453.

Vågerö D, Modin B. Prenatal growth, subsequent marital status and mortality: longitudinal study. *British Medical Journal* 2002;324:398.

Waller H. Height, weight and mortality. The Nor-

wegian experience. *Acta Medica Scandinavica. Supplementum* 679, 1984.

Whincup P, Cook D, Papacosta O, Walker M. Birth weight and blood pressure: cross sectional and longitudinal relations in childhood. *British Medical Journal* 1995;311:773-776.

Yusuf S, Reddy S, Ounpuu S, Anand S. Global burden of cardiovascular diseases: Part I: General considerations, the epidemiologic transition, risk factors, and impact of urbanisation. *Circulation* 2001;104:2746-2753.

Bild 1:

Sedan slutet på 1800-talet tillhandahåller de väl bevarade arkiven vid Akademiska sjukhuset i Uppsala (i förgrunden) en mängd förlösningsdata med avseende på de födselar som ägt rum där.



Återgives med tillstånd från Davidsson Å. Akademiska Sjukhuset 1867-1967: en bildkrönika. Stockholm: Almqvist & Wiksell, 1967, 92 pp

Tabell: Kort sammanfattning av de tre Uppsalastudierna av tidiga livsfaktorer betydelse för hjärtkärlsjukdom och hälsojämlighet.

Studie	Antal studie-subjekt	Födelseplats och födelseår	Information om tillväxt i fosterlivet och storlek vid födseln (källa)	Information om postnatal tillväxt (källa)	Information om sociala förhållanden vid födseln och senare i livet (källa)	Information om hälsorelaterat beteende (källa)	Studerade hälsoutfall (metod)	Ämnen tillgänglig information	Speciella egenskaper i materialet
Uppsala Birth Cohort Study (UBCoS)	14193	Uppsala 1915-1929	Födelsevikt, födelselängd, huvudomfång, placenta-vikt, gestationsålder m.m. (UAS födelsearkiv)	Längd vid mönstning för två urval om sammanlagt 1798 män (Värmlandsregistret)	Moderns civilstånd och faders yrke (UAS födelsearkiv); Utbildning, yrke, inkomst, civilstånd, boende-förhållanden m.m. (FoB 1960, 1970, 1980, 1990)	-	Orsaksspecifik dödlighet (Dödsorsaksregistret), sjukhusvistelser (Patientregistret), cancerincidens (Cancerregistret)	Betyg i tredje klass för två urval om 2747 individer	Fullständig födelskohort-studie med fullständig sammanlagt och löpande dödlighets-uppföljning
Uppsala Longitudinal Study of Adult Men (ULSAM)	2322	Sverige 1920-1924	Födelsevikt för ett urval om 1335 individer samt födelselängd, huvudomfång, placenta-vikt och gestationsålder för ett urval om 617 individer (UAS och andra sjukhus- och barnmorske-journaler)	Längd, vikt och hudvecksmått (fysisk undersökning)	Moderns civilstånd och faders yrke för ett urval av individer (UAS födelsearkiv) Utbildning, yrke, inkomst, civilstånd, boende-förhållanden m.m. (FoB 1960, 1970, 1980, 1990) Yrkehistoria (frågeformulär)	Rökning, motion, alkoholkonsumtion, matvanor m.m. (frågeformulär)	Orsaksspecifik dödlighet (Dödsorsaksregistret), sjukhusvistelser (Patientregistret), cancerincidens (Cancerregistret) Blodtryck, diabetes, cirkulations-sjukdomar (läkarundersökning och frågeformulär)	DNA för genetisk analys för ett urval	Omfattande longitudinell uppföljnings-studie med uppgifter från läkarundersökningar vid 50,60,70 och 77 års ålder
Uppsalastudien Familj och Hälsa	1200	Uppsala 1987-1995	Födelsevikt, födelselängd, gestationsålder m.m. (Medicinska födelsedata-registret)	Längd, vikt och hudvecksmått (fysisk undersökning) samt serierdata om längd och vikt (skolhalsregister)	Moderns civilstånd, utbildning och yrke (Medicinska födelsedata-registret) Familjety-p, faders utbildning, yrke och boende (frågeformulär)	Motion, matvanor (frågeformulär)	Blodtryck, kortisol metabolism (läkarundersökning)	DNA för genetisk analys för ett urval, omfattande information om föräldrarna, t.ex. blodtryck, kroppsstorlek, DNA och obstetrik historia	Studiedesign baserad på familjer som valts ut på basis av deras barns variation i födelsevikt och gestationsålder

