

# Arbetsmiljöns betydelse för hjärt-kärlsjukdom

## Exponering för kemiska ämnen

En systematisk översikt och utvärdering av medicinska,  
sociala och etiska aspekter

**Rapportserie** Denna rapport hör till serien SBU Utvärderar. En allsidig vetenskaplig utvärdering som innefattar systematisk översikt, ekonomiska/hälsoekonomiska analyser samt genomgång av sociala och etiska aspekter. Ämnessakkunniga deltar i arbetet med stöd av medarbetare på SBU, patienter/brukare. Rapporten granskas av oberoende experter. Graden av vetenskaplig tillförlitlighet i de sammanvägda resultaten bedöms på ett systematiskt sätt och rapportens slutsatser godkänns av SBU:s nämnd.

**ISSN** 1400-1403

**Innehållsdeklaration**

✓ Utvärdering med annat fokus än metod	Konsensusprocess
✓ Systematisk litteratursökning	✓ Framtagen i samarbete med sakkunniga patienter/brukare medverkat
✓ Relevansgranskning	✓ Etiska aspekter
✓ Kvalitetsgranskning	✓ Ekonomiska aspekter
✓ Sammanvägning av resultat	✓ Sociala aspekter
✓ Evidensgradering gjord av SBU	✓ Godkänd av SBU:s prioriterings- och kvalitetsgrupp
Evidensgradering gjord externt	✓ Godkänd av SBU:s nämnd
Baseras på en systematisk litteraturoversikt	

**Nyckelord** Hjärt-kärlsjukdomar, Hjärtinfarkt, Stroke, Högt blodtryck, Hypertoni, Lung-hjärtsjukdom, Arbetsmiljö, Yrkessjukdomar, Yrkesmässig exponering, Kemiska ämnen

**Utgiven** Mars 2017

**Giltighetstid** Resultat som bygger på ett starkt vetenskapligt underlag fortsätter vanligen att gälla under en lång tid framåt. Andra resultat kan ha hunnit bli inaktuella. Det gäller främst områden där det vetenskapliga underlaget är otillräckligt eller begränsat

**Beställ** Denna rapport (nr 261) kan beställas från Strömberg distribution.  
Telefon: 08-779 96 85 • Fax: 08-779 96 10 • E-post: [sbu@strd.se](mailto:sbu@strd.se)

**Produktion** Grafisk produktion av Anna Edling, SBU. Tryckt av Elanders Sverige AB, Mölnlycke, 2017. Omslagsfoto: Shutterstock

**Diarienummer** SBU2017/41

**Citera denna rapport** SBU. Arbetsmiljöns betydelse för hjärt-kärlsjukdom – Exponering för kemiska ämnen. En systematisk översikt och utvärdering av medicinska, sociala och etiska aspekter. Stockholm: Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU); 2017. SBU-rapport nr 261. ISBN 978-91-88437-03-7.

# Innehåll

<b>Sammanfattning och slutsatser</b>	<b>7</b>
<b>1 Inledning</b>	<b>13</b>
Syfte	14
Målgrupper	14
<b>2 Bakgrund</b>	<b>15</b>
Förutsättningar och nulägesbeskrivning	15
Begrepp och definitioner	15
— Hjärt-kärlsjukdom	15
— Begrepp och avgränsningar	16
— Exponering för kemiska ämnen i arbetsmiljön	18
<b>3 Metodbeskrivning</b>	<b>21</b>
Frågor	21
Inklusions- och exklusionskriterier	21
Avgränsning	22
Metoder för att mäta exponering och utfall	23
Metodik för urval och bedömning av studier	24
— Litteratursökning	24
— Gallring av artiklar mot inklusions- och exklusionskriterier	24
— Relevansbedömning av artiklar som uppfyllde kriterierna mot projektets frågeställningar	25
— Kvalitetsgranskning av relevanta artiklar	25
— Tabellering av relevanta data från artiklarna	25
Metoder för sammanvägning av resultat och bedömning av tillförlitlighet	26
Det vetenskapliga underlagets styrka	27
— Slutlig evidensstyrka	28
Slutsatser	29
<b>4 Resultat av granskning av artiklar</b>	<b>31</b>
Evidensgraderade resultat	31
— Hjärtsjukdom	31
— Stroke	33
— Högt blodtryck	33
— Tillstånd under graviditet med förändrat blodtryck	34
Övergripande beskrivning av ingående studier	34
— Flödesschema alla ingående artiklar	34
Resultat av granskning av artiklar	36
— Alkylfenol	36
— Elektrolytisk aluminiumframställning	37
— Arsenik	43
— Asbest	48
— Asfalt	55
— Fenoxisyror och andra bekämpningsmedel	59
— Bly	71

— Dinitrotoluen	82
— Epiklorhydrin	84
— Ftalater	86
— Kadmium	87
— Kemikalier som används vid gummiframställning	88
— Koldisulfid (kolsvavla), CS <sub>2</sub>	89
— Kolmonoxid	95
— Kromat	97
— Kvarts och andra former av kristallin kiseldioxid	98
— Kviksilver	106
— Lösningsmedel	108
— Blandexponering för lösningsmedel, utan specifikation	115
— Matos	118
— Motoravgaser	119
— Nitratestrar såsom nitroglycerin och nitroglykol samt dynamit	123
— Organiskt damm och endotoxin	127
— Ospecifik metallexponering	131
— Partiklar och damm	134
— Tobaksrök på arbetsplatsen	139
— Polycykliska aromatiska kolväten (PAH) och bens(a)pyren	142
— Skärvätskor	147
— Framställning av papper med sulfat- respektive sulfitmetoden	150
— Svaveldioxid	153
— Svetsning och lödning	155
— Syntetiska mineralfibrer (glasull, stenull, glasfibrer)	158
— Ytspänningsnedsättande ämnen (tensider)	160
<b>5 Etiska och sociala aspekter</b>	<b>163</b>
Etiska frågeställningar i arbetslivet	163
— Potentiella konflikter i yrkesroller	163
— Potentiell spänning mellan den enskilde och arbetsgivaren	164
— Sårbarhet	164
— Samhällets ansvar och individens roll	165
— Betydelsen av otillräckligt vetenskapligt underlag	167
<b>6 Diskussion</b>	<b>169</b>
Kvinnors och mäns arbetsmiljö	169
Förklaringsmodeller bakom uppkomst av hjärt-kärlsjukdom	171
Metodfrågor	172
— Resultaten visar inte alla ämnen som har samband med hjärt-kärlsjukdom	173
— Publicering och forskarnas val av studieupplägg	173
— De friska stannar i yrket	174
— Interaktioner	176
— Arbetssätt och vägval inom projektet	178
<b>7 Konsekvenser av rapportens resultat</b>	<b>181</b>
<b>8 Kunskapsluckor och framtida forskningsområden</b>	<b>183</b>
<b>9 Ordförklaringar och förkortningar</b>	<b>187</b>

<b>10 Personer som medverkat till rapporten</b>	<b>191</b>
Projektets experter	191
— Sakkunniga	191
— SBU	192
Externa granskare	192
Bindningar och jäv	192
SBU:s vetenskapliga råd – Brage	192
SBU:s nämnd	193
<b>11 Referenser</b>	<b>195</b>
Studier som ligger till grund för resultat och slutsatser	195
Övriga referenser	204
<b>12 Studier som ligger till grund för resultat och slutsatser</b>	<b>211</b>
<b>Bilaga 1. Inklusions- och exklusionskriterier</b>	<b>213</b>
Population	213
Besvär och sjukdom	213
Faktorer i arbetslivet	215
Förväxlingsfaktorer (confounders) som ska beaktas	216
Utfallsmått	216
Studiedesign	217
Publikationstyp, språk och publiceringsår	218



# Sammanfattning och slutsatser

SBU har systematiskt granskat och sammanställt epidemiologisk forskning om samband mellan exponering för kemiska ämnen i arbetsmiljön och *hjärtsjukdom, lung-hjärtsjukdom, stroke* och *högt blodtryck*.

- **Hjärtsjukdom:** Det finns påvisade samband med exponering för *kvarstdamm, motoravgaser* och *svetsning i arbetsmiljön*, vilket är vanligt i Sverige idag. Samband har också påvisats när det gäller *arsenik, bens(a)pyren, bly, dynamit, koldisulfid, kolmonoxid, skärvätskor*, samt *tobaksrök* i arbetsmiljön. Detsamma gäller arbete med *elektrolytisk aluminiumframställning* och *framställning av papper med sulfatmetoden*. Samband har också konstaterats för ämnen som idag inte är tillåtna i svensk arbetsmiljö, som *fenoxisyror med TCDD* och nyanvändning av *asbest*.
- **Lung-hjärtsjukdom (cor pulmonale):** Det finns påvisade samband med exponering för *kvarstdamm* och *asbest* i arbetsmiljön.
- **Stroke:** Det finns påvisade samband med exponering för *bly, koldisulfid* och *fenoxisyror med TCDD* i arbetsmiljön, liksom för arbete med *elektrolytisk aluminiumframställning*.
- **Högt blodtryck:** Det finns påvisade samband med exponering för *asbest* och *bly* i arbetsmiljön.
- Det saknas underlag för att bedöma om sårbarheten för hjärt-kärlsjukdom skiljer sig mellan kvinnor och män som har samma exponering för kemiska ämnen i arbetsmiljön.

## Bakgrund och syfte

SBU har sedan år 2011 regeringens uppdrag att sammanställa kunskap om arbetsmiljöns betydelse för uppkomst av sjukdom och att särskilt beakta kvinnors arbetsmiljöer. Syftet med detta projekt har varit att systematiskt granska den vetenskapliga litteraturen om arbetsmiljöns betydelse för hjärt-kärlsjukdom. Denna rapport kompletterar SBU:s tidigare rapport ”Arbetsmiljöns betydelse för hjärt-kärlsjukdom”.

Vi använder *hjärt-kärlsjukdom* som ett övergripande begrepp. Övriga begrepp har konstruerats med utgångspunkt i forskarnas val av utfallsmått, för att ge översikt.

*Hjärtsjukdom*: I Sverige konstateras varje år cirka 30 000 hjärtinfarkter. Till detta kommer ett okänt antal hjärtinfarkter som inträffar utan att personer söker vård. Risken att insjukna i hjärtinfarkt ökar med stigande ålder.

*Lung-hjärtsjukdom* (*cor pulmonale*) är en förändring i struktur och funktion i den högra hjärtkammaren, som orsakas av sjukdom som primärt finns i andningsorganen. En viktig mekanism bakom detta tros vara en belastning på hjärtats högra kammare som orsakas av ett förhöjt tryck i lungkretsloppet.

*Stroke*: I Sverige drabbas mer än 25 000 personer av stroke varje år. Akut stroke är den kroppsliga sjukdom som står för flest vård dagar på sjukhus.

*Högt blodtryck*: Ungefär en tredjedel av Europas vuxna befolkning har högt blodtryck. Andelen individer med högt blodtryck ökar med stigande ålder.

## Metod

Den systematiska översikten bygger på en litteratursökning i två internationella databaser som innehåller originalartiklar inom bland annat medicin och arbetsmiljö. Den sista sökningen av hela materialet gjordes i januari år 2017.

Den systematiska översikten har genomförts i enlighet med SBU:s metodik. SBU använder det internationellt utarbetade systemet GRADE för att beskriva evidensen för resultatet. För att inkluderas i denna rapport skulle studierna vara inriktade på exponering för kemiska ämnen i arbetsmiljön. Studien skulle vara publicerad i en sakkunniggranskad tidskrift mellan åren 1970 och 2016. Den skulle gälla personer i arbete med relevans för svenska förhållanden. Vidare krävdes att kohortstudie hade minst 50 personer i den exponerade gruppen, medan minst 50 fall krävdes i fall-kontrollstudier. Ingen begränsning sattes för dos (till exempel tröskelvärde för lägsta exponering) eller andra aspekter av exponering såsom tidslängd eller frekvens.



För många kemiska ämnen finns även studier av exponering utanför arbetet; dessa ingår inte i detta projekt. Därtill finns kunskap från experimentella studier och fallbeskrivningar som inte heller har tagits med.

### Närmare analys av exponeringsnivåer har inte utförts

I denna rapport ger vi inte besked om vid vilken nivå en viss exponering blir skadlig. Till exempel har vi inte på basis av det material vi har att tillgå kunnat göra någon närmare precisering av exponeringsnivåer. Ställningstagande till vid vilken nivå en ökad risk uppträder grundas i allmänhet på det totala kunskapsläget, det vill säga förutom epidemiologi även human- och djurexperimentella studier samt erfarenheter från allmän miljö och mekanistiska studier.

## Resultat

Vi gick igenom mer än 8 000 artikelsammanfattningar. Relevans- och kvalitetsgranskningen identifierade ett antal artiklar som uppfyllde våra kriterier. Antalet artiklar per exponering och tillstånd varierade. Sammanlagt har vi resultat avseende ett fyrtiotal exponeringar, uppdelat för flera olika hjärt-kärltillstånd. Flest artiklar inkluderades för blyexponering och högt blodtryck (11 artiklar), följt av exponering för koldisulfid och hjärtsjukdom (10 artiklar). Totalt för samtliga exponeringar och tillstånd inkluderades 164 artiklar. Flera av dessa hade studerat mer än en exponering, och ibland även mer än ett tillstånd.

I denna systematiska översikt har vi valt att använda begreppet hjärt-kärlsjukdom som ett övergripande begrepp. Av de artiklar som ligger till grund för resultat och slutsatser, var de flesta inriktade på hjärtsjukdom. I stort sett alla dessa gällde ischemisk hjärtsjukdom, som hjärtinfarkt. Ett fåtal studier gällde lung-hjärtsjukdom (cor pulmonale). Endast enstaka studier avsåg andra typer av hjärtsjukdom, som störningar i hjärtats rytm. Dessutom ingick studier av stroke och högt blodtryck. Endast enstaka studier belyste blodtrycksförändringar under graviditet.

För vissa typer av kemisk exponering i arbetsmiljön saknas relevant forskning som motsvarar våra kriterier. Ibland saknas forskning helt, i andra fall har studierna metodologiska begränsningar. Ibland finns alltför få studier för att slutsatser ska kunna dras.

**Figur 1**  
Kort översikt av resultaten.

Kemiska ämnen i arbetsmiljön	Hjärt-kärlsjukdom			
	Hjärtsjukdom	Lung-hjärtsjukdom	Stroke	Högt blodtryck
Arsenik				
Asbest				
Bens(a)pyren				
Bly				
Elektrolytisk aluminiumframställning				
Fenoxysyror med TCDD				
Framställning av papper med sulfatmetoden				
Koldisulfid				
Kolmonoxid				
Kvarts och andra former av kristallin kiseldioxid				
Motoravgaser				
Nitroglycerin/dynamit				
Skärvätskor				
Svetsning				
Tobaksrök på arbetsplatsen				
Flera kemiska exponeringar*	*	*	*	*

\* Vi har bearbetat data avseende ett stort antal ytterligare ämnen, där det vetenskapliga underlaget visade sig vara otillräckligt för att avgöra om det finns ett samband med hjärt-kärlsjukdom. Ett exempel är exponering för kvicksilver, där underlaget var otillräckligt för hjärt-sjukdom, stroke och högt blodtryck (en fullständig sammanställning finns i rapporten).

= Indikerar ett samband mellan exponering för ämnet och tillståndet.

= Indikerar att det inte går att avgöra om det finns något samband eller inte. Notera att otillräckligt vetenskapligt underlag inte behöver innebära att ämnet är riskfritt, utan endast att kunskap saknas.

= Indikerar att det inte fanns någon studie som motsvarade inklusionskriterierna för denna kunskaps-sammanställning. För "tillstånd med blodtrycksförändringar under graviditet" gick det inte att avgöra om det fanns något samband med exponering för kemiska ämnen i arbetsmiljön.

## Avgränsningar

SBU:s expertgrupp har kritiskt granskat en stor mängd artiklar och identifierat metodologiska utmaningar och källor till feltolkning. En avgränsning har varit att inte undersöka hur sådant som sker utanför arbetstid påverkar hjärt-kärlsjukdom, vilket gör att vi inte kan uttala oss om exponering för kemiska ämnen i den allmänna miljön eller i hemmiljön.

Det är viktigt att poängtera att rapportens resultat gäller grupper och inte enskilda individer. Sannolikheten att drabbas av hjärt-kärlsjukdom kan variera mellan individer som arbetar i samma miljö. Samband på gruppnivå kan ge viktiga ledtrådar, men aldrig ersätta en individuell bedömning.

## Resultaten visar inte alla kemiska ämnen som har samband med hjärt-kärlsjukdom

Resultaten gäller ett begränsat antal ämnen, sådana som forskarsamhället har valt att undersöka i epidemiologiska studier av exponering på arbetsplatsen i relation till hjärt-kärlsjukdom. Det är viktigt att poängtera att det kan finnas fler ämnen som har ett dokumenterat samband med sådan sjukdom.

Vissa ämnen har tagits bort från arbetsmiljön, eftersom det har blivit känt att de är hälsovådliga. Därmed saknas forskning om denna typ av ämnen under den tidsperiod som vi har undersökt.

I litteratursökningen har vi valt utfallsmått som är direkt kopplade till hjärt-kärlsjukdom och inte ”dödlighet oavsett orsak”. Det innebär att vi oftast inte har fått med studier där information om död i hjärt-kärlsjukdom endast förekommer i artikeltexten, men saknas i titel eller sammanfattning.

## Kunskapsluckor

Vi ser att kvinnors exponering för kemikalier är mindre välstuderad än mäns. Yrken där många kvinnor exponeras för kemikalier har traditionellt inte varit i fokus för denna typ av forskning. Även om vissa yrkesgrupper har studerats mycket, har forskarna inte alltid analyserat resultaten uppdelat på kön eller inkluderat tillräckligt många kvinnor. Därför behövs mer forskning om kvinnor som exponeras för kemikalier i sin arbetsmiljö.

Exponering för flera kemikalier samtidigt förekommer ofta i arbetslivet. Många gånger beskrivs endast sambandet med exponering för ett av ämnena. Dessutom har eventuell interaktion med psykosocial exponering sällan beaktats, liksom interaktion med genetiska faktorer.

Det saknas kunskap om sårbarhet för hjärt-kärlsjukdom vid kemisk exponering för yrkesarbetande människor i högre ålder. Det är även viktigt att undersöka om nya populationer i Sverige kan ha varit utsatta för annorlunda – och omfattande – kemisk exponering.

Det finns ett behov av forskning om samband mellan dos och respons, både vad gäller intensitet i exponering och total exponering över lång tid.

Avslutningsvis behövs forskning om risken för underskattning av samband, som kan bero på att personer som blir sjuka successivt slutar arbeta så att främst arbetstagare som är ovanligt friska förblir anställda.

## Etiska och sociala aspekter

Vi har visat att det finns vissa samband mellan exponering för kemiska ämnen i arbetet och hjärt-kärlsjukdom. Rapporten kan därför i förlängningen användas som ett underlag för att vidta förebyggande åtgärder. Beslut om vilka insatser som är rimliga och vad de får kosta är ett etiskt dilemma eftersom det kan uppstå en intressekonflikt mellan värdet av att skydda den enskilda personen och ekonomisk vinst.

Otillräckligt vetenskapligt underlag innebär inte detsamma som avsaknad av risk. Det är en etisk fråga hur man ska besluta om ersättning till individer med hjärt-kärlsjukdom när det saknas vetenskapligt säkerställd kunskap. I denna fråga kan SBU inte ge någon vägledning. Istället måste man ta in ytterligare information och vara särskilt noga i ärenden som rör enskilda personer.

# 1 Inledning

I projektet har vi gjort en systematisk och kritisk granskning av forskningen för att undersöka samband mellan exponering för kemiska ämnen i arbetsmiljön och hjärt-kärlsjukdom; granskningen ledde fram till att vi identifierade 164 kohort- och fall-kontrollstudier [1–164] som ligger till grund för resultat och slutsatser. Detta är ett komplement till en tidigare SBU-rapport som undersökte samband mellan exponering för övrig arbetsmiljörelaterad exponering och hjärt-kärlsjukdom [165]. Rapporten riktar sig till beslutsfattare, myndigheter och andra aktörer som är engagerade i frågor som rör arbetsmiljö och hjärt-kärlsjukdom.

Sjukdomar i hjärta och kärl, såsom hjärtinfarkt och stroke, är allvarliga. Dessa sjukdomar kan medföra stora förändringar i livet och dödligheten är hög. Hjärt-kärlsjukdom är den vanligaste dödsorsaken i Sverige [166]. Den här rapporten har ett arbetsmiljöperspektiv och är inriktad på hjärt-kärlsjukdom hos personer i arbete. Det är viktigt att öka kunskapen om hur arbetsmiljön kan bidra till sådana tillstånd, eftersom de medför lidande och funktionsnedsättning samt ökar risken för sjukskrivning, produktionsbortfall och kvalitetsförsämring i arbetet.

## Syfte

Syftet med detta projekt har varit att göra en systematisk och kritisk granskning av vetenskapliga studier inriktade på samband mellan exponering för kemiska ämnen i arbetsmiljön och hjärt-kärlsjukdom. Ambitionen har även varit att undersöka om det finns någon aspekt av exponering för kemiska ämnen i arbetsmiljön som har särskild betydelse för sådan sjukdom hos kvinnor respektive män.

## Målgrupper

SBU har från år 2011 i uppdrag av regeringen att sammanställa kunskap om arbetsmiljöns betydelse för uppkomst av sjukdom och därvid särskilt beakta kvinnors arbetsmiljöer. Resultaten är av intresse framför allt för Social- och Arbetsmarknadsdepartementen, men till viss del även Utbildnings- och Näringsdepartementen.

Det finns många som kan använda rapportens resultat:

- de som möter personer med en sjukdom som potentiellt har en koppling till arbetet, såsom personal i företagshälsovården och primärvården
- arbetsgivare och arbetstagare, både direkt och via representerande organisationer såsom arbetsgivarföreningar och fackföreningar
- myndigheter som bedriver verksamhet inom arbetsmiljö- eller arbetsskadeområdet, såsom Försäkringskassan, Arbetsmiljöverket och Inspektionen för socialförsäkringen
- forskare och lärare vid universitet, högskolor och landsting
- forskningsfinansiärer i form av såväl statligt finansierade forskningsråd som privata eller stiftelsedrivna finansiärer
- försäkringsbolag och andra aktörer som arbetar med försäkringsrelaterade frågor
- förvaltningsdomstolar och andra med juridiskt intresse av frågan.

# 2 Bakgrund

## Förutsättningar och nulägesbeskrivning

En rättssäker arbetsskadeförsäkring kräver bland annat kunskap om samband mellan arbetsmiljö och skador. SBU har sedan år 2011 i uppdrag av regeringen att sammanställa kunskap om arbetsmiljöns betydelse för uppkomst av sjukdom och därvid särskilt beakta kvinnors arbetsmiljöer.

## Begrepp och definitioner

I avsnittet presenteras de viktigaste begreppen. Förklaring av enskilda termer finns i Kapitel 9 ”Ordförklaringar och förkortningar”.

### **Hjärt-kärlsjukdom**

Socialstyrelsen svarar för Sveriges officiella statistik om dödsorsaker. Den vanligaste dödsorsaken i Sverige är hjärt-kärlsjukdomar [166]. De vanligaste hjärt-kärlsjukdomarna är hjärtinfarkt, stroke och högt blodtryck. En beskrivning av bland annat förekomst och kostnader för dessa tillstånd finns i SBU:s tidigare rapport om arbetsmiljö och hjärt-kärlsjukdom [165].

## Begrepp och avgränsningar

I denna systematiska översikt har vi valt att använda *hjärt-kärlsjukdom* som ett övergripande begrepp. Vi har dessutom använt de mer detaljerade begreppen *hjärtsjukdom*, *lung-hjärtsjukdom (cor pulmonale)*, *stroke* och *högt blodtryck*.

Vi har valt begreppen med utgångspunkt i forskarnas val av utfallsmått. Begreppen är valda för att ge en logisk och översiktlig analys och presentation av de ingående artiklarnas data och resultat. De av oss valda begreppen används genomgående i hela rapporten som klassificering av utfallsmåtten. Vi har alltså valt att arbeta med ett övergripande och tre mer detaljerade utfallsmått. Syftet med begreppen är presentationstekniskt. Vi är väl medvetna om att det finns andra sätt att dela in och beskriva hjärt-kärlsjukdom (se texten nedan). Avslutningsvis vill vi tydliggöra att man i en artikel kan ha rapporterat flera utfallsmått på samma studiepopulation, till exempel både högt blodtryck och stroke. En och samma deltagare i studien kan också ha haft både högt blodtryck och stroke.

Under projektets gång har vi valt att fokusera på utfallsmåtten hjärtsjukdom, lung-hjärtsjukdom (cor pulmonale) stroke och högt blodtryck. Det innebär att vi inte har gjort någon sammanställning som rör sjukdomar i vener och artärer (förutom sådant som rör hjärtats och hjärnans artärer och som då sorterats in under respektive sjukdom).

## Beskrivning av hjärt-kärlsjukdom

### Hjärtsjukdom

Med *ischemisk hjärtsjukdom* avses sjukdomstillstånd med otillräcklig blod- och syretillförsel till hjärtmuskeln. Orsaken är i de flesta fall förträngningar i kranskärlen, det vill säga i de blodkärl som förser hjärtmuskeln med blod. Förträngningarna beror på inlagringar i kärlen, något som brukar kallas ateroskleros (på svenska ofta kallat "åderförfettning" eller "åderförkalkning"). Vid ischemisk hjärtsjukdom kan det också förekomma spasm (kramper) i kranskärlen. Vid syrebrist i hjärtmuskeln uppträder symtom på *kärlkramp*, också benämnt *angina pectoris*. Om syretillförseln till hjärtmuskeln försämras akut och kvarstår under en längre tid kan en permanent hjärtmuskelskada uppstå, det vill säga en *akut hjärtinfarkt* inträffar.

Ischemisk hjärtsjukdom kan delas in i stabil och instabil sjukdom, beroende på underliggande sjukdomsmekanism och symtom. Vid *kärlkramp (stabil angina pectoris)* uppstår typiska symtom i form av smärta eller obehag centralt i bröstet. Symtomen utlöses av fysisk ansträngning eller emotionell belastning. Typiskt är även att symtomen lindras då personen vilar eller tar kärlvidgande läkemedel.

Vid *instabil sjukdom* föreligger en akut process i något av kranskärlen, vilket leder till att blodtillförseln till hjärtmuskeln allvarligt hotas. Den underliggande mekanismen brukar vara en inflammation i ett kärlområde som är förändrat till följd av ateroskleros. Detta kan medföra bristningar i den inre kärlväggen, så kallad plackruptur, med risk för blodproppsbildning och spasm i kärlområdet. Sjukdomsbilden präglas då av mer akut bröstsmärta och stor risk för utveckling



av hjärtinfarkt. Kliniskt används numera också begreppet *akut koronart syndrom*, vilket omfattar instabil angina pectoris, akut hjärtinfarkt och plötslig hjärtdöd.

*Arytmier* är en grupp hjärtsjukdomar som innebär rubbningar av hjärtats normala rytm. Det finns många olika slags arytmier, allt från godartade extraslag till livshotande kammarflimmer. Den vanligaste typen av arytmia är förmaksflimmer där hjärtat slår oregelbundet och ofta även snabbare, vilket har till följd att det inte kan pumpa runt blodet i kroppen så effektivt som det brukar göra.

*Hjärtinfarkt* är en skada i hjärtmuskeln. En sådan skada uppstår när förbrukningen av syre överstiger tillgången av syre från kranskärlen (de artärer som försör hjärtmuskeln med syresatt blod). Det räcker inte med en kortvarig period av syrebrist; bristen måste pågå i några minuter för att det ska kunna bli en hjärtinfarkt. Mer kortvarig syrebrist kan leda till smärtor i bröstet (angina pectoris) som är av övergående karaktär. När sådana smärtor blir allt frekventare och mer intensiva kan det vara en förvarning om att en hjärtinfarkt är på väg att uppstå.

*Lung-hjärtsjukdom* (cor pulmonale) är en förändring i struktur och funktion i den högra hjärtkammaren, som orsakas av sjukdom som primärt finns i andningsorganen. En viktig mekanism bakom hjärtpåverkan tros vara en belastning på hjärtats högra kammare som orsakas av ett förhöjt tryck i lungkretsloppet på grund av syrebrist, lågt pH, ökad koldioxidhalt i blodet, distorsion av blodkärlen i lungan på grund av förändringar i lungvävnaden och ökat hjärtarbete på grund av ökad blodbildning till följd av syrebristen. Den vanligaste orsaken till lung-hjärtsjukdom är kronisk obstruktiv lungsjukdom i olika former [167]. Sjukdom i lungvävnaden, till exempel lungfibros, är en mer sällsynt orsak, men för den som har en sådan sjukdom med ett rubbat gasutbyte är risken påtaglig. Bland män i Kanada var det omkring 15 gånger vanligare att sjukhusvårdas för lung-hjärtsjukdom för den som hade pneumokonios (lungfibros orsakad av koldamm, asbest eller kvartsdamm) än för den som inte hade en sådan diagnos [168].

## Stroke

Sjukdomar i hjärnans kärl (cerebrovaskulära sjukdomar) är idag den näst vanligaste dödsorsaken. Det är dessutom den vanligaste orsaken till förvärvat funktionshinder bland vuxna.

*Stroke* är ett samlingsnamn för tillstånd där en akut störning av blodflödet i en hjärnartär leder till skada på vävnaderna i hjärnan. Alla varianter av stroke har inkluderats i denna systematiska översikt. *Hjärninfarkt*, eller ischemisk stroke, orsakas av att ett blodkärl täpps till, oftast till följd av en blodpropp. Vid intracerebral blödning orsakas skadan av att ett blodkärl brister och läcker ut blod i den omkringliggande vävnaden. *Subarachnoidalblödning* innebär att en större hjärnartär brister och orsakar en blödning mellan hjärnhinnorna på hjärnans yta. De flesta stroke är hjärninfarkter (85 %), följt av intracerebrala blödningar (10 %) och subarachnoidalblödningar (5 %).

Symtomen vid hjärninfarkt och intracerebral blödning är likartade. Vanliga symtom i akutskedet är plötslig halvsidig förlamning, talsvårigheter och störningar i syn, känsel och perception. Symtomen kan dock variera mycket,

både vad gäller kombination av symtom och deras svårighetsgrad. Den akuta dödligheten i stroke har sjunkit i alla åldersgrupper under de senaste decennierna och är idag cirka 20 procent. Dödligheten är starkt åldersberoende och betydligt lägre i yngre åldersgrupper. Bland de överlevande rapporterar ungefär hälften kvarstående funktionsnedsättning som utgör hinder i vardagslivet ett år efter insjuknandet. Kognitiva och emotionella konsekvenser av sjukdomen har stor betydelse för funktion, aktivitet och livskvalitet för såväl de strokedrabbade som för deras familjer.

Symtomen vid subarachnoidalblödning skiljer sig från hjärninfarkt och intracerebral blödning. De akuta symtomen domineras av plötslig huvudvärk och medvetlöshet. Prognosen är också sämre, med 30–50 procent avlidna inom en månad.

### Högt blodtryck

Blodflödet kan regleras på flera olika sätt. Ett sätt är att hjärtat slår snabbare och därigenom pumpar fram en större mängd blod. Ett annat är att vissa blodkärl kan vidgas och tillåta ett större genomflöde av blod. Slutligen kan en kombination av dessa mekanismer göra att trycket i cirkulationssystemet ökar, så att genomflödet blir snabbare. En nackdel med att öka blodtrycket alltför mycket är att detta kan medföra skador på blodkärlen på både kort och lång sikt. Regleringen av blodcirkulationen består därför av flera olika integrerade fysiologiska system.

Högt blodtryck under lång tid kan bero på ökade krav på anpassning till omgivningen ur fysiskt eller psykologiskt hänseende. Det kan också bero på att de mekanismer som normalt reglerar blodtrycket skadats av andra sjukdomsförlopp eller av intag av substanser som fått dem ur balans.

### Högt blodtryck under graviditet

Högt blodtryck är ett hälsoproblem som kan uppstå under graviditeten [169]. Tillståndet ses oftare vid en första graviditet, vid förekomst av diabetes mellitus, njursjukdom och då liknande tillstånd tidigare har förekommit i familjen. Det höga blodtrycket kan leda till att barnet inte utvecklas normalt och föds för tidigt.

De bakomliggande mekanismerna är oklara. Tillståndet och dess förlopp skiljer sig i flera avseenden från högt blodtryck hos personer som inte är gravida. Höga nivåer av stresshormonerna adrenalin och noradrenalin [166,171] har konstaterats hos gravida kvinnor med högt blodtryck, vilket kan vara en möjlig förklaring.

## Exponering för kemiska ämnen i arbetsmiljön

Kemiska ämnen i arbetslivet förekommer som gaser, aerosoler eller vätskor. Vid inandning kan gaser och aerosoler absorberas via luftvägarna och en del vätskor kan tas upp via huden. Gaser kan nå alveolerna och sedan tas upp i blodet på samma sätt som syre i luften. Aerosoler är små partiklar som är finfördelade i luften. Partiklarna kan vara fasta eller flytande. Fasta partiklar kallas ofta damm. Vid inandning når partiklarna olika långt i luftvägarna beroende på deras

storlek. Med inhalerbar fraktion menas de partiklar som kommer in genom näsa och mun. Partiklar som är mindre än 5 µm (tusendels mm) når de finaste luftvägarna och alveolerna. Partiklar som bildas vid stark upphettning och förbränning är ofta mycket små, mindre än 1 µm. Exempel på sådana partiklar är svetsrök och dieselavgaser. Vid mekanisk bearbetning, till exempel slipning, blir partiklarna något större och kommer att fastna lite högre upp i luftvägsträdet.

Världshälsoorganisationen har uppskattat att sju miljoner dödsfall årligen orsakas av luftföroreningar i hemmet och omgivningen. Av dessa utgörs majoriteten av ischemisk hjärtsjukdom och stroke (36 respektive 33 %) [172]. Den vanligaste mekanistiska förklaringen till detta samband är att partiklar som inandas och når långt ut i lungorna skapar en inflammation. Detta inflammatoriska svar påverkar flera processer som kan leda till hjärt-kärlsjukdom som till exempel en ökad blodkoagulation och påverkan på blodkärlens väggar [173,174].

Kemiska ämnen kan delas upp i kategorier på många olika sätt. En kategorisering, som används inom EU, är den så kallade CLP-förordningen. Den används för klassificering och märkning av kemiska ämnen och blandningar som släpps ut på marknaden inom EU. Ett annat system är den så kallade reach-förordningen som handlar om registrering, utvärdering, tillstånd och begränsningar av kemiska ämnen. Reach innehåller också krav på användare av kemikalier, vilket inte förekommer i tidigare lagstiftning. Vi har valt att inte använda något av dessa klassifikationssystem, eftersom forskningens utgångspunkter är nnorlunda.

Allt i vår omgivning består av atomer och molekyler. Det betyder att alla gaser, aerosoler och vätskor utgörs av enkla eller mer komplexa kemiska föreningar. Det är inte ovanligt att människor i arbetslivet är exponerade för blandningar av olika kemiska föreningar. Dessa föreningar delar man ofta in i oorganiska och organiska kemiska ämnen.

## Oorganiska föreningar

Fasta *oorganiska föreningar* som förekommer i naturen brukar kallas mineral och dessa karakteriseras av sin *kemiska sammansättning* och *kristallstruktur*. Med dessa villkor uppfyllda finns en serie fysiska egenskaper som kan användas för att identifiera ett specifikt mineral. Ett eller flera mineral bildar tillsammans en bergart. När ett mineral, ur ekonomisk synvinkel, är brytvärdt för framställning av metall, kallas det för malm. Ett av de vanligaste mineralen är kvarts som består av syre och kisel (som är kristallin kiseldioxid). Exponering för kvarts är vanligt förekommande vid gruv-, sten- och stålindustrin, glas- och slipvarutillverkning, porslins- och keramikarbete och byggnadsarbete. Omkring 85 000 personer är yrkesexponerade i vårt land [175]. Inandning av kvarts kan orsaka silikos (ofta kallad stendammlunga), som är en fibrotisk lungsjukdom som ger minskade lungvolym och försämrat gasutbyte. Inandning av kvarts innebär också en ökad risk för kronisk obstruktiv lungsjukdom, njursjukdom, samt för autoimmun sjukdom (reumatoid artrit och SLE) [175].

Asbest är ett mineral som tidigare importerats till Sverige men förbjöds i början av 1980-talet. Asbest är eldbeständigt, isolerande, och kan användas som armering i cement, vilket har gjort att det har använts främst i byggindustrin och i

byggnadsmaterial (95 % av användningen), men även till exempel som isolering på båtar, samt i bromsband. Vid bearbetning och rivning av asbestinnehållande material frigörs asbestfibrer. Inandning av asbest kan liksom kvarts orsaka en fibrotisk lungsjukdom (asbestos). Exponeringen kan också orsaka förtjockning av lungsäcksbladen, som vanligen är välvgränsade (så kallade pleurplack) och inte ger några symtom. I vissa fall kan de dock omsluta lungan och ge en betydande funktionspåverkan, särskilt om de är dubbelsidiga. Huvudorsaken till att asbest förbjöds var dock att exponeringen ökar risken för tumörer, dels lungcancer och dels mesoteliom som är en elakartad tumör som utgår från lungsäcksbladen eller bukhinnan [176].

Vid framställning och bearbetning av metaller bildas ofta partiklar som kan inhaleras. Svetsrök innehåller oftast järn men kan innehålla flera andra metaller, till exempel aluminium, mangan och bly. Antalet svetsare brukar uppskattas till omkring 20 000 i vårt land, men det är betydligt fler som svetsar i sitt arbete utan att kalla sig svetsare. Exempel på andra yrkesmässiga metallexponeringar som är medicinskt betydelsefulla är arsenik och kadmium.

Skärvätskor används inom verkstadsindustrin vid bearbetning av metaller som till exempel slipning, svarvning, borrar och fräsning.

### **Organiska föreningar**

Organiskt damm härstammar från levande organismer, antingen växter eller djur. Organiskt damm förekommer vid spannmålsproduktion och djurskötsel och vid tillverkning och bearbetning av papper, trä och textilier. Ibland kan dessa partiklar vara förorenade med bakterier och mögel. Inandning av organiskt damm kan orsaka flera olika typer av lung- och luftvägssjukdom, allergisk alveolit, som i kronisk form kan ge en lungfibros, kronisk obstruktiv lungsjukdom, samt astma [177].

Cigarettrök har uppskattats bestå av mer än 4 000 kemiska ämnen. Nästan alla dessa substanser är organiska kemiska föreningar [178]. Sidoröken kan innehålla en högre andel av vissa kemikalier i förhållande till huvudröken som inhaleras. Dessa ämnen kan vara aminofenoler, bens(a)pyren och formaldehyd [179].

### **Några specifika kemiska föreningar**

*Kolmonoxid* är en färglös och luktlös gas som alstras bland annat vid ofullständig förbränning. Vid inandning binds denna gas till hemoglobin istället för syre (eftersom det har mycket större bindningsförmåga) och försvårar på detta sätt hemoglobinet syretransporterande förmåga.

*Kolsvavla* eller *koldisulfid* används vid tillverkning av viskos rayon i textilindustrin, men kan också bildas vid till exempel vulkning av gummi.

*Nitrerade sprängämnen.* Nitroglycerin syntetiserades redan år 1847. Alfred Nobel tillsatte kiselgur för att skapa ett stabilt sprängmedel. Nitroglycerin och flera andra nitroföreningar absorberas via huden.

# 3 Metodbeskrivning

## Frågor

Projektet har arbetat med två övergripande frågor:

- Vilken betydelse har exponering för kemiska ämnen i arbetsmiljön för uppkomst och vidmakthållande av hjärt-kärlsjukdom?
- Finns det någon aspekt av exponering för kemiska ämnen i arbetsmiljön som har särskild betydelse för uppkomst och vidmakthållande av hjärt-kärlsjukdom hos kvinnor, respektive män?

## Inklusions- och exklusionskriterier

Projektet har haft en rad inklusions- och exklusionskriterier, bland annat avseende population, hjärt-kärlsjukdom samt exponering för kemiska ämnen i arbetsmiljön (se detaljerad beskrivning i Bilaga 1).

För att en artikel skulle inkluderas krävdes att:

- Studien undersökte exponering för kemiska ämnen i arbetsmiljön samt deras betydelse för hjärt-kärlsjukdom.
- Studien var inriktad på personer i arbete där frågeställningen var relevant för svenska förhållanden. Studier av arbetsmiljöer i hela världen inkluderades.
- Studien hade kohort- eller fall–kontrolldesign eller var en kontrollerad, randomiserad studie.
- Kohortstudier inkluderade minst 500 personer och hade minst 50 personer i den exponerade gruppen; fall–kontrollstudier minst 50 fall.
- Artikelns publicering skedde mellan åren 1970 och 2016 i en sakkunniggranskad tidskrift och skriven på svenska, norska, danska eller engelska.

Ingen begränsning sattes för dos (t.ex. tröskelvärde för minsta exponering), eller andra aspekter av exponering såsom tidslängd eller frekvens.

## Avgränsning

Hälsoekonomiska frågeställningar har inte inkluderats i arbetet. Ett skäl är att projektet har fokuserat på eventuella samband mellan arbetsmiljö och hjärt-kärlsjukdom, det vill säga inte på prevention. En konsekvens av avgränsningen är att vi inte har någon möjlighet att uttala oss om vilka framtida åtgärder som skulle vara mest kostnadseffektiva för att minska hjärt-kärlsjukdom hos den arbetande befolkningen.

För många kemiska ämnen finns även studier av exponering utanför arbetet; dessa ingår inte i detta projekt. I diskussionen av ämnena gör vi dock ibland jämförelser med studier från exponering i den allmänna miljön för att ge en bredare bild.

För detaljer angående avgränsningar, se Bilaga 1 ”Inklusions- och exklusionskriterier”. Hur avgränsningarna har tillämpats och konsekvenserna av detta tas upp i Kapitel 6 ”Diskussion”.

# Metoder för att mäta exponering och utfall

I en SBU-rapport publicerad 2015 [165] finns en utförlig beskrivning av metoder för att mäta exponering och utfall med relevans även för denna rapport. Avsnittet tar upp epidemiologi samt metoder för att mäta arbetsmiljöfaktorer och hjärt-kärlsjukdom; för fördjupning avseende metoder hänvisar vi till detta avsnitt i den tidigare rapporten. En kort beskrivning av mätning av kemiska ämnen i arbetsmiljön ges nedan.

Personens egna uppgifter om sin arbetsmiljö kan dokumenteras med hjälp av frågeformulär, dagböcker, skattningsskalor eller checklistor. Det kan dock vara svårt att komma ihåg hur arbetssituationer har sett ut och det kan vara svårt att göra uppskattningar av sin egen situation. Att samla in data via intervju tar längre tid än om personen själv fyller i ett formulär, men kan ge mer detaljerad information.

Exponering för kemiska ämnen i arbetsmiljön kan till viss del dokumenteras genom teknisk mätning, där man undviker att resultatet beror på vilken person som skattar eller observerar exponeringen. Exempel är mätutrustning för att registrera doser av kemiska ämnen, vilken appliceras på kroppen eller i miljön för den person som studeras, samt analysampuller för mätning av kemiska ämnen i inandningsluften.

Tekniska mätningar ger objektiva resultat och vissa metoder kan användas för kontinuerlig mätning under längre perioder, vilket är en fördel då arbetet och exponeringen varierar över tid. Mätningarna kan på så sätt ge information om doserna av kemiska ämnen i samtliga exponeringens dimensioner, det vill säga intensitet, frekvens och duration. Tekniska mätningar är emellertid resurskrävande och begränsningar i form av tid och ekonomi gör att de oftast endast kan användas på ett litet antal personer. Mätningar som görs genom personburen utrustning ger sällan information om intensitet, duration och frekvens utan visar istället genomsnittsexponeringen under en arbetsdag. Endast direktvisande instrument kan ge information om intensitet, duration och frekvens.

Exponeringen kan också för flera ämnen mätas i biologiska prov, vanligast blod eller urin. Detta har fördelen att inkludera både till exempel upptag via inandning och hud. Ibland kan mätningar på ett mindre antal personer användas för skattningar av exponeringen på en större grupp om det kan antas att alla i den gruppen utsätts för ämnet på ungefär samma sätt och i ungefär samma utsträckning. Jobb–exponeringsmatriser är tabeller över vissa exponeringar i yrkeslivet för olika yrkeskoder. Det finns olika jobb–exponeringsmatriser som är utvecklade för studier av exponering för till exempel kemiska ämnen, fysisk belastning, samt psykosociala faktorer.

# Metodik för urval och bedömning av studier

I detta projekt har vi undersökt samband mellan exponering för kemiska ämnen i arbetsmiljön och hjärt-kärlsjukdom. Tillvägagångssättet har utgått från kritisk granskning av vetenskapliga artiklar. Vi har följt en process i vilken urval och bedömning av studier har gjorts enligt i förväg uppsatta kriterier. För att säkerställa att kriterierna har efterföljts har mallar använts, och varje led i arbetet har dokumenterats.

## Litteratursökning

Inom ramen för projektet genomfördes en systematisk litteratursökning. För att identifiera så många som möjligt av alla relevanta studier gjordes sökningar i tre olika internationella databaser som innehåller originalartiklar.

En informationsspecialist genomförde litteratursökningarna i samråd med projektets experter och projektledaren. Experterna bidrog med lämpliga söktermer och beslutade om sökstrategin. I sista sökningen kontrollerades att ingen av de artiklar som använts för resultat och slutsatser hade återtagits, exempelvis på grund av oegentligheter eller forskningsfusk. Sökstrategin redovisas i Bilaga 2 ([www.sbu.se/261](http://www.sbu.se/261)).

Litteratursökningarna gjordes för perioden 1970–2016 i följande internationella databaser:

- PubMed (databas inom biomedicin och angränsande ämnen)
- Embase (databas inom biomedicin och angränsande ämnen)

Den sista sökningen av hela materialet gjordes i januari år 2017. Som komplement till litteratursökning i databaser granskades referenslistor för att identifiera ytterligare artiklar av relevans för projektet.

## Gallring av artiklar mot inklusions- och exklusionskriterier

Medarbetare vid SBU:s kansli gick igenom sammanfattningarna av de artiklar som identifierats i litteratursökningen. Sammanfattningar som uppfyllde inklusionskriterierna beställdes i fulltext. De artiklar som inte motsvarade de uppställda kriterierna gallrades bort. Artiklar som uppfyllde kriterierna, eller där det fanns en osäkerhet angående kriterierna, gick vidare till relevansbedömning av projektets experter.

Samtliga underlag från gallringarna redovisades i sin helhet för projektets sakkunniga experter, som hade möjlighet att begära att förslagen skulle kompletteras eller revideras, innan processen gick vidare.



## Relevansbedömning av artiklar som uppfyllde kriterierna mot projektets frågeställningar

Projektets sakkunniga experter delades in i par. Med stöd av en mall gjorde varje par en relevansbedömning av en delmängd av de artiklar som uppfyllde kriterierna mot projektets frågeställningar (Bilaga 3, [www.sbu.se/261](http://www.sbu.se/261)). De sakkunniga bedömde inte artiklar där de själva var medförfattare eller på annat sätt jäviga.

De artiklar som bedömdes vara relevanta gick vidare till kvalitetsgranskningen. Artiklar som inte bedömdes vara relevanta redovisas i Bilaga 4, [www.sbu.se/261](http://www.sbu.se/261).

## Kvalitetsgranskning av relevanta artiklar

De sakkunniga granskade kvaliteten på de artiklar som bedömts vara relevanta. Om de sakkunniga experterna i ett par var osäkra på hur en artikel skulle bedömas togs den upp till diskussion och bedömning i hela projektgruppen. Det samma gällde om ett par inte kunde enas om en gemensam bedömning.

Som stöd för arbetet användes granskningsmallar som tog upp olika kvalitetsaspekter som kan påverka en studies tillförlitlighet, såsom hantering av den population som undersöks och hur forskarna i studien har adresserat metodologiska frågeställningar. Granskningen syftade till att bedöma risken för att studiernas resultat hade systematiska fel. I vissa sammanhang används termen *observationsstudier* som ett samlingsbegrepp för kohortstudier, fall-kontrollstudier och tvärsnittstudier<sup>1</sup>. För granskningen av observationsstudier användes en version av SBU:s granskningsmall som anpassats för bedömning av samband mellan arbetsmiljö och sjukdom och besvär (Bilaga 3, [www.sbu.se/261](http://www.sbu.se/261)).

För att främja en jämn kvalitetsbedömning genom hela granskningsprocessen, och mellan expertparen, gjordes blindad dubbelgranskning av artiklar vid några tillfällen. Efter dubbelgranskningen analyserades resultaten i expertgruppen, och experterna hade en diskussion för att åstadkomma en jämn och likvärdig bedömning av hela materialet. Dessutom har man bevakat att evidensgraderingen skett enligt den praxis som gäller på SBU i sin helhet.

## Tabellering av relevanta data från artiklarna

SBU:s kansli sammanställde tabeller över väsentliga uppgifter från de artiklar som projektets experter bedömde var av tillräcklig kvalitet. De sakkunniga experterna granskade tabellerna och reviderade dem vid behov; ansvaret för kontroll av tabelleringen av en artikel låg på de sakkunniga som bedömt relevans och kvalitet för den aktuella artikeln.

Syftet med tabellerna är att rapportens läsare på ett enkelt sätt ska kunna få en överblick över de inkluderade artiklarna och hur de har bedömts. Tabellerna är skrivna på engelska, bland annat för att underlätta för andra länder att tillgodogöra sig en del av SBU:s grundläggande arbete.

---

<sup>1</sup> Även andra studietyper kan ingå, såsom vissa kvalitativa studier.

# Metoder för sammanvägning av resultat och bedömning av tillförlitlighet

Vi har haft som ambition att föra samman jämförbara uppgifter för att man ska kunna få en bredare och mer allmängiltig tolkning av resultaten, där samtliga resultat och slutsatser baseras på studier med kohort- eller fall–kontrolldesign.

Sammanvägning av resultat gjordes narrativt i en process som inkluderade all den information som var tillgänglig med data för ett visst kemiskt ämne i kombination med ett visst utfall. I processen beaktade experterna data från alla artiklar av tillräcklig kvalitet i vilka man undersökt just denna kombination av exponering och utfall; en integrerad bedömning gjordes härvid av data som angivits med olika sambandsmått (såsom hasardkvot, oddskvot, relativ risk och korrelation). I bedömningen integrerade experterna även data från upprepade mätningar över tid för att bedöma kronologiskt samband mellan exponering och utfall, där så var möjligt. På samma sätt integrerades data från mätningar av olika exponeringsnivåer för att man skulle kunna bedöma samband utifrån ett dos–responsperspektiv. Därutöver beaktade experterna data i minst och mest justerad statistisk modell, för att kunna ta ställning till huruvida sambandet skulle kunna förklaras av inverkan av förväxlingsfaktorer.

Anledningen till att expertgruppen valde denna metodik var att forskningsområdet är heterogent avseende val av indelning av data i subkategorier inom en viss exponering, statistiska metoder och presentation av data. Expertgruppen valde strategin att basera resultaten på all tillgänglig information i de artiklar som uppfyllde projektets kriterier och som höll tillräcklig kvalitet. Detta medförde att det inte var möjligt att göra en statistisk sammanvägning av materialet med beräkning av sammanvägda punktestimat. Istället tillämpades den process som beskrivs ovan.

Slutligen beaktades samtliga dimensioner i GRADE-system vid den narrativa analysen innan vi stannade för en evidensgradering i varje enskilt fall (se avsnittet ”Det vetenskapliga underlagets styrka”). I evidensgraderingen av resultat som speglar sambandet mellan exponering för ett visst kemiskt ämne i arbetsmiljön och hjärt-kärlsjukdom gjordes en narrativ bedömning av samtliga ingående studier som undersökt det aktuella sambandet där vi vägde samman studiernas eventuella begränsningar, samstämmigheten dem emellan samt precisionen i studiernas undersökning av frågeställningen. Även eventuell dos–respons mellan exponering och sjukdom vägdes in, och vi beaktade noga de slumpmässiga fel som särskilt kunde vara aktuella för frågeställningen.

# Det vetenskapliga underlagets styrka

SBU använder det internationellt utarbetade systemet GRADE för att bedöma det vetenskapliga underlagets styrka [180,181]. Tillförlitligheten i de sammanvägda resultaten uttrycks med hjälp av en evidensstyrka. Evidensgraderingen görs i två steg.

I ett första steg ges varje sammanvägt resultat en preliminär evidensstyrka som sätts utifrån vilken design de ingående studierna har. I GRADE-systemet betecknas kohortstudier och fall-kontrollstudier som *observationsstudier*<sup>2</sup>. Dessa får preliminärt evidensstyrkan *begränsat vetenskapligt underlag* (⊕⊕○○) (i det här fallet börjar vi på ”begränsat” vid bedömning av orsakssamband). I ett andra steg kan den preliminära evidensstyrkan sänkas eller höjas beroende på ett antal omständigheter.

Preliminär evidensstyrka	Symbol	Studiedesign
Stark	⊕⊕⊕⊕	Randomiserade studier
Måttligt stark	⊕⊕⊕○	
Begränsad	⊕⊕○○	Observationsstudier; kohort- och fall-kontrollstudier
Otillräcklig	⊕○○○	Fallstudier m.m.

Graderingen sänks om nedanstående försvagande omständigheter förekommer		Graderingen höjs om nedanstående förstärkande omständigheter förekommer	
Brister i studiekvalitet	max -2	Stora effekter och inga sannolika förväxlingsfaktorer (engelska confounders)	max +2
Brister i överensstämmelse mellan studierna	max -2	Tydligt dos-responssamband, alternativt att förändrad exponering tydligt ger förändring i utfallsmåttet	max +1
Brister i överförbarhet eller relevans	max -2	Förväxlingsfaktorer som inte är med i analysen har hög sannolikhet att ge underskattning av samband	max +1
Brister i precision	max -2	Stor överensstämmelse mellan studierna och god hantering av förväxlingsfaktorer	max +1
Brist i form av hög sannolikhet för publikationsbias	max -1		

### Faktaruta 3.1

Preliminär evidensstyrka baserad på studiedesign samt omständigheter som motiverar sänkning eller höjning av evidensstyrkan enligt GRADE.

<sup>2</sup> Även andra studietyper kan ingå, såsom vissa kvalitativa studier.

## Slutlig evidensstyrka

De två stegen i evidensgraderingen leder fram till att det sammanvägda resultatet får en slutlig evidensstyrka. Den anger hur starkt det sammanlagda vetenskapliga underlaget är för att besvara en fråga på ett tillförlitligt sätt. I den här rapporten innebär detta i vilken grad vi är säkra på att de resultat som visar samband mellan exponering för ett visst kemiskt ämne i arbetsmiljön och hjärt-kärlsjukdom verkligen gäller.

### Faktaruta 3.2

Evidensstyrka graderas i fyra nivåer. Faktarutan beskriver innebörden av GRADE för resultat på gruppnivå, där resultaten bygger på observationsstudier inriktade på samband mellan exponering och utfall.

Ju högre evidensstyrka, desto större sannolikhet att resultatet är stabilt över tid och inte påverkas av nya forskningsrön. Även begränsat vetenskapligt underlag innebär att det finns ett vetenskapligt stöd för att samband mellan exponering och utfall gäller. Det vetenskapliga stödet kan också konstatera frånvaro av samband.

**Starkt vetenskapligt underlag (⊕⊕⊕⊕).** Det vetenskapliga underlaget utgörs av observationsstudier av hög kvalitet för vilka *flera förstärkande omständigheter* föreligger. Resultat som bygger på observationsstudier uppnår sällan starkt vetenskapligt underlag.

**Måttligt starkt vetenskapligt underlag (⊕⊕⊕○).** Det vetenskapliga underlaget utgörs av observationsstudier av hög eller medelhög kvalitet för vilka *förstärkande omständigheter* föreligger.

**Begränsat vetenskapligt underlag (⊕⊕○○).** Det vetenskapliga underlaget utgörs av observationsstudier av hög eller medelhög kvalitet utan några försvagade omständigheter.

**Otillräckligt vetenskapligt underlag (⊕○○○).** Någon av följande omständigheter gäller:

- Resultat kan inte tas fram på grund av att
  - Ingen studie uppfyllde inklusionskriterierna.
  - Ingen av de studier som uppfyllde inklusionskriterierna var relevant för projektets frågeställning.
  - Samtliga studier som uppfyllde inklusionskriterierna och var relevanta hade låg kvalitet.
- Resultatet bygger på observationsstudier av hög eller medelhög kvalitet. Vid samlad bedömning fanns dock minst en försvagande omständighet<sup>3</sup>.

Otillräckligt vetenskapligt underlag innebär att det inte går att avgöra om det finns något samband mellan exponering och utfall – vi vet således inte om det finns något samband. Det kan bero på att det inte finns någon forskning, att befintliga studier inte kunde användas för att ta fram resultat, eller att litteratursökningen inte identifierade befintliga studier.

<sup>3</sup> Exempel på försvagande omständigheter är bristande överensstämmelse mellan studierna eller att endast en studie av tillräcklig storlek och kvalitet har undersökt frågan.

# Slutsatser

Slutsatserna besvarar projektets frågeställning genom att beskriva de evidensgraderade resultaten i ett sammanhang. Slutsatserna sammanfattar den tillgängliga kunskapen och den kvarstående osäkerheten.



# 4 Resultat av granskning av artiklar

## Evidensgraderade resultat

### Hjärtsjukdom

Såväl begränsat som måttligt starkt vetenskapligt underlag innebär att det finns ett vetenskapligt stöd för ett samband mellan exponering och utfall. Notera att resultaten gäller för yrkesrelaterad exponering. För flera av nedanstående ämnen finns även ytterligare information från studier i den allmänna befolkningen (dessa ingår inte i detta projekts frågeställning och sammanställs därför inte i denna rapport). Exponering för partiklar har klassificerats under respektive ämne.

Arbetsrelaterad exponering	Deltagare	Studier	Vetenskapligt underlag
<b>Samband finns mellan följande ämnen och hjärtsjukdom:</b>			
Asbest	122 678	8	Måttligt starkt ⊕⊕⊕○
Fenoxisyror med TCDD	31 026	5	Måttligt starkt ⊕⊕⊕○
Koldisulfid	24 721	10	Måttligt starkt ⊕⊕⊕○
Kvarts och andra former av kristallin kiseldioxid (lung- hjärtsjukdom, cor pulmonale*)	88 605	4	Måttligt starkt ⊕⊕⊕○
Motoravgaser	1 328 619	7	Måttligt starkt ⊕⊕⊕○

*Listan fortsätter på nästa sida*

Listan  
fortsättning

Arbetsrelaterad exponering	Deltagare	Studier	Vetenskapligt underlag
Arsenik	14 055	5	Begränsat ⊕⊕○○
Asbest (lung-hjärtssjukdom, cor pulmonale*)	2 786	2	Begränsat ⊕⊕○○
Bens(a)pyren	19 085	3	Begränsat ⊕⊕○○
Bly	534 640	8	Begränsat ⊕⊕○○
Elektrolytisk aluminiumframställning	31 887	6	Begränsat ⊕⊕○○
Framställning av papper med sulfatmetoden	26 804	3	Begränsat ⊕⊕○○
Kolmonoxid	1 230	2	Begränsat ⊕⊕○○
Kvarts och andra former av kristallin kiseldioxid (ischemisk hjärtsjukdom)	72 925	8	Begränsat ⊕⊕○○
Nitroglycerin/dynamit	23 148	4	Begränsat ⊕⊕○○
Skärvätskor	46 533	2	Begränsat ⊕⊕○○
Svetsning	1 802 910	6	Begränsat ⊕⊕○○
Tobaksrök på arbetsplatsen	281 122	5	Begränsat ⊕⊕○○

**Otillräckligt vetenskapligt underlag (⊕○○○) för att avgöra om samband finns:**

Asfalt, Bland exponering för lösningsmedel, Dinitrotoluen, Epiklorhydrin, Framställning av papper med sulfatmetoden, Kadmium, Kemikalier som används vid gummiframställning, Kvicksilver, Lödning, Mineralull, Organiskt damm/endotoxiner, Ospecifik metallexponering, Svaveldioxid, Tobaksrök på arbetsplatsen (förmaksflimmer), Ytspänningsnedsättande ämnen (tensider)

\* Lung-hjärtssjukdom (cor pulmonale) är en hjärtsjukdom som innebär att funktionen i hjärtats högerkammare blivit nedsatt på grund av lungsjukdom.



## Stroke

Såväl begränsat som måttligt starkt vetenskapligt underlag innebär att det finns ett vetenskapligt stöd för ett samband mellan exponering och utfall. Notera att resultaten gäller för yrkesrelaterad exponering. Det kan finnas ytterligare information från studier i den allmänna befolkningen (dessa ingår inte i detta projekts frågeställning och sammanställs därför inte i denna rapport). Exponering för partiklar har klassificerats under respektive ämne.

Arbetsrelaterad exponering	Deltagare	Studier	Vetenskapligt underlag
<b>Samband finns mellan följande ämnen och stroke:</b>			
Bly	534 622	9	Begränsat ⊕⊕○○
Elektrolytisk aluminiumframställning	7 062	2	Begränsat ⊕⊕○○
Fenoxisyror med TCDD	29 051	3	Begränsat ⊕⊕○○
Koldisulfid	16 253	4	Begränsat ⊕⊕○○
<b>Otillräckligt vetenskapligt underlag (⊕○○○) för att avgöra om samband finns:</b>			
Arsenik, Asbest, Asfalt, Bens(a)pyren/PAH, Blandexponering för lösningsmedel, Dinitrotoluen, Epiklorhydrin, Framställning av papper med sulfat- respektive sulfitmetoden, Kromat, Kvarter och andra former av kristallin kiseldioxid, Kvicksilver, Mineralull, Motoravgaser, Nitroglycerin/dynamit, Organiskt damm/endotoxiner, Ospecifik metallexponering, Tobaksrök på arbetsplatsen, Svetsning			

## Högt blodtryck

Såväl begränsat som måttligt starkt vetenskapligt underlag innebär att det finns ett vetenskapligt stöd för ett samband mellan exponering och utfall. Notera att resultaten gäller för yrkesrelaterad exponering. Det kan även finnas ytterligare information från studier i den allmänna befolkningen (dessa ingår inte i detta projekts frågeställning och sammanställs därför inte i denna rapport). Exponering för partiklar har klassificerats under respektive ämne.

Arbetsrelaterad exponering	Deltagare	Studier	Vetenskapligt underlag
<b>Samband finns mellan följande ämnen och högt blodtryck:</b>			
Asbest	4 934	2	Begränsat ⊕⊕○○
Bly	15 035	11	Begränsat ⊕⊕○○
<b>Otillräckligt vetenskapligt underlag (⊕○○○) för att avgöra om samband finns:</b>			
Asfalt, Blandexponering för lösningsmedel, Dinitrotoluen, Kadmium, Koldisulfid, Kolmonoxid, Kvicksilver, Motoravgaser, Organiskt damm/endotoxiner, Fenoxisyror med TCDD			

## Tillstånd under graviditet med förändrat blodtryck

Notera att resultaten gäller för yrkesrelaterad exponering. För flera av nedanstående ämnen finns även ytterligare information från studier i den allmänna befolkningen (dessa ingår inte i detta projekts frågeställning och sammanställs därför inte i denna rapport). Exponering för partiklar har klassificerats under respektive ämne.

Arbetsrelaterad exponering	Deltagare	Studier	Vetenskapligt underlag
Otillräckligt vetenskapligt underlag (⊕○○○) för att avgöra om samband finns: Alkyfenol, Bekämpningsmedel, Bens(a)pyren/PAH, Blandexponering för lösningsmedel, Ftalater, Ospecifik metallexponering			

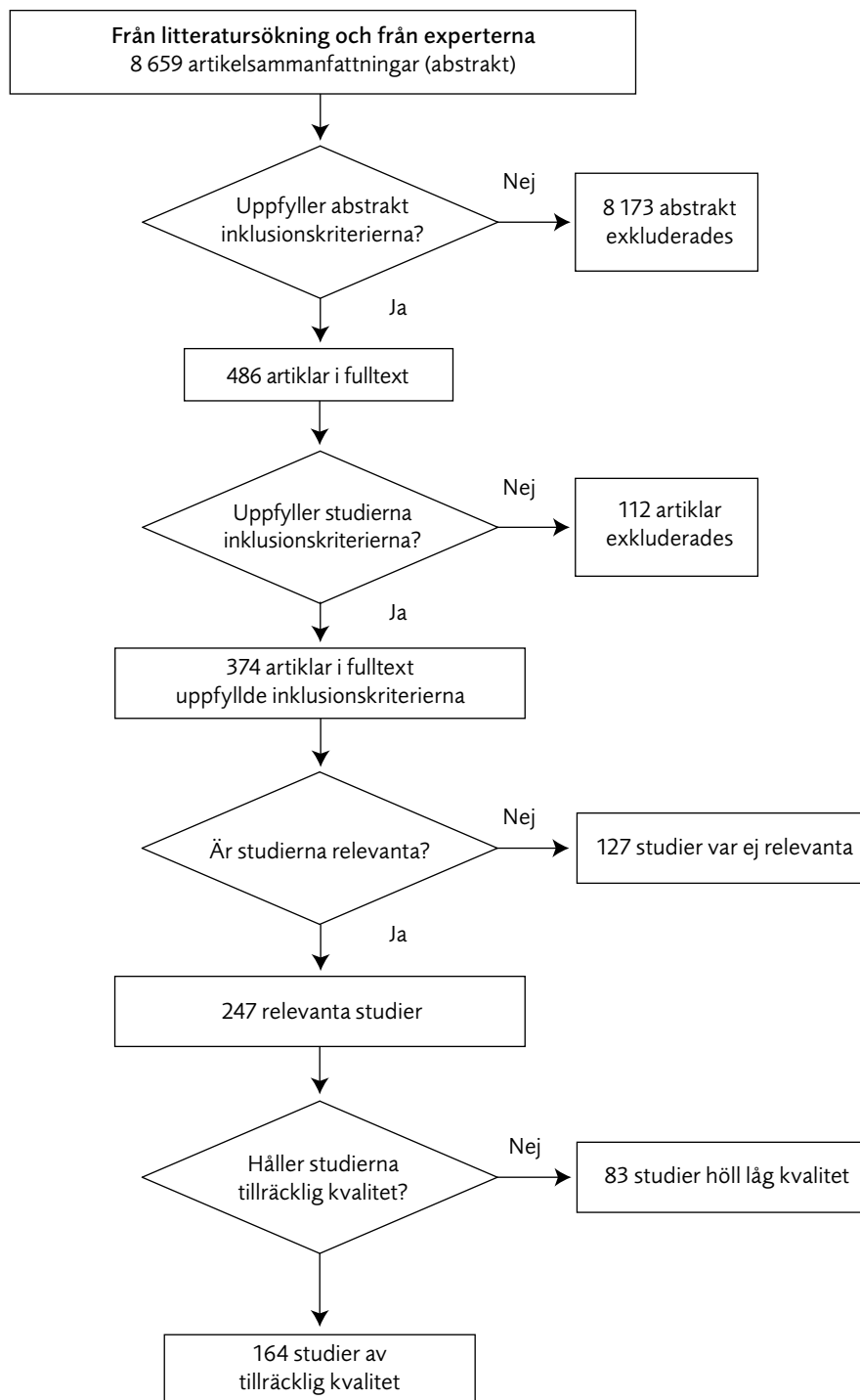
## Övergripande beskrivning av ingående studier

Ansatsen i denna systematiska översikt var att inventera forskning om samband mellan ”alla kemiska exponeringar i arbetsmiljön” och hjärt-kärlsjukdom (se avsnittet Litteratursökning i Kapitel 3). I resultaten beskriver vi sådana samband för ett begränsat antal ämnen. De ämnen vi beskriver är sådana som forskarsamhället har valt att undersöka genom att göra epidemiologiska studier av exponering på arbetsplatsen i relation till hjärt-kärlsjukdom.

### Flödesschema alla ingående artiklar

Arbete med gallring, relevans- och kvalitetsbedömning resulterade i ett antal artiklar som redovisade data från studier med kohort eller fall-kontrolldesign, och som höll tillräcklig kvalitet, identifierades. Antalet artiklar per exponering och tillstånd varierade. Sett över alla de inkluderade artiklarna studerade forskarna närmare fyrtio olika exponeringar (notera dock att sökningen gjordes betydligt bredare och omfattade flera hundra exponeringar). Flest artiklar identifierades för blyexponering och högt blodtryck (11 artiklar), följt av exponering för koldisulfid och hjärtsjukdom (10 artiklar). Totalt för samtliga exponeringar och tillstånd identifierades 164 artiklar som motsvarade inklusionskriterierna och som höll tillräcklig kvalitet. Flera av dessa hade studerat mer än en exponering, och ibland även mer än ett tillstånd. Samtliga artiklar sammanfattas i Tabell 12, som ger en dataextraktion över väsentliga uppgifter. Flödesschema över ingående artiklar visas i Figur 4.1.

**Figur 4.1**  
Schema över gallring  
och bedömning av  
samtliga artiklar.



Expertparen gjorde en noggrann sammanvägd bedömning av samtliga frågeställningar som ingick i granskningsmallarna som underlag för bedömning av om en studie höll tillräcklig kvalitet. Eftersom bedömningen gjorts utifrån en sammanvägning av ett stort antal frågeställningar, går det inte att entydigt peka ut någon enskild aspekt som fällt avgörandet angående en studies kvalitet.

Generellt sett kan dock nämnas att studier med låg kvalitet har bedömts ha någon form av svaghet eller potentiell risk för systematiska fel; exempelvis avseende selektion av personer till studien, validering av de metoder som använts för mätning av exponering eller utfall eller hur studien hanterat ingående faktorer vid studiens start. Ytterligare ett exempel på återkommande svagheter i de studier som höll låg kvalitet var hur forskarna hanterat bortfallet under studiens gång. I vissa fall har en studie bedömts ha tillräcklig kvalitet i flera avseenden, men dock inte specifikt avseende samband mellan den, i det här sammanhanget, intressanta exponeringen och hjärt-kärlsjukdom; i dessa fall har studien kategoriserats som ”låg kvalitet”.

Omvänt mot låg kvalitet kan generellt sägas att studier med hög kvalitet bedömdes ha låg risk för systematiska fel, god hantering av vanligt förekommande potentiella felkällor samt ett upplägg som på ett betryggande sätt hanterade förväxlingsfaktorer eller att dessa bedömts inte ha haft någon betydelse för sambandsanalysen.

## Resultat av granskning av artiklar

I arbetet med denna systematiska översikt har vi inte identifierat några kemiska ämnen där vi kunnat konstatera icke-samband med hjärt-kärlsjukdom.

Nedan följer en redovisning av resultaten.

### Alkylfenol

#### Beskrivning av resultat

För närmare beskrivning av statistiska mått och de förväxlingsfaktorer studierna har korrigerat för, och för samtliga data i varje studie, se Tabell 12.

**Tabell 4.1**  
Studier i vilka forskarna undersökt samband mellan alkylfenol och hjärt-kärlsjukdom.

Author, year Participants Reference	Exposure	Outcome	Association – least adjusted model	Association – most adjusted model
Nugteren, 2012 n=4 465 women	Alkylphenolic exposure	Pregnancy induced hypertension	OR: 1.04 (0.32; 3.34)	OR: 1.56 (0.46; 5.29)
		Preeclampsia	OR: 0.91 (0.22; 3.75)	OR: 0.81 (0.19; 3.45)

## Bedömning av evidensstyrka

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att avgöra om det finns något samband mellan exponering för alkylfenol och tillstånd under graviditet med förändrat blodtryck.

Exponering	Antal deltagare (studier)	Utfall	Vetenskapligt underlag	Kommentar
Alkylfenol	4 465 (1 observationsstudie) <sup>a</sup>	Tillstånd under graviditet med förändrat blodtryck	Otillräckligt ⊕○○○	Endast en studie av tillräcklig kvalitet

**Tabell 4.2**  
Samband mellan exponering för alkylfenol och hjärt-kärlsjukdom.

<sup>a</sup> Nugteren, 2012

## Elektrolytisk aluminiumframställning

- ▶ Det finns ett begränsat vetenskapligt underlag för samband mellan exponering för elektrolytisk aluminiumframställning och hjärtsjukdom, respektive stroke.

Aluminium är reaktivt och förekommer inte som ren metall i naturen, utan i olika oorganiska föreningar. Aluminiumoxid ( $\text{Al}_2\text{O}_3$ ) är utgångsmaterialet vid industriell framställning av metallen, då oxiden anrikats från mineralet bauxit. Rent aluminium framställs sedan i en elektrolytisk process (primärsmältning) från en blandning av aluminiumoxid och kryolit ( $\text{Na}_3\text{AlF}_6$ ). Vid primärsmältning förekommer exponering för flera kemiska ämnen bland annat aluminiumoxid, kryolit, polycykliska aromatiska kolväten, fluorider, kolmonoxid och svaveldioxid [151].

I en australiensisk studie har man undersökt sambandet mellan exponering för bauxit och aluminiumoxid och hjärt-kärlsjukdom. När det gäller bauxit fann man inga signifikanta samband med dessa sjukdomar. Kumulativ exponering för aluminiumoxid visade däremot ett samband med cerebrovasculär sjukdom [46].

Hjärt-kärlsjukdom har studerats bland arbetare som exponerats för den komplexa miljön vid elektrolytisk framställning av aluminium [44,51,109,128,151]. En ökad risk för hjärtsjukdom har observerats [44,109,151] och man har också funnit dos-responssamband både med partiklar och bens(a)pyren och hjärtsjukdom. En ökad risk för cerebrovasculär sjukdom har även observerats i denna arbetsmiljö [51,128]. En studie av arbetarna på det enda svenska aluminiumsmältverket observerade inga överrisker för dessa två sjukdomar [182]. När de exponerades dödlighet jämförs med den regionala och nationella dödligheten är det vanligt att en arbetande befolknings dödlighet är lägre än den allmänna befolkningens. Detta beror på att det i den allmänna befolkningen inte bara ingår arbetande utan även personer som inte kan arbeta bland annat på grund av kroniska sjukdomar och missbruk. Denna bristande jämförbarhet förklarar sannolikt underdödligheten i ischemisk hjärtsjukdom bland kanadensiska aluminiumsmältverksarbetare [51].

Inandning av aluminiumpulver har använts för att motverka uppkomsten av lungsjukdomen silikos bland gruvarbetare som exponerats för kvarts. En studie har visat samband mellan inhalation av detta pulver och dödligheten i kardiovaskulär sjukdom (ICD 9, 410–429 och ICD 10, I20–I52) bland gruvarbetare (SMR 1,38, 95 % KI, 1,21 till 1,57). Ett linjärt samband sågs mellan antalet år av aluminiumexponering och mortalitet i kardiovaskulär sjukdom (HR 1,02, 95 % KI, 1,00 till 1,04) [121].

## Beskrivning av resultat

Artiklarna av Friesen, 2007 och Friesen, 2010, har gjorts på samma population. Båda visas för fullständighet, men data har endast inkluderats en gång i evidensgraderingen. På samma sätt har artiklarna av Brown, 2015, och Neophytou, 2014 troligen gjorts på samma population. Båda visas för fullständighet, men data har endast inkluderats en gång i evidensgraderingen.

För närmare beskrivning av statistiska mått och de förväxlingsfaktorer studierna har korrigerats för, och för samtliga data i varje studie, se Tabell 12.

**Tabell 4.3**  
Studier i vilka forskarna undersökt samband mellan elektrolytisk aluminiumframställning och hjärt-kärlsjukdom.

Author, year Participants Reference	Exposure	Outcome	Association – least adjusted model	Association – most adjusted model
<b>Measure of association (95% CI)</b>				
Brown, 2015 n= 5 426 smelter workers (total cohort 12 547) <i>Note: probably the same population as in study by Neophytou, 2014</i>	Occupational exposure to PM <sub>2.5</sub> for smelter workers from totally 11 US facilities <ul style="list-style-type: none"><li>• Median exposure; 1.77 mg/m<sup>3</sup></li><li>• 10th percentile; 0.16 mg/m<sup>3</sup></li></ul>	Ischemic heart disease	RR 1.39 (0.81; 2.39) 1.77 (1.03; 3.06)	–
Costello, 2014 2 194 smelters (total cohort n=11 966)	Fine particulate matter (PM <sub>2.5</sub> ), recent exposure in aluminium smelter industry from totally 8 US facilities	Ischemic heart disease	The exposure response in the smelters was approximately linear and rose to an HR of 1.5 at 9 mg/m <sup>3</sup> , but was only statistically significant around the mean	–

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 4.3  
fortsättning

Author, year Participants Reference	Exposure	Outcome	Association – least adjusted model	Association – most adjusted model
Friesen, 2007 n=6 423 men <i>Note: Same population as Friesen et al. 2010</i>	Cumulative benzene-soluble material (BSM), ( $\mu\text{g}/\text{m}^3\text{-year}$ ) in aluminium industry	Acute myocardial infarction mortality	Log-linear model. Change in -2 log likelihood*; B (slope parameter from model); SE  1.52; 0.0124; 0.0098	Log-log model. Change in -2 log likelihood*; B (slope parameter from model); SE  1.84; 0.0943; 0.0691
	Cumulative benzo(a)pyrene (BaP) exposure ( $\mu\text{g}/\text{m}^3\text{-year}$ ) in aluminium industry		Log-linear model. Change in -2 log likelihood*; B (slope parameter from model); SE  1.32; 0.0020; 0.0017	Log-log model. Change in -2 log likelihood*; B (slope parameter from model); SE  1.88; 0.0611; 0.0447
Friesen, 2009 n= 5 770 men	Alumina (bauxite miners and alumina refinery workers)  • Low exposure • Medium exposure • High exposure	All circulatory diseases	RR  0.8 (0.4; 1.6) 1.8 (0.9; 3.6) 1.7 (0.8; 3.6) Trend, p= 0.07	RR (adjusted smoking)  0.8 (0.4; 1.6) 1.7 (0.9; 3.4) 1.6 (0.8; 3.3) Trend, p=0.11
		All cardio- vascular diseases	RR  0.7 (0.3; 1.5) 1.5 (0.7; 3.2) 1.5 (0.7; 3.4) Trend, p= 0.26	RR (adjusted smoking)  0.7 (0.3; 1.5) 1.4 (0.7; 3.0) 1.4 (0.7; 3.3) Trend, p=0.33
		Cerebro- vascular diseases mortality	RR  2.2 (0.4; 12) 10.8 (1.9; 60) 4.2 (0.8; 24) Trend, p= 0.02	RR (adjusted smoking)  2.7 (0.5; 15) 8.7 (1.5; 49) 4.2 (0.7; 21) Trend, p=0.04
		Bauxite (bauxite miners and alumina refinery workers)	Cerebro- vascular diseases mortality	RR  Low: 2.3 (0.4; 14) Medium: 2.1 (0.4; 11) High: 1.9 (0.3; 11) Trend, p=0.40

Tabellen fortsätter på nästa sida

Author, year Participants Reference	Exposure	Outcome	Association – least adjusted model	Association – most adjusted model
Friesen, 2010 n=6 423 men <i>Note: Same population as Friesen et al. 2007</i>	Past cumulative (5-year lag) and recent benzo[a] pyrene, in male aluminium smelter workers in Canada	All ischemic heart disease mortality (1957 onward)	HR 1.00 1.11 (0.76; 1.62) 1.48 (1.01; 2.17) 1.28 (0.86; 1.91) 1.62 (1.06; 2.46)	–
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 0</li> <li>• &gt;0–&lt;7.79 µg/m<sup>3</sup>-year</li> <li>• 7.79–&lt;24.3 µg/m<sup>3</sup>-year</li> <li>• 24.3–&lt;66.7 µg/m<sup>3</sup>-year</li> <li>• ≥66.7 µg/m<sup>3</sup>-year</li> <li>• Continuous exposure</li> </ul>		1.002 (1.000; 1.005)	
	Past cumulative (5-year lag) and recent benzo[a] pyrene, in male aluminium smelter workers in Canada	Acute myocardial infarction mortality (1969 onward)	HR 1.00 1.14 (0.71; 1.82) 1.21 (0.75; 1.96) 1.36 (0.84; 2.22) 1.46 (0.87; 2.45)	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 0</li> <li>• &gt;0–&lt;7.51 µg/ m<sup>3</sup>-year</li> <li>• 7.51–&lt;27.7 µg/m<sup>3</sup>-year</li> <li>• 27.7–&lt;67.4 µg/m<sup>3</sup>-year</li> <li>• ≥67.4 µg/m<sup>3</sup>-year</li> <li>• Continuous exposure</li> </ul>		1.001 (0.997; 1.005)	
	Past cumulative (5-year lag) and recent benzo[a] pyrene, in male aluminium smelter workers in Canada	Cerebro- vascular disease mortality	HR 1.00 0.88 (0.42; 1.83) 0.65 (0.31; 1.34) 1.42 (0.67; 2.99)	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 0</li> <li>• &gt;0–&lt;11.4 µg/ m<sup>3</sup>-year</li> <li>• 11.4–&lt;76.8 µg/m<sup>3</sup>-year</li> <li>• ≥76.8 µg/m<sup>3</sup>-year</li> <li>• Continuous exposure</li> </ul>		Trend 0.20	

Tabellen fortsätter på nästa sida



Author, year Participants Reference	Exposure	Outcome	Association – least adjusted model	Association – most adjusted model
Gibbs, 2014 n= 5 977 men	Aluminium smelting. Canadian reduction plant workers  Fixed cohorts (years) 1950–1999: 2000–2004 1950–2004	Ischemic heart disease	SMR	
			92.3 (87.2; 97.6)	
			83.4 (66.2; 103.6)	
			91.7 (86.7; 96.8)	
			86.5 (75.4; 98.7)	
	Dynamic cohorts (years) 1950–1999 2000–2004 1950–2004	Cerebro- vascular disease	SMR	
			113.6 (101.4; 126.8)	
			68.9 (42.1; 106.4)	
			109.4 (98.0; 121.7)	
			112.9 (82.9; 150.1)	
Neophytou, 2014 n=5 555 smelter workers 5 250 men <i>Note: probably the same population as in study by Brown, 2015</i>	Particulate matters (PM <sub>2.5</sub> ) from 11 US aluminium plants.  Binary PM <sub>2.5</sub> was defined by 10 <sup>th</sup> -percentile cut-off for smelter workers. Calculations based on Cox marginal structural models with and without censoring weights  Exposure mg/m <sup>3</sup> <0.260 0.260–1.469 1.470–1.959 1.960–2.589 ≥2.590	Ischemic heart disease, incidence	HR: 1.98 (1.18; 3.32)	HR: 1.87 (1.10; 3.18)
			Traditional Cox model	Cox marginal structural model
			1.00	1.00
			1.51 (0.98; 2.37)	2.00 (1.16; 3.45)
			1.73 (1.06; 2.86)	1.97 (1.06; 3.67)
			1.53 (0.97; 2.45)	1.78 (1.00; 3.18)
			1.53 (0.97; 2.46)	1.77 (1.01; 3.11)

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 4.3  
fortsättning

Author, year Participants Reference	Exposure	Outcome	Association – least adjusted model	Association – most adjusted model
Ronneberg, 1995 n=1 085 men	Aluminium smelter workers using prebaked carbon anodes – coal tar pitch volatiles	Ischaemic heart disease mortality	p-value for trend: 0.52, n.s.	–
		Cerebro- vascular diseases, mortality	Time from exposure to observation, p-value for trend: 0–19 years: 0.08 40+ years: 0.79	
	Aluminium smelter workers - pot emissions	Ischaemic heart disease mortality	p-value for trend: 0.10, n.s.	
		Cerebro- vascular diseases, mortality	Time from exposure to observation, p-value for trend: 0–19 years: 0.03 40+ years: 0.03	
Theriault, 1988 n=881 men 182 cases and 257 controls were reduction plant workers	Reduction plant workers. Odds ratios is given relative to all other blue collar workers  Duration of work in reduction plant (ref <1 year=1.0) • 1–4 years • 5–9 years • 10–14 years • 15–19 years • 20+ years	Angina pectoris and myocardial infarction	OR All: 1.72 (1.09; 2.97) Söderberg potroom: 1.71 (1.07; 2.72) Prebake: 2.26 (1.27; 4.02)	–
			OR, duration of work 2.22 (1.17; 4.20) 1.98 (0.92; 4.28) 1.39 (0.62; 3.13) 0.80 (0.36; 1.80) 1.86 (1.05; 3.28)	
	Chemical exposures • Total dust • Benzene-soluble materials		OR 0.93 (0.70; 1.24) 0.98 (0.81; 1.18)	

### Bedömning av evidensstyrka

Det finns ett begränsat vetenskapligt underlag för samband mellan exponering för elektrolytisk aluminiumframställning och hjärtsjukdom, respektive stroke.

Exponering	Antal deltagare (studier)	Utfall	Vetenskapligt underlag	Kommentar
Elektrolytisk aluminiumframställning	31 887 (6 observationsstudier) <sup>a</sup>	Hjärt-sjukdom	Begränsat ⊕⊕○○	
Elektrolytisk aluminiumframställning	7 062 (2 observationsstudier) <sup>b</sup>	Stroke	Begränsat ⊕⊕○○	

**Tabell 4.4**  
Samband mellan exponering för elektrolytisk aluminiumframställning och hjärt-kärlsjukdom

<sup>a</sup> Costello, 2014; Friesen, 2007/Friesen, 2010; Brown, 2015/Neophytou, 2014; Gibbs, 2014; Rönneberg, 1995; Theriault, 1988

<sup>b</sup> Gibbs, 2014; Rönneberg, 1995

## Arsenik

- ▶ Det finns ett begränsat vetenskapligt underlag för samband mellan exponering för arsenik och hjärtsjukdom.
- ▶ Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att avgöra om det finns något samband mellan exponering för arsenik och stroke.

Yrkesmässig exponering för arsenik sker vid smältning av metallmalmer (särskilt bly, zink och koppar), vid produktion av och besprutning med arsenikhaltiga bekämpningsmedel och även inom mikroelektronik- och läkemedelsindustrin. Huvuddelen av arsenikexponering sker emellertid utanför arbetslivet genom dricksvatten med höga halter arsenik, särskilt i Sydostasien. En annan viktig källa är via luft, föda och vatten som förorenats av utsläpp från smältverk. Akut arsenikförgiftning kan leda till döden. Kronisk arsenikförgiftning kan bland annat leda till hyperpigmentering av huden, anemi, lever- och nervskador [183,184]. I studier av befolkningsgrupper som exponerats för arsenik via dricksvatten har man funnit en ökad risk för hjärtinfarkt och stroke med dos-respons [183,184]. Försöksdjur som exponeras för arsenik utvecklar i större utsträckning aterosklerotiska plack än oexponerade djur. Experimentellt finns belegg för flera skademekanismer inklusive direkta effekter på kärlväggen, trombocyter och nybildning av kärl. Arsenik förstärker också inflammation, stör fettomsättning och ökar lipidoxidation [185].

Vi har identifierat sju studier av tillräcklig kvalitet varav tre studerat såväl kardio- som cerebrovaskulär död, tre enbart hjärtsjukdom och två endast cerebrovaskulär död. Axelson och medarbetare [4] genomförde en fall-kontrollstudie som visade på stark överrisk för död i hjärt-kärlsjukdom med dos-respons och en icke-signifikant överrisk för stroke bland svenska kopparsmältarbetare. Senare gjorde Järup och medarbetare [75] en kohortstudie på anställda i samma kopparsmältverk med cirka fyra gånger så många fall av ischemisk hjärtsjukdom och stroke utan att redovisa signifikanta överrisker, som delvis förklaras av uppdelning i sju exponeringsklasser. Om de tre högsta exponeringsklasserna läggs samman har 150 fall av ischemisk hjärtsjukdom inträffat mot 128 förväntat och 46 fall av stroke mot 40 förväntat.

Hertz-Picciotto och medarbetare [64] studerade arbetare från ett nordamerikanskt kopparsmältverk och fann en översjuklighet i kardiovaskulär död vid hög exponering och efter justering för healthy worker effect och latenstid med en tendens till dos–respons. Welch och medarbetare [158] rapporterade en överrisk för ischemisk hjärtsjukdom med dos–respons bland andra nordamerikanska kopparsmältarbetare för arsenikexponeringen. Marsh och medarbetare [100] fann ingen överdödlighet i hjärtsjukdom vid jämförelse med befolkningsdata men däremot för stroke med ökande risk vid högre kumulativ exponering och långvarig exponering bland kopparsmältarbetare vid intern jämförelse. Dessa nordamerikanska studier har haft noggranna exponeringsuppgifter och enligt Marsh och medarbetare har de flesta i kohorterna haft lägre exponeringar än vad som rapporterats från omgivningsstudier som visat översjuklighet för både hjärtsjuklighet och stroke.

Virtanen och medarbetare [163] gjorde en befolkningsstudie med yrkesuppgifter och fann ingen översjuklighet i hjärt-kärlsjukdomar. Keils studie ger stöd för att arsenikexponering ökar risken för hjärtsjukdom [78]. Tollestrup [152] har undersökt blyarsenat (inte ren arsenikexponering) och visar för detta ämne på icke-signifikanta överrisker för såväl hjärt-kärlsjukdom som stroke bland manliga blodmodlare som sprayat med medel som innehåller detta ämne men inte hos lägre exponerade kvinnliga blodmodlare.

## Beskrivning av resultat

För närmare beskrivning av statistiska mått och de förväxlingsfaktorer studierna har korrigerat för, och för samtliga data i varje studie, se Tabell 12.

**Tabell 4.5**  
Studier i vilka forskarna undersökt samband mellan exponering för arsenik och hjärt-kärlsjukdom.

Author, year Participants Reference	Exposure	Outcome	Association – least adjusted model	Association – most adjusted model
<b>Measure of association (95% CI)</b>				
Axelson, 1978 n=325 men	Arsenic	Cardiovascular diseases	RR	
	• never exposed at or above 0.5 mg/m <sup>3</sup> and without arsenic dermatitis		0.6	
			2.9	
			3.3	
	• <36 months exposure above 0.5 mg/m <sup>3</sup> and those suffering from arsenic dermatitis		SMR	
			0.7	
			3.0	
			5.8	
	• >36 months exposure above 0.5 mg/m <sup>3</sup>		RR (90% CI)	
			All exposure categories:	
			2.1 (1.2; 3.5)	

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 4.5  
fortsättning

Author, year Participants Reference	Exposure	Outcome	Association – least adjusted model	Association – most adjusted model
Hertz-Picciotto, 2000 72 946 person- years, men	Arsenic, cumulative exposure $\mu\text{g}$ $\text{As}/\text{m}^3\text{-years}$ • <750 • 750–1 999 • 2 000–3 999 • 4 000–7 999 • 8 000–19 999 • $\geq 20\ 000$	Circulatory disease	RR	RR
			1.0	1.0
			0.90 (0.63; 1.3)	0.94 (0.70; 1.3)
			0.90 (0.64; 1.3)	1.1 (0.82; 1.5)
			0.99 (0.70; 1.4)	1.2 (0.90; 1.7)
			0.95 (0.67; 1.4)	1.4 (1.0; 1.9)
		Cardiovascular disease	RR	RR
			1.0	1.0
			0.86 (0.56; 1.3)	0.90 (0.64; 1.3)
			0.95 (0.64; 1.4)	1.1 (0.78; 1.6)
			1.1 (0.77; 1.7)	1.4 (0.98; 2.0)
			1.2 (0.83; 1.9)	1.7 (1.2; 2.5)
			1.3 (0.86; 2.1)	1.5 (0.95; 2.5)
			Cerebro- vascular disease	RR
1.0	1.0			
0.80 (0.37; 1.7)	1.0 (0.54; 2.0)			
0.70 (0.33; 1.5)	1.1 (0.55; 2.1)			
0.53 (0.24; 1.2)	0.60 (0.27; 1.3)			
0.32 (0.13; 0.77)	0.71 (0.31; 1.6)			
Järup, 1989 n= 3 916 men	Cumulative arsenic exposure, $\text{mg} \times \text{years}/\text{m}^3$ • <0.25 • 0.25–<1 • 1–<5 • 5–<15 • 15–<50 • 50–<100 • $\geq 100$ • Total	Ischemic heart disease	SMR	–
			100 (78; 127)	
			115 (86; 150)	
			98 (79; 119)	
			102 (80; 129)	
			113 (93; 136)	
			157 (94; 245)	
		Total: 107 (97; 117)		
		Cerebro- vascular disease	SMR	
			108 (65; 168)	
			161 (97; 252)	
			93 (60; 138)	
			71 (40; 117)	
			122 (86; 168)	
143 (46; 334)				
Total: 106 (88; 126)				

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 4.5  
fortsättning

Author, year Participants Reference	Exposure	Outcome	Association – least adjusted model	Association – most adjusted model	
Keil, 2016 n=8 014 men	Arsenic, cumulative exposure 1.7 mg/m <sup>3</sup> -years	Heart disease	Eliminating arsenic exposure at work would have prevented 7.2 (95% CI: -1.2; 15) deaths due to heart disease by age 70 per 1 000 workers	–	
Marsh, 2009 n=2 422 men	Arsenic, duration of exposure <6.5 and >6.5 years	Cerebro- vascular disease mortality	RR 1.36 (0.72; 2.55); 1.84 (0.96; 3.52)	–	
	Arsenic, cumulative exposure <0.046 µg/m <sup>3</sup> - years		RR 1.08 (0.46; 2.52) 1.46 (0.62; 3.46) 3.70 (1.65; 8.30)		
	0.046–0.413 µg/m <sup>3</sup> -years		1.33 (0.56; 3.13)		
	0.414–0.721 µg/ m <sup>3</sup> -years				
	0.722 µg/m <sup>3</sup> -years				
	Arsenic, average intensity (µg/m <sup>3</sup> )		RR 1.46 (0.89; 2.41)		
Tollestrup, 1995 n=1 225 (893 with occupational exposure) 225 women and 667 men	lead arsenate High exposure Intermediate exposure	Coronary heart diseases	HR Women 0.80 (0.31; 2.11) 0.98 (0.49; 1.94)		
			Men 1.23 (0.73; 2.06) 1.94 (1.08; 3.48)		
			Other heart diseases	HR Women 0.93 (0.29; 3.00) 0.63 (0.26; 1.54)	
			Men 1.40 (0.54; 3.62) 1.87 (0.66; 5.34)		
			Stroke	HR Women 0.95 (0.33; 2.36) 1.02 (0.52; 1.98)	
		Men 1.65 (0.65; 4.20) 2.18 (0.72; 6.57)			

Tabellen fortsätter på nästa sida

Author, year Participants Reference	Exposure	Outcome	Association – least adjusted model	Association – most adjusted model
Welch, 1982 n=1 800 men	Arsenic <ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt;100 µg/m<sup>3</sup></li> <li>• 100–499 µg/m<sup>3</sup></li> <li>• 500–4 999 µg/m<sup>3</sup></li> <li>• ≥5 000 µg/m<sup>3</sup></li> </ul>	Ischemic heart disease	SMR, time weighted average 126, p=0.05 135, p=0.01 169, p=0.01 148, p=0.05 Ceciling level 108, n.s. 126, n.s. 159, p=0.01 171, p=0.01	
Virtanen, 2002 n=507 000 men	Arsenic, high exposure	Cerebro-vascular deaths	RR: 1.04 (0.75; 1.45)	–

Tabell 4.5  
fortsättning

### Bedömning av evidensstyrka

Det finns ett begränsat vetenskapligt underlag för samband mellan exponering för arsenik och hjärtsjukdom.

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att avgöra om det finns något samband mellan exponering för arsenik och stroke.

Exponering	Antal deltagare (studier)	Utfall	Vetenskapligt underlag	Kommentar
Arsenik	14 055* (5 observationsstudier) <sup>a</sup>	Hjärt-sjukdom	Begränsat ⊕⊕○○	
Arsenik	510 916* (4 observationsstudier) <sup>b</sup>	Stroke	Otillräckligt ⊕○○○	Överensstämmelse (–1)

Tabell 4.6  
Samband mellan exponering för arsenik och hjärt-kärlsjukdom.

<sup>a</sup> Axelsson, 1978; Hertz-Picciotto, 2000; Järup, 1989; Keil, 2016; Welch, 1982

<sup>b</sup> Hertz-Picciotto, 2000; Järup, 1989; Marsh, 2009; Virtanen, 2002

\* Därtill kommer ett antal personer i studien av Hertz-Picciotto (antal personer inte angivet i den studien, endast antalet personår).

## Asbest

- ▶ Det finns ett måttligt starkt vetenskapligt underlag för samband mellan exponering för asbest och hjärtsjukdom.
- ▶ Det finns ett begränsat vetenskapligt underlag för samband mellan exponering för asbest och lung-hjärtsjukdom (cor pulmonale) samt med högt blodtryck.
- ▶ Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att avgöra om det finns något samband mellan exponering för asbest och stroke.

Asbestexponering förekommer i gruvor (som mineral för brytning, samt som förorening till exempel vid brytning av andra mineral och fyndigheter såsom talk och järnmalm), vid tillverkning av asbestprodukter (asbestcement, bromsband med mera), samt vid bearbetning och rivning av asbestinnehållande material. Flest exponerade har i Sverige funnits i byggverksamhet, men ett stort antal exponerade fanns också till exempel i varvsindustri och asbestcementtillverkning. Asbestexponering kan fortfarande förekomma då asbesthaltigt material rivs, avlägsnas eller bearbetas i befintliga byggnader. Ett omfattande regelverk finns för sådant arbete, men betydande brister i efterlevnaden har uppmärksamats av bland annat Arbetsmiljöverket [186].

Vi har identifierat nio observationsstudier av samband mellan asbestexponering och hjärtsjukdom med tillräcklig kvalitet. De talar övervägande för ett samband. I tre av studierna [47,57,92] finner forskarna i interna analyser i den exponerade gruppen ett dos-responssamband, en överrisk identifieras också i några av studierna Hein 2007 [61], Sanden 1993 [132] och Liddell 1980/McDonald 1993 [94,102]. En nominell, men inte statistiskt signifikant riskökning finns hos Du [34] och hos Suadiciani [143]. Studien av Wang 2013 [156] avviker. Det är en studie av en extremt högexponerad grupp. Här finns ingen riskökning för ischemisk hjärtsjukdom, men däremot en tiofaldig ökning av risken för pulmonell hjärtsjukdom, vilket gör att en stark effekt av konkurrerande dödsorsaker får ses som en möjlig förklaring. Även Du 2012 finner en överrisk för lung-hjärtsjukdom (cor pulmonale). Det finns äldre studier (från 1960-talet, som inte ingått i vårt urval eftersom vi endast gått tillbaka till 1970) om överrisk för lung-hjärtsjukdom (cor pulmonale) hos arbetare som fått asbestos, där risken för död i lung-hjärtsjukdom (cor pulmonale) är relaterad till hur uttalad den asbestorsakade lungfibrosen är. Kliniska och fysiologiska (förhöjt tryck i lungkretsloppet) fynd som vid ökad belastning på hjärtat på grund av lungsjukdomen anges dock kunna finnas vid relativt lindrig asbestorsakad lungfibros [187].

En ur mekanistisk synpunkt intressant observation är att Suadiciani ser ett samband mellan asbestexponering och hjärtinfarkt hos personer med blodgrupp 0, men inte hos personer med andra blodgrupper.



## Beskrivning av resultat

Artiklarna av McDonald 1993 och Liddell 1980, har gjorts på delvis samma population. Båda visas för fullständighet, men endast data från studien av McDonald har inkluderats i evidensgraderingen. Vidare är studien av Frost 2008 en delmängd av studien av Harding 2012.

För närmare beskrivning av statistiska mått och de förväxlingsfaktorer studierna har korrigerat för, och för samtliga data i varje studie, se Tabell 12.

Author, year Participants Reference	Exposure	Outcome	Association – least adjusted model	Association – most adjusted model
<i>Measure of association (95% CI)</i>				
Battista, 1999 n= 734 men	Railway carriage construction workers exposed to asbestos	Circulatory disease mortality	SMR (90% CI) 73 (58; 92)	–
Du, 2012 n=1 932 n=1 257 exposed 194 women and 1 063 men n=675 control 216 women and 459 men	Chrysotile asbestos mining, >300 m above sea level. Fibre concentrations "much higher than the national standard"	Cardiovascular disease	SMR: 1.27 (0.96; 1.63) RR: 1.30 (0.79; 2.14)	–
		Cerebro- vascular disease	SMR: 1.38 (1.03; 1.79) RR: 1.75 (1.00; 3.08)	
	Control group from management and service department	Pulmonary heart disease	SMR: 2.70 Described as statistically significant excess mortality but no further information was presented	

**Tabell 4.7**  
Studier i vilka forskarna  
undersökt samband  
mellan exponering  
för arsenik och  
hjärt-kärlsjukdom.

*Tabellen fortsätter på nästa sida*

Tabell 4.7  
fortsättning

Author, year Participants Reference	Exposure	Outcome	Association – least adjusted model	Association – most adjusted model
Frost, 2008 n=52 387 in the entire cohort, all exposed  n=31 302 stripping/ removal workers with detailed questionnaire information  Both men and women  <i>Note: partly same population as Harding</i>	Asbestos removal and stripping  Only workers who filled in detailed questionnaire on exposure and work practices were included in analysis by duration of exposure and weekly hours spent stripping	Circulatory disease	SMR All workers: 114.0 (107.0; 121.4)  Workers with detailed questionnaire: 102.1 (89.9; 115.2)	RR (years exposure) 0–: 1.0 (0.7; 1.4) 20–: 0.8 (0.5; 1.2) 30–: 0.6 (0.4; 0.9) 40+: 0.9 (0.6; 1.5)
		Ischaemic heart disease	SMR All workers: 113.3 (104.9; 122.3)  Workers with detailed questionnaire: 102.4 (87.7; 119.0)	RR (years exposure) 10–: 1.2 (0.8; 1.7) 20–: 0.6 (0.3; 1.0) 30–: 0.6* (0.3; 1.0) 40+: 1.1 (0.6; 1.9)  RR (weekly hours spent stripping) <10:1.0 (ref) 10–: 1.0 (0.5; 1.8) 20–: 0.9 (0.6; 1.6) 30–: 1.6 (1.0; 2.6) 40+: 1.9 (1.2; 2.8)
		Cerebro- vascular disease	SMR All workers: 125.0 (105.6; 146.9)  Workers with detailed questionnaire: 118.3 (84.9; 160.5)	RR (years exposure) <10: 1.0 10–: 0.8 (0.3; 1.9) 20–: 0.7 (0.3; 1.5) 30–: – 40+: –  RR (weekly hours spent stripping) <10:1.0 (ref) 10–: 1.4 (0.6; 2.9) 30–: 1.2 (0.6; 2.7) 40+: –

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 4.7  
fortsättning

Author, year Participants Reference	Exposure	Outcome	Association – least adjusted model	Association – most adjusted model
Gardner, 1986 n= 2 167 650 women and 1 517 men	Asbestos in asbestos cement factory	Circulatory diseases, mortality	SMR based on local mortality rates  Women: 119 Men: 118  Observed/ expected number of deaths based on England and Wales as comparison  Women: 1.16 (0.87; 1.51)  Men: 0.87 (0.74; 1.01)	–
Harding, 2012 n= 98 912 4 509 women and 94 403 men  <i>Note: partly same population as Frost</i>	Occupational exposure to asbestos	Ischemic heart disease, mortality	SMR  Women: 1.89 (1.62; 2.19)  Men: 1.39 (1.35; 1.43)  Women and men, RR, duration of exposure (years) <10: 1.0  10–19: 1.16 (1.03; 1.30)  20–29: 1.10 (0.98; 1.24)  30–39: 1.15 (1.02; 1.30)  40+: 1.25 (1.10; 1.42)	SMR  Women: 1.61 (1.38; 1.87)  Men: 1.28 (1.24; 1.32)
		Cerebro- vascular disease mortality	SMR  Women: 2.04 (1.64; 2.51)  Men: 1.63 (1.52; 1.73)  Women and men, duration of exposure (years) <10: 1.0  10–19: 1.20 (0.93 ; 1.56)  20–29: 1.05 (0.80 ; 1.37)  30-39: 1.04 (0.79 ; 1.38)  40+: 1.22 (0.93 ; 1.62)	SMR  Women: 1.86 (1.49; 2.28)  Men: 1.51 (1.42; 1.61)

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 4.7  
fortsättning

Author, year Participants Reference	Exposure	Outcome	Association – least adjusted model	Association – most adjusted model
Hein, 2007 n= 3 072 1 265 women 1 807 men	Asbestos textile (chrysotile)  Cumulative exposure, fibre- years/ml median was 4.4 (white men), 4.2 (white women), 14.5 (non-white men) and 5.9 (non-white women)	Diseases of the heart	SMR All: 1.20 (1.10; 1.30) Women: 1.12 (0.97; 1.29) White men: 1.38 (1.23; 1.55) Non-white men: 0.95 (0.77; 1.15)	–
		Ischaemic heart disease	SMR All: 1.20 (1.10; 1.32) Women: 1.11 (0.94; 1.30) White men: 1.39 (1.22; 1.58) Non-white men: 0.92 (0.72; 1.17)	
		Hypertension without heart disease	SMR All: 1.63 (0.87; 2.78) Women: 1.40 (0.38; 3.59) White men: 1.10 (0.13; 3.99) Non-white men: 2.10 (0.84; 4.33)	
		Cerebro- vascular disease	SMR All: 1.29 (1.08; 1.53) Women: 1.19 (0.90; 1.56) White men: 1.70 (1.25; 2.24) Non-white men: 1.03 (0.69; 1.49)	

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 4.7  
fortsättning

Author, year Participants Reference	Exposure	Outcome	Association – least adjusted model	Association – most adjusted model
Larson, 2010 n = 1 862 Gender not stated	"Libby amphibole", mainly tremolite fibrous contamination in vermiculite mining and processing	Heart diseases	SMR: 0.9 (0.9; 1.0)	–
		Ischemic heart disease	SMR: 0.7 (0.6; 0.8)	
		Other heart diseases	SMR: 1.5 (1.2; 1.8)	
		Diseases of the circulatory system	SMR: 1.4 (1.2; 1.6)	
		Hypertension without heart disease	SMR: 1.7 (1.2; 2.4)	
		Cumulative fiber exposure with 20 years lag (fibers/ml-years)	Cardiovascular disease	RR 1.0 1.3 (1.0; 1.6) 1.3 (1.0; 1.6) 1.5 (1.1; 2.0) Model p-value 0.0067
Liddell, 1980 n=4 559 men ( <i>subpopulation of McDonald</i> )	Chrysotile mining and milling. Comparison of workers with normal chest radiograph and radiograph indicating asbestos-related abnormality (parenchymal or pleural), "less than normal"	Diseases of the heart	All workers SMR: 1.36 Normal radiograph SMR: 1.20 Less than normal SMR: 1.83 RR:1.53 $\chi^2$ :25.25	
		Cerebro- vascular diseases	All workers SMR: 1.44 Normal radiograph SMR: 1.39 Less than normal SMR: 1.62 RR:1.17 $\chi^2$ :0.59	
McDonald, 1993 n=11 000 men ( <i>same population as Liddell</i> )	Chrysotile mining and milling (million particles per cubic foot x years accumulated up to age 55), entire cohort	Ischaemic heart disease, mortality	SMR <30: 0.92 30, <100: 0.97 100, <300: 1.09 ≥300: 1.24	–
		Cerebro- vascular disease, mortality	SMR <30: 0.89 30, <100: 0.79 100, <300: 1.16 ≥300: 1.62	

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 4.7  
fortsättning

Author, year Participants Reference	Exposure	Outcome	Association – least adjusted model	Association – most adjusted model
Sanden, 1993 n=1 725 men	Shipyards workers participating in screening for asbestos-related disease with asbestosis or suspected asbestosis (total cohort) compared to no asbestosis	Mortality from ischemic heart disease	RR: 4.3 (2.0; 9.3)	–
Suadcani, 2002 n= 3 321 men	Asbestos (45 years of exposure several times a week or more vs. no exposure)	Myocardial infarction - O phenotype	OR: 2.2 (0.7; 6.3)	–
		Myocardial infarction - Other phenotypes	OR: 0.6 (0.1; 2.3)	
		Ischaemic heart disease - O phenotype	OR: 2.0 (0.8; 4.8)	
		Ischaemic heart disease - Other phenotypes	OR: 0.5 (0.1; 2.3)	
Wang, 2013 n =854 277 women and 577 men	Chrysotile asbestos textile industry, average fibre concentrations in air from personal sampling were 6 to 8 f/cm <sup>3</sup> (6 to 8 f/ml) during recent years	Pulmonary heart disease	SMR Women: 8.33 (2.29, 30.39) (2 cases) Men: 13.09 (9.46, 18.12)	
		Other diseases of the heart	SMR Women: 1.02 (0.35, 2.99) Men: 0.87 (0.52, 1.43)	
		Cerebro-vascular diseases	SMR Women: 0.28 (0.05, 1.61) (1 case) Men: 0.98 (0.65, 1.48)	

## Bedömning av evidensstyrka

Det finns ett måttligt starkt vetenskapligt underlag för samband mellan exponering för asbest och hjärtsjukdom.

Det finns ett begränsat vetenskapligt underlag för samband mellan exponering för asbest och lung-hjärtsjukdom (cor pulmonale) samt med högt blodtryck.

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att avgöra om det finns något samband mellan exponering för asbest och stroke.

Exponering	Antal deltagare (studier)	Utfall	Vetenskapligt underlag	Kommentar
Asbest	122 678 (8 observationsstudier) <sup>a</sup>	Hjärt-sjukdom	Måttligt ⊕⊕⊕○	Dos-respons (+1)
Asbest	2 786 (2 observationsstudier) <sup>b</sup>	Lung-hjärt-sjukdom (cor pulmonale)	Begränsat ⊕⊕○○	
Asbest	115 770 (5 observationsstudier) <sup>c</sup>	Stroke	Otillräckligt ⊕○○○	Överensstämmelse (-1)
Asbest	4 934 (2 observationsstudier) <sup>d</sup>	Högt blodtryck	Begränsat ⊕⊕○○	

**Tabell 4.8**  
Samband mellan exponering för asbest och hjärt-kärlsjukdom.

<sup>a</sup> Du, 2012; Harding, 2012; Hein, 2007; Korhola, 2001; Larson, 2010; McDonald, 1993; Sanden, 1993; Suadicani, 2002; Wang, 2013 (studien av Liddell inte inräknad, eftersom forskarna där undersöker samma population som i studien av McDonald)

<sup>b</sup> Du, 2012; Wang, 2013

<sup>c</sup> Du, 2012; Harding, 2012; Hein, 2007; McDonald, 1993; Wang, 2013 (studien av Liddell inte inräknad, eftersom forskarna där undersöker samma population som i studien av McDonald)

<sup>d</sup> Hein, 2007; Larson, 2010

## Asfalt

- ▶ Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att avgöra om det finns något samband mellan exponering för asfalt och hjärtsjukdom, stroke respektive högt blodtryck.

Asfalt består till övervägande del av stenmaterial samt en liten del av bindemedel i form av bitumen, vanligen 5–7 procent. Bitumen framställs i raffinaderier genom destillation av råolja. Alla sorters bitumen utgör komplexa blandningar av kolväten med hög molekylvikt. En stor del av dessa kolväten är paraffiner (alkaner) och naftener (cykloalkaner). Den exakta sammansättningen varierar beroende på vilken typ av råolja som används vid framställningen. Beroende på typ av bitumen innehåller den också olika PAH (polycykliska aromatiska kolväten). Vid tillverkning av asfalt värms stenkross och bitumen och blandas i ett asfaltverk till en asfaltmassa för att sedan läggas ut på vägen [188]. Medel-

exponeringen vid asfaltarbete under 30 års tid var 0,99 mg/m<sup>3</sup> för bitumenrök, 59 mg/m<sup>3</sup> för organiska gaser och 146 ng/m<sup>3</sup> för bens(a)pyren [189].

En studie observerade en ökad risk för ischemisk hjärtsjukdom vid den högsta medelxponeringen för bens(a)pyren och en signifikant trend med ökande exponeringar [17]. I en annan undersökning [125], som var en delstudie av Burstyn [17], observerades inga signifikanta överrisker. En möjlig förklaring till detta är att de exponerades dödlighet jämfördes med den nationella dödligheten och då är det vanligt att en arbetande befolknings dödlighet är lägre än den allmänna befolkningens, ett uttryck för så kallad healthy worker effect.

### **Beskrivning av resultat**

Artiklarna av Burstyn, 2005, och Randem, 2003, har gjorts på delvis samma population. Båda visas för fullständighet, men endast data från studien av Burstyn har inkluderats i evidensgraderingen för hjärtsjukdom.

För närmare beskrivning av statistiska mått och de förväxlingsfaktorer studierna har korrigerat för, och för samtliga data i varje studie, se Tabell 12.



Author, year Participants Reference	Exposure	Outcome	Association – least adjusted model	Association – most adjusted model
<i>Measure of association (95% CI)</i>				
Burstyn, 2005 n=12 367 men <i>Note 1: same population as Randem 2003</i> <i>Note 2: The relationship between benzo(a)pyren exposure and mortality is presented under Polycykliska Aromatiska Kolväten (PAH)</i>	Coal tar, average exposure in asphalt work (dimensionless units)	Circulatory diseases mortality	RR	–
			1.02 (0.72; 1.44)	
			1.11 (0.71; 1.72)	
			2.01 (1.29; 3.14)	
			• <0.12	1.35 (0.84; 2.18)
			• 0.13–0.25	1.85 (1.17; 2.91)
			• 0.67–0.33	p for trend <0.001
	• 0.34–0.99	Ischemic heart disease mortality	RR	
			1.01 (0.65; 1.57)	
			1.09 (0.64; 1.85)	
			1.80 (1.04; 3.10)	
			1.47 (0.84; 2.58)	
			1.64 (0.94; 2.84)	
			p for trend 0.04	
Coal tar, cumulative exposure (unit-years)	Circulatory diseases mortality	RR		
		1.04 (0.75; 1.43)		
		1.41 (0.99; 2.00)		
		1.41 (0.96; 2.08)		
		1.36 (0.89; 2.08)		
	• <0.29	1.31 (0.86; 1.99)		
	• 0.30–0.73	p for trend 0.11		
	• 0.74–1.41			
	• 1.42–2.09			
	• ≥ 2.10	RR		
Ischemic heart disease mortality	1.00 (0.66; 1.52)			
	1.29 (0.82; 2.01)			
	1.45 (0.90; 2.32)			
	1.41 (0.84; 2.36)			
	1.48 (0.90; 2.44)			
p for trend 0.07				

*Tabellen fortsätter på nästa sida*

**Tabell 4.9**  
Studier i vilka forskarna undersökt samband mellan exponering för asfalt och hjärt-kärlsjukdom.

Tabell 4.9  
fortsättning

Author, year Participants Reference	Exposure	Outcome	Association – least adjusted model	Association – most adjusted model
Randem, 2003 n=8 610 men <i>Note: same population as Burstyn 2005</i>	Asphalt	Circulatory system, mortality	SMR: 0.93 (0.83;1.03)	–
		Hypertension, mortality	SMR: 0.84 (0.34; 1.72)	
		Ischemic heart disease, mortality	SMR: 0.86 (0.75; 0.98)	
		Cerebro- vascular disease, mortality	SMR: 1.14 (0.89; 1.43)	
		Other disease of heart, mortality	SMR: 1.02 (0.71; 1.43)	
		Bitumen cumulative exposure 0-9.9 bitumen units x years 10–25.89 bitumen units x years >25.89 bitumen units x years	Circulatory diseases, mortality	SMR 0.94 (0.79;1.13) 0.94 (0.76;1.14) 0.86 (0.69;1.06)
Toren, 2007 n=less than 65 000 men	Asphalt fumes	Ischaemic heart disease mortality	RR: 1.12 (0.96; 1.30)	–
		Cerebro- vascular disease mortality	RR: 1.18 (0.86; 1.58)	

### Bedömning av evidensstyrka

- ▶ Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att avgöra om det finns något samband mellan exponering för asfalt och hjärtsjukdom, stroke respektive högt blodtryck.

Exponering	Antal deltagare (studier)	Utfall	Vetenskapligt underlag	Kommentar
Asfalt	< 77 400 (2 observationsstudier) <sup>a</sup>	Hjärt-sjukdom	Otillräckligt ⊕○○○	Precision (-1)
Asfalt	< 73 600 (2 observationsstudier) <sup>b</sup>	Stroke	Otillräckligt ⊕○○○	Precision (-1)
Asfalt	8 610 (1 observationsstudie) <sup>c</sup>	Högt blodtryck	Otillräckligt ⊕○○○	Endast en studie av tillräcklig kvalitet

**Tabell 4.10**  
Samband mellan exponering för asfalt och hjärt-kärlsjukdom.

<sup>a</sup> Burstyn, 2005, och Toren, 2007

<sup>b</sup> Randem, 2003, och Toren, 2007

<sup>c</sup> Randem, 2003

## Fenoxisyror och andra bekämpningsmedel

- ▶ Det finns ett måttligt starkt vetenskapligt underlag för samband mellan exponering för fenoxisyror med TCDD och hjärtsjukdom.
- ▶ Det finns ett begränsat vetenskapligt underlag för samband mellan exponering för fenoxisyror med TCDD och stroke.
- ▶ Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att avgöra om det finns något samband mellan exponering för fenoxisyror med TCDD och högt blodtryck.
- ▶ Det är inte möjligt att föra samman studierna om bekämpningsmedel och hjärtsjukdom i en bedömning eftersom det är alltför stor variation i de bekämpningsmedel som ingått i studierna. Detsamma gäller för bekämpningsmedel och stroke.

Bekämpningsmedel används mot skadeinsekter, ogräs, svampar, maskar och råttor. De flesta kan ge akuta och allvarliga skador vid förgiftning. Huvuddelen av bekämpningsmedlen används i jordbruket och jordbruksarbetarna använder så gott som alltid ett flertal olika bekämpningsmedel. Även arbetare i skogsbruk, växthus, golfbanor med mera blir exponerade. De flesta bekämpningsmedel har snabb omsättning vilket försvårar studier av långtidseffekter. Därför finns få studier av enstaka medel. Fenoxisyror, bland annat hormoslyr, utgör ett undantag. För övriga enskilda bekämpningsmedel finns knappast några epidemiologiska uppföljningsstudier av hjärt-kärlsjukdomar och i de blandexponerade kohorter som vi identifierat finns inga signifikanta riskökningar även om det finns tendenser till förhöjningar bland de mest högexponerade.

## Fenoxisyror

Det korrekta begreppet för fenoxisyror är klorderivat av fenoxiättiksyra, såsom 2,4-diklorfenoxiättiksyra (2,4-D) och 2,4,5-triklorfenoxiättiksyra (2,4,5-T). De har använts som växtbekämpningsmedel och har sålts under namnet hormoslyr, som använts bland annat för bekämpning av sly inom skogsbruket. Dessa herbicider förbjöds 1992 i Sverige på grund av att de innehöll mycket hälso-skadliga föroreningar i form av polyklorerade dibensodioxiner, bland annat 2,3,7,8-tetraklordibenso-p-dioxin (TCDD). TCDD har flera års halveringstid och kan därför mätas i kroppen under lång tid och används ofta som markör för fenoxisyraexponering. TCDD är cancerframkallande enligt IARC och mycket giftigt [190].

Vi har identifierat fyra studier av tillräcklig kvalitet under studieperioden som avser kemifabriksarbetare som arbetat med framställning av fenoxisyror, tre studier av jordbruksarbetare som sprutat bekämpningsmedel, en studie med både kemi- och jordbruksarbetare och en studie av nordamerikanska soldater som blandat hormoslyr för avlövning med flygplansbesprutning under kriget i Vietnam. Samtliga studier av kemifabriksarbetare visar signifikanta riskökningar för hjärtsjukdom men däremot inte för stroke, som dock studerats i färre studier. Bland jordbruksarbetare rapporteras inga signifikanta riskökningar men förhöjd risk för stroke bland högexponerade i en studie och för hjärtinfarkt i en annan där 2,4,5-T var det enda enskilda bekämpningsmedlet som gav signifikant förhöjd risk för hjärtinfarktincidens. De exponerade soldaterna hade signifikant förhöjd risk för ”aterosklerotisk hjärtsjukdom” och en nära signifikant riskökning för cerebrovaskulär sjukdom. Även om det finns svårigheter med att jämföra TCDD-halter i blod mellan olika studier förefaller det som att fabriksarbetarna har haft högre halter än jordbruksarbetare.

Baserat på djurförsök har en rad mekanismer identifierats som ökar risken för hjärt-kärlsjukdom vid exponering för TCDD, bland annat inflammation och oxidativ stress. I en systematisk översiktsartikel av dioxiner och död i hjärt-kärlsjukdom sammanfattas att dioxinexponering är associerad med ökad risk för död i både ischemisk hjärtsjukdom och stroke, starkare med den förra [191]. Artikeln bygger delvis på samma artiklar som vi identifierat.

## Beskrivning av resultat

Artiklarna av Boers 2010 och Hootveld 1998 har gjorts på samma population (Boers har gjort en längre uppföljning av samma kohort). Båda visas för fullständighet, men data har endast inkluderats en gång i evidensgraderingen.

I de fall man i en studie undersökt flera nivåer av en exponering anges lägsta till högsta exponering (eller motsvarande). För närmare beskrivning av statistiska mått och de förväxlingsfaktorer studierna har korrigerat för, och för samtliga data i varje studie, se Tabell 12.

Author, year Participants Reference	Exposure	Outcome	Association – least adjusted model	Association – most adjusted model
<i>Measure of association (95% CI)</i>				
Asp, 1994 n=1 909 men	Chlorophenoxy herbicides (including TCDD)	Ischemic heart disease	SMR (90% CI) 0.94 (0.80; 1.10)	–
		Other heart diseases and hypertension	SMR (90% CI) 1.03 (0.63; 1.59)	
		Cerebro- vascular disease	SMR (90% CI) 0.73 (0.48; 1.04)	
Boers, 2012 n=2 056 men <i>Note: partly same population as in study by Hooiveld 1998</i>	Phenoxy herbicides, TCDD (total cohort)	Diseases, circulatory system	HR: 1.07 (0.98; 1.16)	–
		Ischaemic heart disease	HR: 1.19 (1.08; 1.32)	
		Other heart diseases	HR: 0.77 (0.56; 1.05)	
		Cerebro- vascular diseases	HR: 0.98 (0.83; 1.16)	
	Phenoxy herbicides, TCDD, dose response measurements (total cohort, empirical model)	Ischaemic heart disease	HR Low: 1.17 (0.65; 2.09) Med: 1.00 (0.54; 1.85) High: 2.60 (1.57; 4.31)	
Calvert, 1998 n=543 33 women 510 men	2,3,7,8- tetrachlorod- ibenzo- p-dioxin (TCDD) in blood. Serum TCDD <238 pg/g lipid	Myocardial infarction	OR: 1.28 (0.67; 2.45)	OR: 1.14 (0.29; 4.49)
		Arrhythmia	OR: 0.89 (0.51; 1.53)	OR: 0.98 (0.56; 1.70)
		Hypertension	OR: 1.14 (0.79; 1.66)	OR: 1.34 (0.89; 2.02)
	2,3,7,8- tetrachlorod- ibenzo- p-dioxin (TCDD) in blood Serum TCDD ≥238 pg/g lipid	Myocardial infarction	OR: 1.49 (0.83; 2.68)	OR: 1.09 (0.23; 5.06)
		Arrhythmia	OR: 0.89 (0.54; 1.48)	OR: 0.77 (0.34; 1.78)
		Hypertension	OR: 1.22 (0.86; 1.72)	OR: 1.05 (0.58; 1.89)

Tabellen fortsätter på nästa sida

**Tabell 4.11**  
Studier i vilka  
forskarna undersökt  
samband mellan  
bekämpningsmedel  
och hjärt-kärlsjukdom.

Tabell 4.11  
fortsättning

Author, year Participants Reference	Exposure	Outcome	Association – least adjusted model	Association – most adjusted model	
Charles, 2010 N=7 540 men	Pesticide exposure	Circulatory diseases mortality (0-yr lag)	HR	HR	
			• Low	1.01 (0.68; 1.53)	0.89 (0.57; 1.32)
			• Medium	1.25 (0.95; 1.65)	1.19 (0.90; 1.59)
	• High	1.48 (1.04; 2.12)	1.39 (0.95; 1.95)		
	Circulatory diseases mortality (15-yr lag)	HR	HR		
		1.07 (0.81; 1.41)	0.97 (0.73; 1.30)		
		1.34 (0.89; 2.01)	1.23 (0.82; 1.89)		
	Coronary heart disease mortality (0-yr lag)	HR	HR		
		1.27 (0.75; 2.16)	1.23 (0.72; 2.09)		
		1.21 (0.80; 1.82)	1.18 (0.78; 1.80)		
	Coronary heart disease mortality (15-yr lag)	HR	HR		
		1.11 (0.61; 2.02)	1.06 (0.58; 1.93)		
		1.11 (0.75; 1.65)	1.06 (0.71; 1.58)		
	Coronary heart disease mortality (15-yr lag)	1.06 (0.55; 2.05)	1.01 (0.52; 1.96)		
2.02 (0.29; 14.37)		1.38 (0.93; 9.83)			
HR		HR			
Stroke mortality (0-yr lag)	HR	HR			
	0.79 (0.37; 1.66)	0.61 (0.27; 1.37)			
	1.33 (0.68; 2.06)	1.21 (0.76; 1.91)			
Stroke mortality (15-yr lag)	HR	HR			
	1.93 (1.15; 3.23)	1.73 (1.03; 2.91)			
	HR	HR			
Stroke mortality (15-yr lag)	1.08 (0.69; 1.69)	0.92 (0.58; 1.49)			
	1.65 (0.91; 3.01)	1.48 (0.81; 2.70)			
	5.26 (1.31; 21.10)	3.70 (0.92; 14.96)			
Cypel, 2016 n=3 086 men	TCDD	Hypertension	OR	–	
	Herbicide sprayer vs non-sprayer		1.74 (1.44; 2.11)		
	Vietnam service vs no service		1.26 (1.05; 1.53)		
	Vietnam sprayer vs Vietnam non-sprayer		1.77 (1.35; 2.30)		

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 4.11  
fortsättning

Author, year Participants Reference	Exposure	Outcome	Association – least adjusted model	Association – most adjusted model	
Flesch-Janys, 1995 n=1 189 men	TCDD 1 <sup>st</sup> to 6 <sup>th</sup> percentile exposure (ng/kg of blood fat) 1 <sup>st</sup> : 0–2.8 2 <sup>nd</sup> : 2.81–14.4 3 <sup>rd</sup> : 14.5–49.2 4 <sup>th</sup> : 49.3–156.7 5 <sup>th</sup> : 156.8–334.6 6 <sup>th</sup> : 344.7–3890.2	Cardio- vascular diseases	RR	–	
			1 <sup>st</sup> : 1.22 (0.81; 1.83)		
			2 <sup>nd</sup> : 0.88 (0.54; 1.44)		
			3 <sup>rd</sup> : 1.35 (0.91-2.01)		
			4 <sup>th</sup> : 1.64 (1.12; 2.39)		
			5 <sup>th</sup> :1.53 (0.95; 2.44)		
			6 <sup>th</sup> : 1.96 (1.15-3.34)		
			p for trend= 0.01		
			Ischemic heart diseases	RR	
			1 <sup>st</sup> : 1.43 (0.83; 2.44)		
2 <sup>nd</sup> : 0.81 (0.41; 1.61)					
3 <sup>rd</sup> : 1.18 (0.65; 2.16)					
4 <sup>th</sup> : 0.90 (0.47; 1.75)					
5 <sup>th</sup> :1.61 (0.85; 3.04)					
6 <sup>th</sup> : 2.48 (1.32; 4.66)					
p for trend <0.01					
		Other cardio- vascular diseases	RR		
			1 <sup>st</sup> : 1.02 (0.54; 1.92)		
			2 <sup>nd</sup> : 0.98 (0.49; 1.97)		
			3 <sup>rd</sup> : 1.54 (0.90; 2.64)		
			4 <sup>th</sup> : 2.52 (1.57; 4.06)		
			5 <sup>th</sup> :1.46 (0.72; 2.94)		
			6 <sup>th</sup> : 1.24 (0.45; 3.40)		
			p for trend=0.27		

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 4.11  
fortsättning

Author, year Participants Reference	Exposure	Outcome	Association – least adjusted model	Association – most adjusted model
<i>fortsättning</i>	PCDD/F combined (total toxic equivalencies)	Cardio- vascular diseases	RR 1 <sup>st</sup> : 0.93 (0.57; 1.50) 2 <sup>nd</sup> : 0.92 (0.59; 1.46) 3 <sup>rd</sup> : 1.48 (1.01; 2.17) 4 <sup>th</sup> : 1.55 (1.07; 2.24) 5 <sup>th</sup> : 1.63 (1.01; 2.64) 6 <sup>th</sup> : 2.06 (1.23; 3.45) p for trend < 0.01	–
Flesch-Janys, 1995 n= 1 189 men	1st to 6th percentile exposure (ng/ kg of blood fat) 1 <sup>st</sup> : 1.0-12.2 2 <sup>nd</sup> : 12.3-39.5 3 <sup>rd</sup> : 39.6-98.9 4 <sup>th</sup> : 99.0-278.5 5 <sup>th</sup> : 278.6-545.0 6 <sup>th</sup> : 545.1-4361.9	Ischemic heart diseases	RR 1 <sup>st</sup> : 1.02 (0.54; 1.95) 2 <sup>nd</sup> : 0.96 (0.51; 1.82) 3 <sup>rd</sup> : 0.97 (0.52; 1.81) 4 <sup>th</sup> : 1.13 (0.64; 2.00) 5 <sup>th</sup> : 1.73 (0.92; 3.27) 6 <sup>th</sup> : 2.72 (1.49; 4.98) p for trend < 0.01	
		Other cardio- vascular diseases	RR 1 <sup>st</sup> : 0.84 (0.40; 1.74) 2 <sup>nd</sup> : 0.91 (0.48; 1.75) 3 <sup>rd</sup> : 2.05 (1.26; 3.36) 4 <sup>th</sup> : 2.07 (1.27; 3.38) 5 <sup>th</sup> : 1.53 (0.73; 3.20) 6 <sup>th</sup> : 1.19 (0.44; 3.26) p for trend=0.30	
Hooiveld, 1998 n=1 031 men <i>Note: partly same population as in study by Boers 2012</i>	Phenoxy herbicides, TCDD, • medium levels • high levels	Circulatory system mortality	RR 1.8 (1.0; 3.6) 2.3 (1.2; 4.3)	RR 1.5 (0.8; 2.8) 1.5 (0.8; 2.9)
		Ischemic heart diseases mortality	RR 1.8 (0.8; 4.1) 3.1 (1.4; 6.5)	RR 1.5 (0.7; 3.6) 2.3 (1.0; 5.0)
		Cerebro- vascular disease mortality	RR 2.9 (0.8; 11.6) 1.5 (0.3; 7.1)	RR 2.0 (0.5; 8.2) 0.8 (0.2; 4.1)
		Other heart disease mortality	RR 1.5 (0.2; 10.4) 0.7 (0.1; 7.9)	RR 1.1 (0.2; 7.6) 0.4 (0.0; 4.9)

Tabellen fortsätter på nästa sida



Tabell 4.11  
fortsättning

Author, year Participants Reference	Exposure	Outcome	Association – least adjusted model	Association – most adjusted model	
Ketchum, 2005 n=20 340 for circulatory diseases n=11 311 for other diseases Gender not stated	Dioxin from herbicides	Circulatory diseases	RR Low exposure: 1.8 (0.9; 3.5) High exposure: 1.5 (0.7; 3.3)	–	
		Atherosclerotic heart disease	RR: 1.7 (1.1; 2.5)		
		Cardiomyopathy	RR: 0.5 (0.1; 3.8)		
		Cerebrovascular disease	RR: 2.3 (0.9; 6.0)		
		Hypertensive disease	RR: 2.5 (0.6; 10.8)		
Manuwald, 2012 n=1 589 398 women and 1 191 men	2,4,5-trichloro- phenoxyacetic acid (TCDD) Women >0 to <19.5 ppt <19.5 to <78.3 ppt >78.3 ppt Men >0 to <13.1 ppt <13.1 to <77.4 ppt <77.4 to <334.5 ppt >334.5 ppt	Diseases of circulatory system mortality	SMR	–	
			Women	0.79 (0.39; 1.41)	
				0.78 (0.46; 1.23)	
				0.73 (0.44; 1.15)	
			Women, total	0.74 (0.56; 0.94)	
			Men	1.14 (0.86; 1.49)	
				1.20 (0.92; 1.53)	
				1.55 (0.97; 2.35)	
				1.44 (0.89; 2.20)	
			Men, total	1.16 (1.02; 1.31)	
			Cerebrovascular disease	Women 0.84 (0.32; 1.15) Men 1.57 (1.19; 2.05)	

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 4.11  
fortsättning

Author, year Participants Reference	Exposure	Outcome	Association – least adjusted model	Association – most adjusted model	
Mills, 2009 n=54 069 men (mortality) n=32 024 men (incidence )	Pesticides, lifetime exposure	Myocardial infarction mortality	HR	–	
	• 51–100 days		1.06 (0.76; 1.47)		
	• 101–250 days		0.93 (0.71; 1.23)		
	• >250 days		0.97 (0.75; 1.26)		
	High-pesticide- exposures		HR		
	• event		0.88 (0.57; 1.38)		
• pesticide- poisoning		1.40 (0.66; 2.97)			
• Pesticides, lifetime exposure, 51–100 days	Myocardial infarction incidence	HR			
• 101–250 days		1.10 (0.83; 1.46)			
• >250 days		1.14 (0.91; 1.42)			
High-pesticide- exposures		HR			
• event		1.12 (0.84; 1.48)			
• pesticide- poisoning		0.94 (0.48; 1.82)			
Nugteren, 2012 n=4 465 women	Pesticides exposure	Preeclampsia	OR: 1.28 (0.17; 9.43)	OR: 0.89 (0.12; 6.75)	
Ott, 1996 n=243 men	TCDD	Diseases of circulatory system	SMR		
			• All	0.8 (0.6; 1.2)	
			• <0.1 µg/kg body weight	0.8 (0.4; 1.4)	
			• 0.1–0.99 µg/kg	1.0 (0.5; 1.7)	
	• ≥1 µg/kg	0.8 (0.4; 1.3)			
		Ischaemic heart disease	SMR		
		0.7 (0.4; 1.1)			
		0.9 (0.3; 1.8)			
		0.7 (0.2; 1.7)			
		0.6 (0.2; 1.3)			
Rinsky, 2013 51 603 men	Pesticide use	Stroke mortality	HR: 1.73 (0.77; 3.92)	–	
	High-pesticide- exposures event		HR: 0.91 (0.52; 1.58)		
	Pesticide use		HR		
	6–10 years		1.41 (0.87; 2.3)		
	>30 years		1.31 (0.84; 2.02)		
	Lifetime pesticide exposure		HR		
51–100		1.56 (1.04; 2.33)			
101–250		1.13 (0.79; 1.62)			
>250 days		1.09 (0.78; 1.55)			

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 4.11  
fortsättning

Author, year Participants Reference	Exposure	Outcome	Association – least adjusted model	Association – most adjusted model
Steenland, 1999 n=5 132 men	TCDD (2,3,7,8-tetra- chlorodi-benzo- p-dioxin)	Ischemic heart disease mortality	SMR: 1.09 (1.00; 1.20) –	
		Cumulative exposure	RR <19: 1.00 19–139: 1.23 (0.75; 2.00) 140–580: 1.34 (0.83; 2.18) 581–1 649: 1.30 (0.79; 2.13) 1 650–5 739: 1.39 (0.86; 2.24) 5 740–20 200: 1.57 (0.96; 2.56) ≥20 200: 1.75 (1.07; 2.87)	
		Cerebro- vascular disease mortality	SMR: 0.96 (0.74; 1.21)	

Tabellen fortsätter på nästa sida

Author, year Participants Reference	Exposure	Outcome	Association – least adjusted model	Association – most adjusted model
Vena, 1998 n=21 863 Both women and men participated, but the number of participants of each sex is not specified	Exposure to 2,3,7,8-tetra- chlorodibenzo-p- dioxin or higher chlorinated dioxins (TCDD/HCD) Exposure (dichotomous) and 1–4, 5–9, 10–19 and ≥20 years	All circulatory disease mortality	RR- Exposure (yes/no) – 1.51 (1.17; 1.96) RR - Exposure (years) 1.16 (0.98; 1.38) 1.32 (1.08; 1.60) 1.28 (1.05; 1.55) 0.96 (0.73; 1.27) SMR Women: 1.0 (0.73; 1.32) Men: 0.91 (0.87; 0.95) All: 0.94 (0.88; 0.99)	
		Ischemic heart disease mortality	RR- Exposure (yes/no) 1.67 (1.23; 2.26) RR - Exposure (years) 1.05 (0.86; 1.29) 1.17 (0.92; 1.48) 1.21 (0.96; 1.53) 0.98 (0.70; 1.36) SMR Women: 1.07 (0.68; 1.59) Men: 0.92 (0.87; 0.98) All: 0.97 (0.90; 1.04)	
		Cerebro- vascular disease mortality	RR- Exposure (yes/no) 1.54 (0.83; 2.88) RR - Exposure (years) 1.13 (0.70; 1.82) 1.39 (0.83; 2.32) 1.22 (0.72; 2.08) 0.30 (0.10; 0.91) SMR Women: 0.73 (0.33; 1.38) Men: 0.86 (0.76; 0.97) All: 0.84 (0.71; 0.98)	

## **Bedömning av evidensstyrka**

Det finns ett måttligt starkt vetenskapligt underlag för samband mellan exponering för fenoxisyror med TCDD och hjärtsjukdom.

Det finns ett begränsat vetenskapligt underlag för samband mellan exponering för fenoxisyror med TCDD och stroke.

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att avgöra om det finns något samband mellan exponering för fenoxisyror med TCDD och högt blodtryck.

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att avgöra om det finns något samband mellan exponering för bekämpningsmedel och tillstånd med blodtrycksförändringar under graviditet.

**Tabell 4.12**  
Samband mellan  
exponering för  
bekämpningsmedel  
och hjärt-kärlsjukdom.

Exponering	Antal deltagare (studier)	Utfall	Vetenskapligt underlag	Kommentar
Bekämpningsmedel	83 839 (9 observationsstudier) <sup>a</sup>	Hjärt-sjukdom		Det är inte möjligt att föra samman studierna i en bedömning, eftersom det är alltför stor variation i de bekämpningsmedel som ingått i studierna
Fenoxisyror med TCDD	31 026 (5 observationsstudier) <sup>b</sup>	Hjärt-sjukdom	Måttligt starkt ⊕⊕⊕○	Dos-respons (+1)
Bekämpningsmedel	68 240 (7 observationsstudier) <sup>c</sup>	Stroke		Det är inte möjligt att föra samman studierna i en bedömning, eftersom det är alltför stor variation i de bekämpningsmedel som ingått i studierna
Fenoxisyror med TCDD	29 051 (3 observationsstudier) <sup>d</sup>	Stroke	Begränsat ⊕⊕○○	
Bekämpningsmedel	11 883 (2 observationsstudier) <sup>e</sup>	Högt blodtryck		Det är inte möjligt att föra samman studierna i en bedömning, eftersom det är alltför stor variation i de bekämpningsmedel som ingått i studierna
Fenoxisyror med TCDD	3 086 (1 observationsstudie) <sup>f</sup>	Högt blodtryck	Otillräckligt ⊕○○○	Endast en studie av tillräcklig kvalitet
Bekämpningsmedel	4 465 (1 observationsstudie) <sup>g</sup>	Tillstånd med blodtrycksförändringar under graviditet	Otillräckligt ⊕○○○	Endast en studie av tillräcklig kvalitet

<sup>a</sup> Asp, 1994; Boers, 2012/ Hooiveld, 1998; Calvert, 1998; Charles, 2010; Flesch-Janys, 1995; Ketchum, 2005; Mills, 2009; Ott, 1996; Steenland, 1999; Vena, 1998

<sup>b</sup> Boers, 2012/Hooiveld, 1998; Calvert, 1998; Flesch-Janys, 1995; Steenland, 1999; Vena, 1998

<sup>c</sup> Asp, 1994; Boers, 2012/ Hooiveld, 1998; Charles, 2010; Ketchum, 2005; Rinsky, 2013; Steenland, 1999; Vena, 1998

<sup>d</sup> Boers, 2012/Hooiveld, 1998; Steenland, 1999; Vena, 1998

<sup>e</sup> Calvert, 1998; Ketchum 1998

<sup>f</sup> Cypel, 2016

<sup>g</sup> Nugteren, 2012

## Bly

- Det finns ett begränsat vetenskapligt underlag för samband mellan exponering för bly och hjärtsjukdom, stroke respektive högt blodtryck.

Blyexponering förekommer i bland annat blysmältverk, vissa gjuterier, glasbruk, vid skrotning, skärbränning, slipning och renoveringsarbeten i blyinnehållande material eller material som målats med blyfärg med mera. Bly är toxiskt för flera organ i kroppen. Mycket hög blyexponering (>5 mikromol/l blod hos vuxna) ger hjärteffekter på grund av en direkt toxisk effekt på hjärtmuskeln. Bly är njurskadande (med sekundära effekter på blodtrycksreglering) och påverkar nervsystemet vid betydligt lägre nivåer, en sänkt hjärtfrekvensvariabilitet ses vid omkring 1,5 mikromol/l [192].

Vi identifierade nio epidemiologiska studier av risk för hjärtsjukdom med tillräcklig kvalitet, varav två täcker samma population och vi valt att ta fasta på den med längst uppföljning och bäst dosberäkning. Tre av dessa studier indikerar en lätt till måttligt ökad risk för ischemisk hjärtsjukdom [50,103,163]. De ger också visst stöd för dos-respons genom att riskökningen föreligger hos de som klassats som högexponerade men inte hos lågexponerade [163], att samband finns med genomsnittlig blodblynivå [103], och att riskökningen är högre hos de som arbetat under en period med högre exponeringsnivåer [50]. En studie finner en generell lätt ökad risk för kardiovaskulär sjukdom med dos-respons, men ingen signifikant överrisk för ischemisk hjärtsjukdom [7]. De övriga studierna indikerar dock ingen överrisk, eller ger osäkra skattningar. Två av dessa, Gustavsson 2001 [55] och Lundström 1997 [96], avser dock betydligt lägre exponeringsnivåer än de övriga.

De nio studier av tillräcklig kvalitet avseende blyexponering och stroke som vi identifierat har större likheter än studierna inom hjärtområdet. Här finner hälften av studierna [24,31,40,98,103] en ökad risk hos de som identifieras som högexponerade, en lätt men inte signifikant ökad risk ses också Steenland/Bertke [7,140], i en sådan grupp. Detta skulle kunna tala för att risken bara är ökad vid mycket hög exponering eftersom studierna av Gerhardsson 1995 [50] och Lundström 1997 [96], som rör exponering vid mer måttliga nivåer (som kan förekomma i dagens svenska arbetsliv) inte visar en ökad risk. En stor befolkningsbaserad studie med 85 000 yrkesmässigt exponerade [163] visar dock en måttlig men signifikant riskökning hos den högst exponerade fjärdedelen, vilket skulle kunna tala för att det snarast är en fråga om att ha tillräcklig statistisk styrka för att identifiera en måttlig riskökning.

En bakomliggande orsak till hjärtinfarkt och i än högre grad stroke, är förhöjt blodtryck. Vi identifierade elva studier (varav två avser samma studiepopulation) med tillräcklig kvalitet av blyexponering och blodtrycksökning. Tidiga studier av högt yrkesmässigt exponerade arbetare (Cooper 1985 [24], Parkinson 1987 [116], Weiss 1988 [157], Schwartz 2000 [133]; dock inte Ehrlich 1998 [35]) talade för en blodtrycksökning kopplad till blyexponering, men senare studier har givit en mer blandad bild (Telisman 2004 [150], Glenn 2006 [52]). Vad gäller samband mellan blyexponering och död i sjukdom relaterad till högt blodtryck finner vi en ökad mortalitet som är mest uttalad i den högexponerade gruppen hos Cooper och medarbetare 1985 [24], samt nominella (men inte

statistiskt signifikanta) riskökningar hos Fanning [40] och Steenland/Bertke [7]. En studie (Davies [31]) är inkonklusiv på grund av få fall. Djurexperimentellt ger blyexponering en ökning av blodtrycket, med en relativt sett mer uttalad effekt vid låga än höga nivåer. Ett flertal studier av blyexponering i den allmänna befolkningen talar för en ökning av både systoliskt och diastoliskt blodtryck vid blyexponering, samt för ökad risk för utveckling av högt blodtryck, även om bilden inte är entydig. Associationen var starkare med exponeringsmättet bly i skelett än med bly i blod, troligen därför att skelettkoncentration återspeglar långtidsexponering. National Toxicology Program konkluderade 2012 (NTP 2012) att det finns tillräckliga belägg för att exponering i den allmänna miljön även vid låga nivåer (blodbly <0,5 mikromol/l) ger en liten men detekterbar ökning av blodtryck och risk för högt blodtryck. En förklaring till blodtrycksökning vid höga nivåer kan vara njurskada orsakad av blyexponeringen. Det finns också andra möjliga mekanismer, som oxidativ stress och inflammation, dysfunktion i endotelet i kärlväggen med mera [193].

I tidigare översikter har evidens för samband mellan blyexponering och klinisk sjukdom i form av högt blodtryck och cerebravaskulär sjukdom bedömts vara stark [194] eller bedömts tala för (suggestive of) samband [192,193,195].

I dessa översikter har man också vägt in data från effekt av blyexponering i den allmänna befolkningen. Det är i båda fallen integrerade dosmått över tid (bly i skelett eller upprepade mätningar av bly i blod) som bedöms vara den bästa riskmarkören, det vill säga det är för både den allmänna befolkningen och yrkesmässigt exponerade den långsiktiga exponeringen som bedöms vara relevant. Vad gäller blodtrycksförhöjning av blyexponering finns en effekt även i lågdosområdet.

## **Beskrivning av resultat**

Studierna av Bertke, 2016, och Steenland, 1992, har gjorts på samma population. Båda studierna redovisas i tabellen, men data har enbart inkluderats en gång i evidensgraderingen.

För närmare beskrivning av statistiska mått och de förväxlingsfaktorer studierna har korrigerat för, och för samtliga data i varje studie, se Tabell 12.



Author, year Participants Reference	Exposure	Outcome	Association – least adjusted model	Association – most adjusted model
<i>Measure of association (95% CI)</i>				
Bertke, 2016 n=1 990 men <i>Note: same population as in study by Steenland, 1992</i>	Cumulative lead exposure mg/m <sup>3</sup> –days • 0-<209: • 209–757 • >757	Cardio- vascular disease	RR 1.06 (0.89; 1.26) 1.19 (1.00; 1.42) Trend, p=0.04	
		Ischemic heart disease	RR 1.02 (0.81, 1.27) 1.16 (0.93, 1.45) Trend, p=0.17	–
		Hypertension with heart disease	RR 2.37 (0.48, 11.6) 2.82 (0.58, 13.8) Trend, p=0.24	
		Hypertension with no heart disease	RR 0.84 (0.50, 1.42) 0.93 (0.55, 1.58) Trend, p=0.84	
		Cerebro- vascular disease	RR 1.13 (0.73, 1.75) 1.38 (0.90, 2.12) Trend, p=0.13	

*Tabellen fortsätter på nästa sida*

**Tabell 4.13**  
Studier i vilka forskarna undersökt samband mellan exponering för bly och hjärt-kärlsjukdom.

Tabell 4.13  
fortsättning

Author, year Participants Reference	Exposure	Outcome	Association – least adjusted model	Association – most adjusted model
Cooper, 1985 n= 6 819 men (4 519 at lead battery plants and 2 300 at lead production facilities)	Lead lead battery plants • -"- 1–9 years employment • -"- 10–19 ys employment • -"- >20 years employment lead production facilities • -"- 1–9 years employment • -"- 10–19 ys employment • -"- >20 years employment The mean lead in urine was 129.7 µgram/l (6.3 µmol/l) for workers at battery plants and 173.2 µgram/l (8.4 µmol/l) for lead production workers	Vascular lesions, central nervous system mortality	SMR	–
			93 (77; 111)	
			82	
			100	
			89	
			132 (98; 175)	
		119		
		133		
		146		
		Circulatory system (all diseases) mortality	SMR	
		100 (93; 108)		
		80		
		109		
		105		
		91 (79; 103)		
87				
115				
102				
Arterio- sclerotic heart disease	SMR			
94 (86; 102)				
62				
11				
99				
76 (64; 89)				
69				
115				
80				
Hypertensive heart disease mortality	SMR			
128 (89; 178)				
203 (113; 335)				
Other hypertensive disease mortality	SMR			
320 (197; 489)				
475 (218; 902)				

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 4.13  
fortsättning

Author, year Participants Reference	Exposure	Outcome	Association – least adjusted model	Association – most adjusted model
Davies, 1984 n=1 077 men	Lead  Ratios were evaluated for 57 men with certified lead intoxication versus other workers	Hypertensive disease	Ratio between observed deaths and expected deaths: 0	
		Cerebro- vascular disease	Ratio between observed deaths and expected deaths 4.10, p < 0.001  Early cohorts Men with lead intoxication; O/E 7/1.74**, other men O/E 23/24  Late cohort (lower exposure): O/E 1/6.52  This is suggestive of dose-response	
Ehrlich, 1998 n=382 men	Lead	Blood pressure	There was no significant association between any of the Pb exposure measures and either systolic or diastolic blood pressure, or hypertension defined categorically	
Fanning, 1988 n=2 073 men	Lead  40 to 80 µg/100 ml in blood 1966-85, higher before that	Diseases of the circulatory system, mortality	OR: 1.07, n.s	–
		Hypertensive disease, mortality	OR: 1.26, n.s	
		Ischaemic heart disease, mortality	OR: 0.96, n.s	
		Cerebro- vascular disease, mortality	OR by year of death 1926–45: 4.57, n.s. 1946–65: 1.94 p<0.05 1966–85: 0.96, n.s. Total period: 1.24, n.s.	

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 4.13  
fortsättning

Author, year Participants Reference	Exposure	Outcome	Association – least adjusted model	Association – most adjusted model
Gerhardsson, 1995 n= 664 men	Lead, mean concentration of 3.0 $\mu\text{mol Pb/l}$ in 1969 to 1.6 $\mu\text{mol/l}$ in 1985  • Total cohort  • First employed $\leq 1969$  • First employed $\geq 1970$	Cardio- vascular diseases mortality	SMR 1.46 (1.05;2.02) 1.54 (1.07; 2.20) 1.19 (0.48; 2.46)	–
		Ischaemic heart diseases mortality	SMR 1.72 (1.20; 2.42) 1.81 (1.22; 2.65) 1.38 (0.51; 3.00)	
		Cerebro- vascular diseases mortality	SMR 0 (0.00; 1.23) 0 (0.00; 1.55) 0 (0.00; 5.95)	
Glenn, 2006 n=575 140 women 435 men	Lead, measured as  • tibia lead  • longitudinal blood lead (controlling for the baseline association of cumulative dose with baseline blood pressure)	Systolic blood pressure	$\beta$ (95% CI) –0.02 (–0.03 to –0.01) 0.09 (0.02 to 0.16)	
Gustavsson, 2001 n=2 993 Cases Women: 398 Men: 937 Controls Women: 538 Men: 1 120	Lead in air ( $\text{mg/m}^3$ )  • unexposed  • $>0-0.03$  • $\geq 0.4$	Myocardial infarction	RR 1 0.94 (0.75; 1.18) 1.17 (0.75; 1.82)	RR 1 0.88 (0.69; 1.12) 1.03 (0.64; 1.65)
Lundstrom, 1997 n= 3 979 men	Lead exposure  The annual mean (arithmetic) B-Pb value of was 3.0 $\mu\text{mol/l}$ in 1950 and approximately 1.6 $\mu\text{mol/l}$ in 1987  • Total cohort  • Highest exposed	Cardio- vascular diseases	SMR 0.9 (0.8; 1.0) 0.8 (0.7; 1.0)	–
		Ischemic heart diseases	SMR 0.8 (0.7; 1.0) 0.7 (0.6; 0.9)	
		Cerebro- vascular diseases	SMR 0.8 (0.6; 1.2) 0.9 (0.5; 1.4)	

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 4.13  
fortsättning

Author, year Participants Reference	Exposure	Outcome	Association – least adjusted model	Association – most adjusted model
Malcolm, 1982 n=1 898 254 women 1 644 men	Lead	Cerebro-vascular accidents, mortality	A significant excess of deaths from cerebrovascular accidents was found among pensioners dying between 1925 and 1976 in the most exposed group, but not among men in the same exposure group dying in employment	–
			Highest exposure group 1925–76: 43 obs, 33.69 expected, p=0.055 1925–1961: 24 obs, 9.3 expected, p<0.001	
			There was an excess in the most exposed group, but it was not statistically significant (p =0.055)	
			Most of the excess occurred in the 65–69 years old group where 18 deaths were observed compared with 7.5 expected, (p <0.001)	
			In the 70 and over age group 25 deaths were observed compared with 26.19 expected	
			There was no excess of observed to expected deaths among any of the three groups of women in any of the cause groups examined	
		Deaths from hypertensive disease, other circulatory disease	There was no significant excess of deaths from hypertensive disease, nor any other circulatory disease	

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 4.13  
fortsättning

Author, year Participants Reference	Exposure	Outcome	Association – least adjusted model	Association – most adjusted model
McElvenny, 2015 n=9 122 women and men	Lead exposure at work	Circulatory system diseases	SMR	
			Women: 102 (88; 118)	
			Men: 105 (99; 111) Total: 105 (99; 110)	
	Blood lead levels		–	HR
	• Mean			1.30 (1.17; 1.44)
	• Maximum			1.25 (1.14; 1.37)
	Assessed lead level, based on job		–	HR
	• Medium vs low			1.09 (0.95; 1.24)
	• High vs low			1.11 (0.94; 1.30)
	Lead exposure at work	Ischemic heart disease	SMR	
			Women: 102 (82; 127)	
			Men: 106 (99; 114) Total: 106 (99; 113)	
Blood lead levels			HR	
• Mean			1.30 (1.17; 1.43)	
• Maximum			1.23 (1.11; 1.34)	
Assessed lead level			HR	
• Medium vs low			1.02 (85; 1.18)	
• High vs low			1.02 (0.82; 1.22)	
Lead exposure at work	Cerebro- vascular disease	SMR		
		Women: 105 (75; 146)		
		Men: 119 (101; 139) Total: 116 (100; 134)		
Blood lead levels			HR	
• Mean			1.15 (0.83; 1.28)	
• Maximum			1.23 (0.98; 1.48)	
Assessed lead level			HR	
• Medium vs low			1.25 (0.87; 1.62)	
• High vs low			1.50 (1.07; 1.93)	

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 4.13  
fortsättning

Author, year Participants Reference	Exposure	Outcome	Association – least adjusted model	Association – most adjusted model
Parkinson, 1987 n=428 men	Time weighted average blood lead values (a cumulative index derived for the lead exposed workers from all blood lead values since date of hire taken by the lead battery companies)	Systolic blood pressure	Inter-correlation: 0.10 (p<0.05)	Lead vs control: $\beta = -0.029$  Time weighted average for blood lead calculated for lead workers only: $\beta = 0.070$
		Diastolic blood pressure	Inter-correlation: 0.11 (p<0.05)	Lead vs control: $\beta = 0.15$  Time weighted average for blood lead calculated for lead workers only: $\beta = 0.09$
Schwartz, 2000 n= 543 men	Exposure to organolead 2–4 year follow-up from enrolment in study <ul style="list-style-type: none"><li>• Blood lead</li><li>• -" (3 outliers excluded)</li></ul>	Systolic	OR	OR
			0.95 (0.87; 1.03)	x age interaction 0.98 (0.97; 0.99)
	Exposure to organolead <ul style="list-style-type: none"><li>• Tibial lead</li><li>• Tibial lead; cheletable lead</li></ul>	Systolic	OR	OR
			1.03 (0.87; 1.24)	x age interaction 1.00 (0.99; 1.00)
	Exposure to organolead Blood lead; DSMA- cheletable lead	Diastolic	OR (0.99; 1.02)	–
Exposure to organolead Tibial lead, DSMA- cheletable lead	Diastolic	OR 0.96 (0.87; 1.07)	OR x age interaction 1.00 (0.99; 1.01)	
Blood lead	Blood pressure	Systolic $\beta = 0.504, p = 0.04$  Diastolic $\beta = 0.288, p = 0.12$	–	

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 4.13  
fortsättning

Author, year Participants Reference	Exposure	Outcome	Association – least adjusted model	Association – most adjusted model
Steenland, 1992 n = 1 990 men <i>Note: same population as in study by Bertke, 2016</i>	Lead, average airborne lead concentrations of 3.1 mg/m <sup>3</sup> and blood leads averaged 56.3 µg/100 ml	Ischemic heart disease	SMR All : 0.94 (0.84; 1.05) 1–5 years: 1.02 5–20 years: 0.92 >20 years: 0.86 High lead subcohort: 0.99 (0.87; 1.12)	
		Hypertension with heart disease	SMR All: 0.97 (0.53; 1.63) 1–5 years: 0.60 5–20 years: 0.90 >20 years: 1.57 High lead subcohort: 1.18 (0.60; 2.05)	–
		Hypertension with no heart disease	SMR All: 1.73 0.63, 3.77 1–5 years: 1.54 5–20 years: 1.51 >20 years: 2.38 High lead subcohort: 1.18 (0.60; 2.05)	
		Cerebro- vascular disease	SMR All: 1.05 (0.82; 1.32) 1–5 years: 0.83 5–20 years: 1.01 Trend: p=0.07 High lead subcohort: 2.49 (0.24; 3.52)	
Telisman, 2004 n=151 men	Lead, exposure more than 2 years, age 20–45. Long- term average BPb- values <400 µg/l Lead in blood	Blood pressure	β (Pearson) 0.069, n.s. 0.027, n.s.	Not significant (estimate not presented)
		Erythrocyte protoporphyrin	β (Pearson) 0.191, p=0.06 0.068 n.s.	β (Pearson) 0.330, p=0.001, 0.195, p=0.05

Tabellen fortsätter på nästa sida



Tabell 4.13  
fortsättning

Author, year Participants Reference	Exposure	Outcome	Association – least adjusted model	Association – most adjusted model
Tollestrup, 1995 n= 1 225 (893 with occupational exposure) 225 women and 667 men	NB lead arsenate High exposure (lead in blood at start of study, 1938) Men mean 43.9 µg/dl Women mean 34.4 µg/dl	Coronary heart diseases	HR	
			Women	0.80 (0.31; 2.11)
			Men	0.98 (0.49; 1.94)
	Intermediate exposure Men mean 29.5 µg/dl Women mean 21.9 µg/dl	Other heart diseases	HR	
			Women	0.93 (0.29; 3.00)
			Men	0.63 (0.26; 1.54)
	Consumers' exposure Intermediate exposure Men mean 26.3 µg/dl Women mean 25.8 µg/dl	Stroke	HR	
			Women	1.40 (0.54; 3.62)
			Men	1.87 (0.66; 5.34)
	Weiss 1988 n=70 men	Blood lead Low (20–29 µg/100 mL) High (≥30 µg/100 mL)	Systolic blood pressure	Correlation after three years. Coefficient, SE
0.224, 2.251 p=0.921				–1.415, 2.233 p=0.527
5.804, 2.748 p=0.036				4.467, 2.672 p=0.097
				Bootstrap estimate of effect of high exposure (90% CI)
				5.8 (1.5–11.5) mm Hg
Virtanen, 2002 n=507 000 men	Lead exposure based on JEM • Low (0–74 percentile) • High (75% percentile)	Cardio- vascular death	RR	–
			1.00 (0.93; 1.08)	
		Myocardial infarctions	RR	
			1.01 (0.93; 1.10)	
		Cerebro- vascular disease	RR	
			1.13 (1.00; 1.28)	
			1.24 (1.00; 1.55)	

## Bedömning av evidensstyrka

Det finns ett begränsat vetenskapligt underlag för samband mellan exponering för bly och hjärtsjukdom, stroke respektive högt blodtryck.

Tabell 4.14  
Samband mellan  
exponering för bly och  
hjärt-kärlsjukdom.

Exponering	Antal deltagare (studier)	Utfall	Vetenskapligt underlag	Kommentar
Bly	534 640 (8 observationsstudier) <sup>a</sup>	Hjärt-sjukdom	Begränsat ⊕⊕○○	
Bly	534 622 (9 observationsstudier) <sup>b</sup>	Stroke	Begränsat ⊕⊕○○	
Bly	15 035 (11 observationsstudier) <sup>c</sup>	Högt blodtryck	Begränsat ⊕⊕○○	

<sup>a</sup> Bertke, 2016; Cooper, 1985; Fanning, 1988; Gerhardsson, 1995; Gustavsson, 2001; Lundstrom, 1997; McElvenny, 2015; Virtanen, 2002 (data från studien av Steenland, 1992 inte inräkad, då det är samma population som Bertke)

<sup>b</sup> Bertke, 2016; Cooper, 1985; Davies, 1984; Fanning, 1988; Gerhardsson, 1995; Lundstrom, 1997; Malcolm, 1982; McElvenny, 2015; Virtanen, 2002 (data från studien av Steenland, 1992 inte inräkad, då det är samma population som Bertke)

<sup>c</sup> Bertke, 2016; Cooper, 1985; Davies, 1984; Erlich, 1998; Fanning, 1988; Glenn, 2006; Malcolm, 1982; Parkinson, 1987; Schwartz, 2000; Telisman, 2004; Weiss, 1988 (data från studien av Steenland, 1992 inte inräkad, då det är samma population som Bertke)

## Dinitrotoluen

- ▶ Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att avgöra om det finns något samband mellan exponering för dinitrotoluen och hjärtsjukdom, stroke respektive högt blodtryck.

Dinitrotoluen används vid framställning av ammunition och sprängämnen samt färgämnen. Dessutom används en isomer (2,4-dinitrotoluen) vid syntes av toluendiamin och toluendiisocyanat samt förekommer som intermediär vid framställning av polyuretanskum [196]. Användningen av dinitrotoluen var omkring 600 ton 1992 i Sverige men har sjunkit under åren till omkring 10 ton år 2014, enligt statistik från Kemikalieinspektionen. Dinitrotoluen kan absorberas via huden.

## Beskrivning av resultat

För närmare beskrivning av statistiska mått och de förväxlingsfaktorer studierna har korrigerat för, och för samtliga data i varje studie, se Tabell 12.

Author, year Participants Reference	Exposure	Outcome	Association – least adjusted model	Association – most adjusted model
<i>Measure of association (95% CI)</i>				
Stayner, 1992 n= 15 654 men	Dinitrotoluene	Cerebrovascular disease	SMR: 0.95, SRR:0.89 Workers 55–59 years, SRR: 4.46 (1.11;17.84)	–
		Ischemic heart disease	SMR: 0.98, SRR:0.99	
		Disease of the arteries and veins	SMR: 1.08	
		Other diseases of the heart	SMR: 0.95	
Levine, 1986 n= 457 men	Dinitrotoluene (DNT), total exposure duration • High intensity • Only high intensity • Mixed intensity • Total intensity	Ischemic heart disease	SMR • 178, n.s • 175, p≤ 0.05 • 140, n.s • 154, p≤ 0.01	–

**Tabell 4.15**  
Studier i vilka forskarna undersökt samband mellan exponering för dinitrotoluen och hjärt-kärlsjukdom.

## Bedömning av evidensstyrka

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att avgöra om det finns något samband mellan exponering för dinitrotoluen och hjärtsjukdom, stroke respektive högt blodtryck.

**Tabell 4.16**  
Samband mellan exponering för dinitrotoluen och hjärt-kärlsjukdom.

Exponering	Antal deltagare (studier)	Utfall	Vetenskapligt underlag	Kommentar
Dinitrotoluen	16 111 (2 observationsstudier) <sup>a</sup>	Hjärt-sjukdom	Otillräckligt ⊕○○○	Överensstämmelse (-1)
Dinitrotoluen	15 654 (1 observationsstudie) <sup>b</sup>	Stroke	Otillräckligt ⊕○○○	Endast en studie av tillräcklig kvalitet
Dinitrotoluen	15 654 (1 observationsstudie) <sup>b</sup>	Högt blodtryck	Otillräckligt ⊕○○○	Endast en studie av tillräcklig kvalitet

<sup>a</sup> Levine, 1986; Stayner, 1992

<sup>b</sup> Stayner, 1992

## Epiklorhydrin

- ▶ Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att avgöra om det finns något samband mellan exponering för epiklorhydrin och hjärtsjukdom respektive stroke.

Epiklorhydrin är ett reaktivt och cancerframkallande ämne som används vid framställning av epoxi (70 % av all användning), men även vid framställning av ytaktiva ämnen, farmaka, insektsmedel, lim, jonbytare med mera. Vi identifierade två observationsstudier av risk för hjärtinfarkt och två observationsstudier av risk för stroke med tillräcklig kvalitet, för båda diagnoserna med inkonkluserade resultat.

### Beskrivning av resultat

Studierna av Enterline, 1990, och Tsai, 1996, har gjorts på samma population. Båda studierna redovisas i tabellen, men data har enbart inkluderats en gång i evidensgraderingen.

För närmare beskrivning av statistiska mått och de förväxlingsfaktorer studierna har korrigerat för, och för samtliga data i varje studie, se Tabell 12.

Author, year Participants Reference	Exposure	Outcome	Association – least adjusted model	Association – most adjusted model
<i>Measure of association (95% CI)</i>				
Enterline, 1990 n=863 men <i>Same sample as in the article by Tsai</i>	Epichlorohydrin, probable exposure, ≥20 years since first exposure, moderate to heavy exposure	Cerebrovascular disease, mortality	n.s.	–
		Heart disease, mortality	n.s.	
Olsen, 1994 n=1 064 men	Epichlorohydrin and allyl chloride 3-year latency • Low • Medium • High 15-year latency • Low • Medium • High	Diseases of the circulatory system	RR	
			1.90 (1.08; 3.32)	
			0.52 (0.20; 1.37)	
			1.30 (0.84; 2.00)	
			2.50 (1.33; 4.72)	
		Arteriosclerotic heart disease	RR	
			1.79 (0.86; 3.74)	
			0.21 (0.04; 1.27)	
			1.20 (0.68; 2.13)	
			2.38 (1.01; 5.60)	
Tsai, 1996 n=863 men <i>Same sample as in the article by Enterline 1990</i>	Epichlorohydrin, ≥20 years since first probable exposure • All • None to light exposure • Moderate/ heavy exposure	Cerebrovascular disease, mortality	SMR	
			41.3 (11.2; 105.7)	
			24.3 (6.2; 135.5)	
		Heart disease, mortality	SMR	
			63.3 (48.3; 82.9)	
			59.5(37.7; 89.3)	
		75.7 (51.8; 106.7)		

**Tabell 4.17**  
Studier i vilka forskarna  
undersökt samband  
mellan exponering  
för epiklorhydrin och  
hjärt-kärlsjukdom.

## Bedömning av evidensstyrka

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att avgöra om det finns något samband mellan exponering för epiklorhydrin och hjärtsjukdom respektive stroke.

**Tabell 4.18**  
Samband mellan exponering för epiklorhydrin och hjärt-kärlsjukdom.

Exponering	Antal deltagare (studier)	Utfall	Vetenskapligt underlag	Kommentar
Epiklorhydrin	1 927 (2 observationsstudier) <sup>a</sup>	Hjärt-sjukdom	Otillräckligt ⊕○○○	Överensstämmelse (-1)
Epiklorhydrin	1 927 (2 observationsstudier) <sup>a</sup>	Stroke	Otillräckligt ⊕○○○	Överensstämmelse (-1)

<sup>a</sup> Enterline 1990/Tsai 1996 och Olsen, 1994

## Ftalater

### Beskrivning av resultat

För närmare beskrivning av statistiska mått och de förväxlingsfaktorer studierna har korrigerat för, och för samtliga data i varje studie, se Tabell 12.

**Tabell 4.19**  
Studier i vilka forskarna undersökt samband mellan exponering för ftalater och hjärt-kärlsjukdom.

Author, year Participants Reference	Exposure	Outcome	Association – least adjusted model	Association – most adjusted model
<i>Measure of association (95% CI)</i>				
Nugteren, 2012 n=4 465 women	Phthalates exposure	Preeclampsia	OR: 1.05 (0.14; 7.72)	OR: 0.82 (0.11; 6.16)

## Bedömning av evidensstyrka

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att avgöra om det finns något samband mellan exponering för ftalater och tillstånd under graviditet med förändrat blodtryck.

**Tabell 4.20**  
Samband mellan exponering för ftalater och hjärt-kärlsjukdom.

Exponering	Antal deltagare (studier)	Utfall	Vetenskapligt underlag	Kommentar
Ftalater	4 465 (1 observationsstudie) <sup>a</sup>	Tillstånd under graviditet med förändrat blodtryck	Otillräckligt ⊕○○○	Endast en studie av tillräcklig kvalitet

<sup>a</sup> Nugteren, 2012

## Kadmium

- Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att avgöra om det finns något samband mellan exponering för kadmium och hjärtsjukdom, stroke respektive högt blodtryck.

Kadmium förekommer i omgivningen och människan exponeras huvudsakligen via kosten. Kadmium finns också i tobak och därför sker ett högre upptag hos rökare. På grund av metallens toxiska egenskaper har användningen av kadmium i de flesta produkter förbjudits i Sverige. Som följd av detta har den yrkesmässiga exponeringen minskat. Fortfarande förekommer exponering vid tillverkning av alkaliska ackumulatörer och vid framställning av kopparlegeringar som används i bilkyllare [177].

Flera studier av kadmiumexponerade, som inte varit yrkesmässigt exponerade, har visat ett samband med hjärtsjukdom [197,198]. Ett sådant samband har också setts hos icke-rökare [197].

### Beskrivning av resultat

För närmare beskrivning av statistiska mått och de förväxlingsfaktorer studierna har korrigerat för, och för samtliga data i varje studie, se Tabell 12.

Author, year Participants Reference	Exposure	Outcome	Association – least adjusted model	Association – most adjusted model
<i>Measure of association (95% CI)</i>				
Järup, 1998 n=900 183 women and 717 men	Nickel hydroxide and cadmium oxide	Ischemic heart disease	SMR Wn: 75 (24.5; 176) Men: 116 (96.2; 140)	
		Cerebro- vascular disease	SMR Wn: 134 (36.5; 176) Men: 78 (46.7; 121)	
Kazantis, 1988 n= almost 7 000 men	Cadmium • Ever high exposure • Ever medium exposure • Always low exposure • Total	Hypertensive disease	SMR 124 (3; 692) 168 (72; 331) 112 (77; 147) Total: 119 (85; 152)	–
		Cerebro- vascular disease	SMR 42 (5; 151) 79 (50; 119) 78 (66; 90) Total: 77 (66; 89)	
Virtanen, 2002 n=507 000 men	Cadmium, high exposure	Cardio- vascular death	RR: 1.01 (0.93; 1.10)	–
		Cerebro- vascular deaths	RR: 1.07 (0.91; 1.24)	

**Tabell 4.21**  
Studier i vilka forskarna  
undersökt samband  
mellan exponering  
för kadmium och  
hjärt-kärlsjukdom.

## Bedömning av evidensstyrka

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att avgöra om det finns något samband mellan exponering för kadmium och hjärtsjukdom, stroke respektive högt blodtryck.

**Tabell 4.22**  
Samband mellan exponering för kadmium och hjärt-kärlsjukdom.

Exponering	Antal deltagare (studier)	Utfall	Vetenskapligt underlag	Kommentar
Kadmium	900 (1 observationsstudie) <sup>a</sup>	Hjärt-sjukdom	Otillräckligt ⊕○○○	Endast en studie av tillräcklig kvalitet
Kadmium	514 900 (3 observationsstudier) <sup>b</sup>	Stroke	Otillräckligt ⊕○○○	Överensstämmelse (-1)
Kadmium	507 000 (1 observationsstudie) <sup>c</sup>	Högt blodtryck	Otillräckligt ⊕○○○	Endast en studie av tillräcklig kvalitet

<sup>a</sup> Järup, 1998

<sup>b</sup> Järup, 1998; Kazantis, 1988; Virtanen, 2002

<sup>c</sup> Kazantis, 1988

## Kemikalier som används vid gummiframställning

### Beskrivning av resultat

För närmare beskrivning av statistiska mått och de förväxlingsfaktorer studierna har korrigerat för, och för samtliga data i varje studie, se Tabell 12.

**Tabell 4.23**  
Studier i vilka forskarna undersökt samband mellan exponering för kemikalier som används vid gummiframställning och hjärt-kärlsjukdom.

Author, year Participants Reference	Exposure	Outcome	Association – least adjusted model	Association – most adjusted model
<i>Measure of association (95% CI)</i>				
Prince, 2000 n= 708 25 women 683 men	“Rubber chemicals”	Ischemic heart disease	SMR 1.51 (0.94; 2.3) <5 years: 1.6 5–15 years: 0.6 >15 years: 2.3	

## Bedömning av evidensstyrka

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att avgöra om det finns något samband mellan exponering för kemikalier som används vid gummiframställning och hjärtsjukdom.



Exponering	Antal deltagare (studier)	Utfall	Vetenskapligt underlag	Kommentar
Kemikalier som används vid gummi-framställning	708 (1 observationsstudie) <sup>a</sup>	Hjärt-sjukdom	Otillräckligt ⊕○○○	Endast en studie av tillräcklig kvalitet

**Tabell 4.24**  
Samband mellan exponering för kemikalier som används vid gummiframställning och hjärt-kärlsjukdom.

<sup>a</sup> Prince, 2000

## Koldisulfid (kolsvavla), CS<sub>2</sub>

- ▶ Det finns ett måttligt starkt vetenskapligt underlag för samband mellan exponering för koldisulfid och hjärtsjukdom.
- ▶ Det finns ett begränsat vetenskapligt underlag för samband mellan exponering för koldisulfid och stroke.
- ▶ Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att avgöra om det finns något samband mellan exponering för koldisulfid och högt blodtryck.

Kolsvavla används främst som lösningsmedel vid tillverkning av rayontextilier men också vid tillverkning av andra kemikalier och frigörs vid vulkanisering. Kolsvavla absorberas genom inandning men också genom huden. Upprepade uppföljningar av exponerade arbetare vid en finsk rayonfabrik jämfört med pappersbruksarbetare har visat 4 till 7-faldiga riskökningar med dos-respons för ischemisk hjärtsjukdom och sammanlagd hjärt-kärlödlighet [199]. Risken minskade vid uppföljningar efter att exponeringen reducerades. Det fanns starka indikationer på en reversibel effekt eftersom risken minskade för arbetare som omplacerades till oexponerade arbetsstationer.

Signifikant förhöjd risk för död i ischemisk hjärtsjukdom har också visats bland engelska rayonarbetare med SMR mellan 1,44 och 2,36 beroende på vilka åldrar och tidsperioder som beräknats, med signifikant trend i förhållande till beräknad exponeringsgrad och indikationer på reversibel effekt [146]. Även bland nordamerikanska rayonarbetare fanns en signifikant överrisk hos medel- och högexponerade med tydlig dos-respons [97].

Peplonska och medarbetare fann överrisker för ischemisk hjärtsjukdom i två olika populationer av manliga polska rayonarbetare som diagnostiserats med kolsvavlaförgiftning jämfört med den allmänna befolkningen men inte bland kvinnor [118]. Här visades också en signifikant överrisk för död i stroke bland män i båda studierna och även hos kvinnor i ena studien. Exponeringsnivåerna har historiskt varit mycket höga.

Inducerad hypertension, enzymhämning som resulterar i microaneurysm, minskad fibrinolys, störningar i fettmetabolismen med mera är tänkbara mekanismer.

## Beskrivning av resultat

Artiklarna av Hernberg (1976), Hernberg (1970), Nurminen samt Tolonen, har gjorts på delvis samma population. Samtliga visas för fullständighet, men data har enbart inkluderats en gång i evidensgraderingen. Samma hantering görs för studierna av Nishiwaki och Takebayashi.

För närmare beskrivning av statistiska mått och de förväxlingsfaktorer studierna har korrigerat för, och för samtliga data i varje studie, se Tabell 12.

**Tabell 4.25**  
Studier i vilka forskarna undersökt samband mellan exponering för koldisulfid och hjärt-kärlsjukdom.

Author, year Participants Reference	Exposure	Outcome	Association – least adjusted model	Association – most adjusted model
<i>Measure of association (95% CI)</i>				
Braeckman, 2001 n= 122 men	Carbon disulfide, CS <sub>2</sub> Difference between exposed workers and reference group	Blood pressure	Systolic: n.s Diastolic: n.s	Systolic: n.s Diastolic: n.s
Carreon, 2014 n=1 874 135 women 1 739 men	Carbon disulfide, CS <sub>2</sub> , exposure >4 years (all workers)	Coronary artery disease mortality	SMR	–
	Carbon disulfide, CS <sub>2</sub> , exposure >4 years (workers employed ≥90 days)		Shift work <4years: 0.78 (0.43; 1.40) Shift work ≥4years: 1.97 (0.84; 4.65)	Shift work <4years: 1.10 (0.57; 2.10) Shift work ≥4years: 2.70 (1.05; 6.93)
Franco, 1982 n= 140 men	Carbon disulfide, CS <sub>2</sub> Group difference between CS <sub>2</sub> – exposed workers and referents	Blood pressure	Systolic: n.s Diastolic: n.s	–
Hernberg et al 1976 n= 686 men <i>Same population as Hernberg 1970, the article by Nurminen et al and the article by Tolonen et al</i>	Carbon disulphide at viscose plant	Coronary heart disease mortality during the total period	RR 2.2 (1.0; 4.8)	

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 4.25  
fortsättning

Author, year Participants Reference	Exposure	Outcome	Association – least adjusted model	Association – most adjusted model
Hernberg et al 1970 n= 686 men <i>Same population as Hernberg 1976, the article by Nurminen et al and the article by Tolonen et al</i>	Carbon disulphide at viscose plant	Mortality to myocardical infarction	p=0.0018 (the proportion of coronary deaths was higher than expected on the basis of general mortality statistics)	
		History of myocardical infarction	Exposed group vs controls Total: n.s	
		Systolic blood pressure	Exposed group vs controls Total: p<0.001	
		Diastolic blood pressure	Exposed group vs controls Total: p<0.001	
Kotseva, 2001 n= 282 women and men	Carbon disulfide, CS <sub>2</sub> , at a viscose rayon plant	Hypertension	OR: 1.21 (0.60; 2.47)	–
		Coronary heart disease	OR: 1.34 (0.64; 2.77)	
MacMahon, 1988 n= 10 418 men	Carbon disulfide at a rayon industry • No exposure • Least exposed • Most exposed	All circulatory diseases	SMR 119, p<0.05 88, p<0.05 114, p<0.05	–
		Arteriosclerotic heart disease	SMR 108, n.s 85, p<0.05 124, p<0.01	
		Cerebrovascular disease	SMR 149 89 103, n.s	
Nishiwaki, 2004 n=666 men <i>Note: same population as in article by Takebayashi, 2004</i>	Carbon disulfide, CS <sub>2</sub>	Hyperintense spots, "silent cerebral infarctions"	OR Ex-exposed: 1.24 (0.68; 2.27) Exposed: 2.56 (1.59; 4.10)	
Nurminen, 1976 <i>Note: same study population as the two articles by Hernberg et al and the article by Tolonen et al</i>	Carbon disulphide at viscose plant	Coronary mortality	OR: 2.3	

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 4.25  
fortsättning

Author, year Participants Reference	Exposure	Outcome	Association – least adjusted model	Association – most adjusted model
Peplonska, 1996 N=2 291 169 women 2 122 men	Carbon disulfide	Diseases of the circulatory system, mortality	SMR Women: 166 (95; 270) Men: 1 39 (125; 154)	
		Ischemic heart disease, mortality	SMR Women: 149 (31; 435) Men: 137 (114; 164)	
		Cerebrovascular disease	SMR Women: 286 (115; 589) Men: 188 (143; 242)	
Peplonska, 2001 n=2 878 men	Carbon disulfide	Diseases of the circulatory system, mortality	SMR per exposure group Non: 97 (80; 117) Intermittent: 111 (89; 136) High: 126 (111; 142)	–
		Hypertensive disease, mortality	Non: 0 Intermittent: 0 High: 64 (21; 149)	
		Ischemic heart disease, mortality	Non: 106 (73; 148) Intermittent: 113 (76; 162) High: 119 (94; 149)	
		Cerebrovascular disease	Non: 233 (160; 327) Intermittent: 174 (103; 275) High: 209 (157; 273)	
Swan, 1994 n=3 322 men	Carbon disulfide	Diseases of the circulatory system, mortality	SMR per exposure group Non: 94.4 Intermittent: 84.6 Continuous: 114.6	

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 4.25  
fortsättning

Author, year Participants Reference	Exposure	Outcome	Association – least adjusted model	Association – most adjusted model
Sweetnam, 1987 n= 2 848 men	Carbon disulfide, the entire period (32 years)	Ischemic heart disease mortality	SMR (per exposure score) 0-99:100 100-199:116 200-299:138 ≥300:144 Test for trend: p<0.05	–
	Carbon disulfide, the last two years		SMR (per exposure score) 0:115 1-23:106 24-47:104 48-71: 169 72-96:236 Test for trend: p<0.01	
Sugimoto, 1978 n= 810 men	Carbon disulfide at a rayon factory	Systolic blood pressure	Exposed vs. nonexposed: n.s	–
		Diastolic blood pressure	Exposed vs. nonexposed: n.s	
		Myocardial ischemia	Exposed vs. nonexposed: n.s	
Takebayashi, 2004 n=666 men Note: same population as in article by Nishiwaki, 2006	Carbon disulfide, CS <sub>2</sub> , difference between non- exposed, exposed and ex-exposed workers	Systolic blood pressure	p value (ANOVA) 0.05, p<0.05	–
		Diastolic blood pressure	p value (ANOVA) 0.23, n.s.	
		Coronary artery, Ischaemic signs (Minnesota codes or treatment)	p value ( $\chi^2$ test or Fisher's exact method): 0.02, p<0.05	
		Coronary artery, Ischaemia (ECG findings)	p value ( $\chi^2$ test or Fisher's exact method): 0.97, n.s.	

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 4.25  
fortsättning

Author, year Participants Reference	Exposure	Outcome	Association – least adjusted model	Association – most adjusted model
Tolonen, 1979 <i>Note: same population as in the two articles by Hernberg et al and the article by Nurminen</i>			<p>A five-year follow-up showed that more men had died from coronary heart disease in the exposed group compared to the control group (p &lt;0.007). Other causes of death were evenly distributed.</p> <p>In addition, more nonfatal first infarctions had occurred in the exposed group as compared to the control group.</p> <p>On re-examination in 1972, more of the exposed men, as compared to the controls, had a history of angina (p&lt;0.0002). The mean systolic and diastolic blood pressures were slightly higher in the exposed group (p&lt;0-001 and p&lt;0-01, respectively)</p> <p>The relative risk was 4.8 for fatal attacks, 3.7 for all infarctions, 2.8 for nonfatal infarctions, 2.2 for angina, and 1.4 for ECG findings indicative of coronary heart disease</p>	
Wilcosky, 1983 n= 1 282 men	Carbon disulphide at a rubber industry	Ischemic heart disease mortality	RR, $\chi^2$ , p-value 0.9, 0.32, n.s	

## Bedömning av evidensstyrka

Det finns ett måttligt starkt vetenskapligt underlag för samband mellan exponering för koldisulfid och hjärtsjukdom.

Det finns ett begränsat vetenskapligt underlag för samband mellan exponering för koldisulfid och stroke.

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att avgöra om det finns något samband mellan exponering för koldisulfid och högt blodtryck.

Exponering	Antal deltagare (studier)	Utfall	Vetenskapligt underlag	Kommentar
Koldisulfid	24 721 (10 observationsstudier) <sup>a</sup>	Hjärt-sjukdom	Måttligt starkt ⊕⊕⊕○	Dos-respons
Koldisulfid	16 253 (4 observationsstudier) <sup>b</sup>	Stroke	Begränsat ⊕⊕○○	
Koldisulfid	5 584 (7 observationsstudier) <sup>c</sup>	Högt blodtryck	Otillräckligt ⊕○○○	Överensstämmelse (-1)

Tabell 4.26  
Samband mellan exponering för koldisulfid och hjärt-kärlsjukdom.

<sup>a</sup> Carreon, 2014; data från studierna Hernberg, 1970/Hernberg, 1976/Nurminen, 1976/Tolonen, 1979 som undersökt samma population; Kotseva, 2001; MacMahon, 1988; Peplonska, 1996; Peplonska, 2001; Sweetnam, 1987; Sugimoto, 1978; Takebayashi, 2004 och Wilcosky, 1983

<sup>b</sup> MacMahon, 1988; Nishiwaki, 2004; Peplonska, 1996; Peplonska, 2001

<sup>c</sup> Braeckman, 2001; Franco, 1982; data från studierna Hernberg, 1970/Hernberg, 1976/Nurminen, 1976/Tolonen, 1979 som undersökt samma population; Kotseva, 2001; Peplonska, 2001; Sugimoto, 1978; Takebayashi, 2004

## Kolmonoxid

- ▶ Det finns ett begränsat vetenskapligt underlag för samband mellan exponering för kolmonoxid och hjärtsjukdom.
- ▶ Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att avgöra om det finns något samband mellan exponering för kolmonoxid och högt blodtryck.

Kolmonoxid är en färglös gas utan lukt. Gasen bildas vid ofullständig förbränning av organiska material. Vid inhalation av kolmonoxid binds gasen till hemoglobinet och bildar karboxyhemoglobin i de röda blodkropparna. Detta medför en försämring av blodets förmåga att transportera syre till kroppens vävnader. Kolmonoxid finns i cigarettök och är förknippad med många industriella processer som till exempel gjuteriarbete, elektrolytisk aluminiumframställning, motoravgaser, framställning av koks och stadsgas samt svetsning med acetylengas. Vid dessa industriella processer sker samtidigt en exponering för många olika typer av luftföroreningar. Riskmått har presenterats för gjuteriarbete [83] och elektrolytisk aluminiumframställning [151].

Halten av karboxyhemoglobin är normalt lägre än två procent hos icke-rökare, medan rökare kan ha nivåer upp till tio procent omedelbart efter rökning. Hos personer med känd kärlkramp (angina pectoris) kan en karboxyhemoglobinhalt på 2,4 procent orsaka tecken på ischemi på EKG och minska tiden till bröstsmärtor vid fysisk ansträngning [200]. Diklormetan, som är ett lösningsmedel, omvandlas i kroppen till kolmonoxid. Vid inandning av 100 ppm diklormetan kan COHb-halterna bli 3–6 procent.

## Beskrivning av resultat

För närmare beskrivning av statistiska mått och de förväxlingsfaktorer studierna har korrigerat för, och för samtliga data i varje studie, se Tabell 12.

**Tabell 4.27**  
Studier i vilka forskarna undersökt samband mellan exponering för kolmonoxid och hjärt-kärlsjukdom.

Author, year Participants Reference	Exposure	Outcome	Association – least adjusted model	Association – most adjusted model
<i>Measure of association (95% CI)</i>				
Koskela, 2000 n=931 men <i>Note: same population as in Koskela 1994</i>	Carbon monoxide (CO), regular exposure	Ischemic heart disease mortality	RR 2.15 (1.00; 4.63)	–
	Carbon monoxide (CO), occasional exposure		RR 1.80 (0.91; 3.57)	
Koskela, 1994 n=2 857 men <i>Note: partly the same population as in Koskela 2000</i>	Carbon monoxide (CO), regularly exposed for at least five years	Medication for hypertension	All workers RR 2.0 (1.28; 2.92)	–
			Iron foundry workers RR 2.1 (1.24; 3.38)	
Therault, 1988 n=299 (137 cases and 162 controls) were exposed to carbon monoxide 881 men in total study population	Carbon monoxide	Angina pectoris and myocardial infarction	OR 1.18 (0.86; 1.62)	

## Bedömning av evidensstyrka

Det finns ett begränsat vetenskapligt underlag för samband mellan exponering för kolmonoxid och hjärtsjukdom.

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att avgöra om det finns något samband mellan exponering för kolmonoxid och högt blodtryck.



Exponering	Antal deltagare (studier)	Utfall	Vetenskapligt underlag	Kommentar
Kolmonoxid	1 230 (2 observationsstudier) <sup>a</sup>	Hjärt-sjukdom	Begränsat ⊕⊕○○	
Kolmonoxid	2 857 (1 observationsstudie) <sup>b</sup>	Högt blodtryck	Otillräckligt ⊕○○○	Endast en studie av tillräcklig kvalitet

**Tabell 4.28**  
Samband mellan exponering för kolmonoxid och hjärt-kärlsjukdom.

<sup>a</sup> Koskela, 2000 och Theriault, 1988

<sup>b</sup> Koskela, 1994

## Kromat

- ▶ Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att avgöra om det finns något samband mellan exponering för kromat och stroke.

Krom är ett grundämne. Kromater är en oxiderad form av krom som haft stor användning som rostskyddsfärg och vid ytbehandling av metall (förkromning). Inandning av kromater är förknippad med utveckling av lungcancer och dessa kemiska ämnen är klassade som cancerframkallande [201].

I en historisk studie följdes arbetare som varit anställda i tre kromatproducerande fabriker under åren 1937–1940 [202]. Dödligheten i lungcancer sjönk från åren 1941–1945 (SMR 29,1) till åren 1956–1960 (SMR 4,75). Dödligheten i hjärt-sjukdom sjönk under samma tid från 1,93 till 0,64. En förbättrad arbetsmiljö med lägre exponeringar kan ha spelat en roll för denna gynnsamma utveckling för båda dessa sjukdomar [194,202]. De flesta studier som handlar om kromat-exponerade arbetare har varit fokuserade på lungcancer. En del av undersökningarna rapporterar även dödlighet i hjärtsjukdom. Riskberäkningarna baseras nästan alltid på jämförelser med den nationella dödligheten. I dessa undersökningar har lufthalter av kromater under 50 µg/m<sup>3</sup> inte associerats med överrisker för hjärtsjukdom [194].

## Beskrivning av resultat

För närmare beskrivning av statistiska mått och de förväxlingsfaktorer studierna har korrigerat för, och för samtliga data i varje studie, se Tabell 12.

**Tabell 4.29**  
Studier i vilka forskarna undersökt samband mellan exponering för kromat och hjärt-kärlsjukdom.

Author, year Participants Reference	Exposure	Outcome	Association – least adjusted model	Association – most adjusted model
<i>Measure of association (95% CI)</i>				
Boice, 1999 n=3 634	Chromate	All heart disease mortality	SMR: 0.96 (0.87; 1.06)	–
Both women and men		Cerebrovascular disease mortality	SMR: 0.73 (0.55; 0.96)	

### Bedömning av evidensstyrka

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att avgöra om det finns något samband mellan exponering för kromat och stroke.

**Tabell 4.30**  
Samband mellan exponering för kromat och hjärt-kärlsjukdom.

Exponering	Antal deltagare (studier)	Utfall	Vetenskapligt underlag	Kommentar
Kromat	3 634 (1 observations- studie) <sup>a</sup>	Stroke	Otillräckligt ⊕○○○	Endast en studie av tillräcklig kvalitet

<sup>a</sup> Boice, 1999

### Kvarts och andra former av kristallin kiseldioxid

- ▶ Det finns ett måttligt starkt vetenskapligt underlag för samband mellan exponering för kvarts och andra former av kristallin kiseldioxid och lung-hjärtsjukdom (cor pulmonale).
- ▶ Det finns ett begränsat vetenskapligt underlag för samband mellan exponering för kvarts och andra former av kristallin kiseldioxid och ischemisk hjärtsjukdom.
- ▶ Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att avgöra om det finns något samband mellan exponering för kristallin kiseldioxid och stroke.

Kristallin kiseldioxid i form av kvarts är ett vanligt förekommande mineral i jordskorpan och den ingår bland annat i bergarter som granit och gnejs. Kristallin kvarts kan övergå till andra kristallina former, som kristobalit och tridymit. Dessa kan bildas i industriella processer vid hög temperatur och högt tryck, som vid tillverkning av keramik och kiselkarbid och i gjuteriprocesser. Inandning av dessa kristallina föreningar kan orsaka lungfibros, så kallad stendammlunga eller silikos. Kiseldioxid förekommer också i en amorf form.

Kvartsexponering är en av de vanligaste kemiska exponeringarna i yrkeslivet. Man har uppskattat att fler än tre miljoner arbetare i Europa är yrkesmässigt exponerade för kvarts, varav omkring 85 000 i Sverige. Exponering förekom-

mer i gruvor, vid stenbrytning och bearbetning, vid byggnadsarbete, glas- och cementframställning, keramikarbete, i gjuterier, järn- och stålverk.

Den biologiska effekten av kvarts kan förklaras av dess ytreaktivitet och fram-  
5 lungcancer, kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL), autoimmuna sjukdomar  
(som reumatoid artrit och systemisk lupus erytematos) och njursjukdom [175].  
Några av dessa sjukdomar som KOL [203], reumatoid artrit [204] och syste-  
misk lupus erytematosus [205] är sin tur förknippade med hjärtsjukdom.

Vi har identifierat åtta studier av tillräcklig kvalitet i vilka man studerat sam-  
bandet mellan exponering för kvarts och andra former av kristallin kiseldioxid  
och ischemisk hjärtsjukdom. I tre studier fanns positiva dos-respons samband  
mellan exponering och ischemisk hjärtsjukdom [10,53,95]. I undersökningen  
av Liu och medarbetare delas de exponerade i två grupper. Den ena gruppen  
har under sin arbetstid varit exponerad för halter av kiseldioxid över 0,1 mg/m<sup>3</sup>  
medan den andra gruppen varit exponerad för högst 0,1 mg/m<sup>3</sup>. I den högexpo-  
nerade gruppen hade 29 procent silikos medan andelen i den lågexponerade  
gruppen var fyra procent. I den högexponerade gruppen var dödligheten i  
silikos fyra procent medan den var 0,2 procent i den lågexponerade gruppen.  
Den pulmonella hjärtdödligheten i förhållande till den totala hjärtdödligheten  
var mer än dubbelt så hög i den högexponerade gruppen (65 %) jämfört med  
den lågexponerade gruppen (25 %). Andelen ischemisk hjärtsjukdom var  
däremot betydligt högre i den lågexponerade gruppen (39 %) jämfört med  
den högexponerade gruppen (12 %). I den högexponerade gruppen fanns det  
ett signifikant positivt samband mellan kumulativ kvartsexponering och pul-  
monell hjärtsjukdom medan sambandet var signifikant negativt för ischemisk  
hjärtsjukdom. I den lågexponerade gruppen var den kumulativa exponeringen  
signifikant positivt associerat med både pulmonell och ischemisk hjärtsjukdom.  
Författarna diskuterar att en möjlig orsak till det negativa sambandet mellan  
kumulativ exponering och ischemisk hjärtsjukdom kan vara att pulmonell  
hjärtsjukdom, som orsakats av lungfibros till följd av silikos, konkurrerar ut  
den ischemiska hjärtsjukdomen.

I en fall-kontrollstudie från Sydafrika var risken för lung-hjärtsjukdom (cor  
pulmonale) relaterad till graden av emfysem samt till graden av silikos, även  
för det som bedömdes vara lindrig silikos fanns en signifikant, men måttlig,  
riskökning (OR=1,46, p=0,03) [107].

## Beskrivning av resultat

För närmare beskrivning av statistiska mått och de förväxlingsfaktorer studierna  
har korrigerat för, och för samtliga data i varje studie, se Tabell 12.

**Tabell 4.31**  
Studier i vilka forskarna undersökt samband mellan exponering för kvarts och andra former av kristallin kiseldioxid och hjärt-kärlsjukdom.

Author, year Participants Reference	Exposure	Outcome	Association – least adjusted model	Association – most adjusted model
<i>Measure of association (95% CI)</i>				
Ahlman 1991 597 men	Silica dust studied in a population of male miners, employed $\geq 3$ years 1954-1973  Before 1940 dry drilling in old mine: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Total dust <math>&gt;50 \text{ mg/m}^3</math></li> <li>• Respirable silica <math>&gt;2 \text{ mg/m}^3</math></li> </ul> New mine, total dust: <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>3.4 \text{ mg/m}^3</math> 1954–1965</li> <li>• <math>2.6 \text{ mg/m}^3</math> 1966–1975</li> <li>• <math>1.7 \text{ mg/m}^3</math> after 1974</li> </ul> Respirable dust contained 18% quartz	Cardio-vascular diseases  Ischemic heart disease	Observed: 55 Exp Finland: 30.8, $p < 0.001$ Exp North Karelian: 43  Observed: 44 Exp Finland: 22.1, $p < 0.001$ Exp North Karelian: 31.2, $p < 0.05$	
Bjor, 2010 n=13 621 men	Dust with aerodynamic diameter $\leq 5 \mu\text{m}$ . Proportion of crystalline silicon dioxide 2.5%. Attained age $\leq 60$ years <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>0\text{--}35 \text{ mg/m}^3 \times \text{years}</math></li> <li>• <math>35\text{--}100 \text{ mg/m}^3 \times \text{years}</math></li> <li>• <math>&gt;100 \text{ mg/m}^3 \times \text{years}</math></li> </ul>	Myocardial infarction mortality	RR  0.93 (0.71; 1.23) 1.36 (1.01; 1.84) 1.82 (1.33; 2.49)	–
Cocco, 1994 n=4 740 men	Dust from two mines, mainly lead and zinc sulphides  Mean respirable dust concentrations in underground workplaces were declining from $2.5\text{--}2.6 \text{ mg/m}^3$ (1962–70), to $1.6\text{--}1.8 \text{ mg/m}^3$ from 1971. Concentrations around $3.5 \text{ mg/m}^3$ were estimated in 1945–60  Dust concentrations at surface workplaces averaged $<1 \text{ mg/m}^3$ in both mines from 1970s	Cardio-vascular diseases	SMR Underground 0.66 (0.56; 0.77) Surface 0.57 (0.46; 0.71)	

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 4.31  
fortsättning

Author, year Participants Reference	Exposure	Outcome	Association – least adjusted model	Association – most adjusted model
Graham, 2004 n=5 408 men	Dust (granite, quartz ) high exposure: general stone shed air contained approximately 0.2 mg/m <sup>3</sup> of quartz), and pneumatic chisel workers were exposed on average to 0.6 mg/m <sup>3</sup> of quartz  Low exposure: average dust levels were 0.05– 0.06 mg/m <sup>3</sup> of quartz	All diseases of the circulatory system	SMR All: 0.79 (0.74; 0.85)  High-exposure group: 0.94 (0.86; 1.03)  Low-exposure group: 0.63 (0.56; 0.70)	
		Ischaemic heart diseases	SMR All: 0.74 (0.69; 0.80)  High-exposure group: 0.89 (0.81; 0.97)  Low-exposure group: 0.58 (0.51; 0.65)	
Koskela, 2005 n=1 026 men	Granite workers: ≥20 mg/m <sup>3</sup> vs <20 mg/m <sup>3</sup> of dust	All cardio- vascular diseases	RR 1.1 (0.89; 1.29)	
		Ischaemic heart disease	RR 1.2 (0.94; 1.58)	

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 4.31  
fortsättning

Author, year Participants Reference	Exposure	Outcome	Association – least adjusted model	Association – most adjusted model	
Liu, 2014 n=42 572 total, 85% men  n=15 092 not exposed, 71% men  n=18 847 with lifetime highest silica exposure of >0.1 mg/ m <sup>3</sup> , 91% men  n=8 633 with lifetime highest silica exposure of ≤0.1 mg/ m <sup>3</sup> , 95% men	Crystalline silica  Cumulative silica exposure:  • 0.01–0.75 mg/m <sup>3</sup> -years • 0.76–1.84 mg/m <sup>3</sup> -years • 1.85–5.37 mg/m <sup>3</sup> -years • >5.37 mg/m <sup>3</sup> -years	Pulmonary heart disease	HR  0.92 (0.67; 1.26) 1.39 (1.08; 1.79) 2.47 (2.01; 3.03) 5.46 (4.52; 6.61) p-trend: <0.001	–	
		Ischemic heart disease	HR 1.02 (0.76; 1.38) 1.41 (1.09; 1.83) 1.03 (0.78; 1.35) 0.70 (0.51; 0.96) p-trend: 0.002		
		Hypertensive heart disease	HR 0.93 (0.60; 1.43) 0.69 (0.47; 1.04) 0.81 (0.59; 1.11) 0.77 (0.57; 1.05) p-trend: 0.01		
		Cumulative crystalline silica, subcohort with a lifetime highest silica exposure of >0.1 mg/m <sup>3</sup>  • 0.04–1.73 mg/m <sup>3</sup> -years • 1.74–3.80 mg/m <sup>3</sup> -years • 3.81–7.06 mg/m <sup>3</sup> -years • >7.07 mg/m <sup>3</sup> -years	Pulmonary heart disease	HR 1.24 (0.95; 1.63) 2.03 (1.61; 2.55) 3.77 (3.06; 4.65) 5.80 (4.75; 7.07) p-trend: <0.001	
			Ischemic heart disease	HR 1.18 (0.87; 1.59) 1.05 (0.78; 1.43) 0.90 (0.65; 1.24) 0.61 (0.42; 0.89) p-trend: <0.006 negative trend	
			Silicosis	1.00 6.31 (4.86; 8.21) 15.17 (11.80; 19.52) 19.30 (14.90; 24.99) p-trend: <0.001	

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 4.31  
fortsättning

Author, year Participants Reference	Exposure	Outcome	Association – least adjusted model	Association – most adjusted model		
<i>Continued</i> Liu, 2014 n=42 572 total, 85% men n=15 092 not exposed, 71% men n=18 847 with lifetime highest silica exposure of >0.1 mg/ m <sup>3</sup> , 91% men n=8 633 with lifetime highest silica exposure of ≤0.1 mg/ m <sup>3</sup> , 95% men	Cumulative crystalline silica, subcohort with a lifetime highest silica exposure of ≤0.1 mg/m <sup>3</sup> • 0.01–0.33 mg/m <sup>3</sup> • 0.34–0.55 mg/m <sup>3</sup> • 0.56–0.87 mg/m <sup>3</sup> • >0.87mg/m <sup>3</sup>	Pulmonary heart disease	HR 1.46 (0.83; 2.58) 1.51 (0.80; 2.86) 1.29 (0.72; 2.29) 2.40 (1.51; 3.83) p-trend: <0.001			
		Ischemic heart disease	HR 1.04 (0.63; 1.72) 1.13 (0.68; 1.90) 1.52 (1.02; 2.27) 1.60 (1.07; 2.40) p-trend: <0.001			
		Silicosis	HR 1.00 0.43 (0.11; 1.65) 1.12 (0.44; 2.86) 1.60 (0.64; 4.01) p-trend: 0.04			
		Kreuzer, 2015 n=4 054 men <i>Note: point estimate data has been updated compared to the data stated in the article, after personal correspondence with M Kreuzer</i>	Silica dust	Cardio- vascular disease mortality	Excess relative risk per cumulative dose of silica dust, mg/m <sup>3</sup> -years: –0.0017 (–0.014; 0.011), p>0.5	
		Ischemic heart disease mortality		Excess relative risk per cumulative dose of silica dust, mg/m <sup>3</sup> -years: 0.0012 (–0.018; 0.021), p>0.5		
		Cerebro- vascular disease mortality		Excess relative risk per cumulative dose of silica dust, mg/m <sup>3</sup> -years: 0.0035 (–0.025; 0.032), p>0.5		

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 4.31  
fortsättning

Author, year Participants Reference	Exposure	Outcome	Association – least adjusted model	Association – most adjusted model
Murray, 1993 n= 732	Silicosis (proxy for silica exposure)	Ischaemic heart disease	No significant difference between cases and controls  $\chi^2=5.87$ , $df=3$ , $p=0.1179$	–
	Silicosis (proxy for silica exposure)  • slight • moderate • extensive	Cor pulmonale	OR (95% CI)  1.46 (1.03; 2.08)  1.63 (0.93; 2.84)  4.95 (2.92; 8.38)	
Peters, 2013 n=1 894 men in full cohort  n=1 247 never aluminum treated men	Mining (proxy for silica exposure)- all underground goldminers	Cardio- vascular disease	SMR 1.31 (1.10; 1.43)	–
		Cerebro- vascular disease	SMR 1.38 (1.16; 1.63)	
	Mining (proxy for silica exposure)- never aluminum treated goldminers	Cardio- vascular disease	SMR 1.26 (1.12; 1.41)	
		Cerebro- vascular disease	SMR 1.43 (1.16; 1.78)	
Reid, 1996 n=4 925 men	Gold mining (low levels of dust containing a moderate amount of silica also unknown concentrations of nitrous and exhaust fumes)	Ischaemic heart disease mortality	SMR 124.1 (115.0; 133.7) $p<0.0001$	
		Hypertensive disease	SMR 95.1 (55.4; 152.3), ns	
		Cor pulmonale	SMR 332.3 (208.2; 503.2)	
		Cerebro- vascular disease	SMR 108.8 (89.3; 131.2), ns	
	Gold mining, underground decades (2400 shifts) 5 years before case death	Ischaemic heart disease mortality	RR: 0.97 (0.83; 1.1)	RR: 0.98 (0.83; 1.2)  adjusted for smoking

Tabellen fortsätter på nästa sida



Author, year Participants Reference	Exposure	Outcome	Association – least adjusted model	Association – most adjusted model
Veremulen, 1978 n=40 376	Silicosis (proxy for silica exposure)	Chronic cor pulmonale	A correlation between the duration of exposure and chronic cor pulmonale could not be found  The authors concluded that chronic cor pulmonale is an infrequent and mostly late complication of silicosis	–

Tabell 4.31  
fortsättning

### Bedömning av evidensstyrka

Det finns ett måttligt starkt vetenskapligt underlag för samband mellan exponering för kvarts och andra former av kristallin kiseldioxid och lung-hjärtssjukdom (cor pulmonale).

Det finns ett begränsat vetenskapligt underlag för samband mellan exponering för kvarts och andra former av kristallin kiseldioxid och ischemisk hjärtsjukdom.

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att avgöra om det finns något samband mellan exponering för kristallin kiseldioxid och stroke.

Author, year Participants Reference	Exposure	Outcome	Association – least adjusted model	Association – most adjusted model
Kvarts och andra former av kristallin kiseldioxid	88 605 (4 observations- studier) <sup>b</sup>	Lung-hjärt- sjukdom (cor pulmonale)	Måttligt starkt ⊕⊕⊕○	Stor effekt / dos-respons (+1)

Tabell 4.32  
Samband mellan  
exponering för kvarts  
och andra former av  
kristallin kiseldioxid  
och hjärt-kärlsjukdom.

## Kvicksilver

- Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att avgöra om det finns något samband mellan exponering för kvicksilver och hjärtsjukdom, stroke respektive högt blodtryck.

Kvicksilver förekommer som oorganiskt kvicksilver och organiskt kvicksilver. Oorganiskt kvicksilver användes under det första delen av 1900-talet vid tillverkning av pälshattar. Exponeringen påverkade det centrala nervsystemet hos arbetarna i denna industri. Symtomen som uppträdde vid denna förgiftning gav upphov till begreppen (hatters' shakes) "hattmakarens skakningar" och (mad as a hatter) "tokig som en hattmakare" [206]. Yrkesmässig exponering för oorganiskt kvicksilver har förekommit i kloralkaliindustrin där man framställt klorgas, samt vid tillverkning och återvinning av lysrör. Vid sidan om yrkesmässig exponering finns organiskt kvicksilver i form av metylkvicksilver i fisk. Miss-tankar har framförts att denna typ av kvicksilver kan orsaka hjärtinfarkt [194].

## Beskrivning av resultat

För närmare beskrivning av statistiska mått och de förväxlingsfaktorer studierna har korrigerat för, och för samtliga data i varje studie, se Tabell 12.

**Tabell 4.33**  
Studier i vilka forskarna undersökt samband mellan exponering för kvicksilver och hjärt-kärlsjukdom.

Author, year Participants Reference	Exposure	Outcome	Association – least adjusted model	Association – most adjusted model
Barregård, 1990 n=1 190 men	Inorganic mercury	Ischaemic heart disease	RR 1.3 (1.0; 1.6), p < 0.05	
		Cerebro- vascular disease	RR 1.3 (0.7; 2.2)	
Cragle, 1994 n=2 733 men	Elemental mercury	Vascular lesions of the central nervous system	SMR Mercury exposure group: 1.0 Subgroup with exposure >0.3 mg Hg/L: 0.87 Subgroup employed in the mercury process ≥1 year: 0.91 Potential risk group: 0.58 Never at risk group: 0.78	–

Tabellen fortsätter på nästa sida

Author, year Participants Reference	Exposure	Outcome	Association – least adjusted model	Association – most adjusted model
Ellingsen, 1993 n=674 men	Mercury (chloralkali workers) the mean cumulative urinary mercury dose was 3700 nmol/l	Diseases of the circulatory system	SMR 0.87 (0.70; 1.06)	–
		Arteriosclerotic and de-generative heart disease	SMR 0.94 (0.73;1.19)	
Kobal, 2004 n=112	Mercury	Difference in blood pressure between miners and controls	The mean values of systolic and diastolic blood pressure were significantly higher among miners compared to the controls, but no significant difference between the prevalence of hypertension (blood pressure over 140/90) was found	–

Tabell 4.33  
fortsättning

## Bedömning av evidensstyrka

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att avgöra om det finns något samband mellan exponering för kvicksilver och hjärtsjukdom, stroke respektive högt blodtryck.

Exponering	Antal deltagare (studier)	Utfall	Vetenskapligt underlag	Kommentar
Kvicksilver	1 864 (2 observations- studier) <sup>a</sup>	Hjärt-sjukdom	Otillräckligt ⊕○○○	Överens- stämmelse (–1)
Kvicksilver	3 923 (2 observations- studier) <sup>b</sup>	Stroke	Otillräckligt ⊕○○○	Precision (–1)
Kvicksilver	112 (1 observations- studie) <sup>c</sup>	Högt blodtryck	Otillräckligt ⊕○○○	Endast en studie av tillräcklig kvalitet

Tabell 4.34  
Samband mellan  
exponering för  
kvicksilver och  
hjärt-kärlsjukdom.

<sup>a</sup> Barregård, 1990; Ellingsen, 1993

<sup>b</sup> Barregård, 1990; Cragle, 1994

<sup>c</sup> Kobal, 2004

## Lösningsmedel

Se även avsnitt om kolsvavla som är redovisat separat.

- ▶ Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att avgöra om det finns något samband mellan blandexponering för lösningsmedel och hjärtsjukdom, stroke, högt blodtryck respektive tillstånd under graviditet med förändrat blodtryck.
- ▶ För övriga undergrupper av lösningsmedel har vi avstått från att göra en evidensgradering av resultaten, eftersom materialet är uppdelat på så många olika delexponeringar och därför alltför olika för att läggas samman i evidensgradering.

Organiska lösningsmedel är en kemiskt heterogen grupp och innefattar alifatiska, aromatiska och halogenerade kolväten, estrar, ketoner, alkoholer, petroleumdestillat med mera. Organiska lösningsmedel används inom bland annat kemisk industri, läkemedelsindustri, byggindustri, bilindustri och träindustri. De används för avfettning, i färg, lim, gummi och färgborttagning. Inom arbetsmiljön sker exponeringen för lösningsmedel i huvudsak via luftvägarna eller via huden och många ökar risken för nervskador och cancer.

Vissa yrkesexponeringssituationer kan gälla enskilda lösningsmedel, till exempel exponering för olika klorerade lösningsmedel vid kemtvättning, men i allmänhet har de yrkesexponerade varit utsatta för många olika lösningsmedel, till exempel inom kemisk industri eller vid målningsarbete. Det gör det svårt att binda effekter till enskilda lösningsmedel.

### Klorerade lösningsmedel

Calvert och medarbetare [18] är en uppföljning av Ruder och medarbetare [207], som i sin tur var en uppföljning av Brown [16], och visade signifikant förhöjd risk för ischemisk hjärtsjukdom hos perkloretylenexponerade kemtvättare. Radican och medarbetare [124], som är en uppföljning av Spiratas och medarbetare 1991 [137], fann förhöjd risk för stroke bland högt trikloretylenexponerade kvinnliga flygplansreparatörer och nära signifikant riskökning för ischemisk hjärtsjukdom bland män med samma exponering.

### Dimetylformamid

DMF är fosterskadande och exponering kan leda till skador på levern [208]. Chen och medarbetare fann en signifikant överrisk för ischemisk hjärtsjukdom bland dimetylformamidexponerade kemifabriksarbetare vid intern jämförelse men inte för stroke och utan dos-respons.

## Aromatiska lösningsmedel

### Styren

Styren används vid plasttillverkning, till exempel polystyren, och som lösningsmedel och ökar risken för nervskador [209]. Matanoski och Tao fann signifikanta överrisker för död i ischemisk hjärtsjukdom bland styren-butadienexponerade gummiarbetare med dos-respons. Övriga styrenstudier visade inga säkerställda överrisker [101].

### Toluen

Toluen är ett av de lösningsmedlen och används för förtunning av färg och lim. Mørck och medarbetare [108] genomförde en studie och fann att systoliska blodtrycket korrelerade med exponeringsindex hos toluenexponerade tryckeriarbetare och minskade efter sex veckors exponeringsfrihet.

### Etanol

Wilcosky och Tyroler [162] fann en signifikant överrisk för dödlighet i ischemisk hjärtsjukdom bland etanolexponerade gummiarbetare men inga andra studier av yrkesmässigt etanolexponerade har identifierats.

### Bensin

Wilcosky och Tyroler [162] fann en överdödlighet bland bensinexponerade gummiarbetare, som inte var statistiskt signifikant efter att de som då även varit kolsvavlaexponerade hade tagits bort.

### Blandexponeringar utan specifikation

Charles och medarbetare [21] studerade dödligheten bland japansk-amerikanska män som deltagit i en hälsoundersökning och fann en signifikant överrisk i hjärtsjukdom för dem som bedömts som yrkesmässigt högexponerade för lösningsmedel men ingen överrisk i stroke.

Gustavsson och medarbetare [55] studerade risken för hjärtinfarkt i förhållande till bland annat kumulativ exponering för lösningsmedel i en fall-kontrollstudie och fann en svagt förhöjd risk som inte var signifikant efter hänsynstagande till förväxlingsfaktorer.

Suadican och medarbetare [142] studerade risken för hjärtinfarkt vid långvarig, yrkesmässig lösningsmedelsexponering i Copenhagen Male Study och fann en signifikant överrisk bland dem som uppgivit mer än fem års exponering.

Eskenazi och medarbetare [39] fann att andelen kvinnor med högt blodtryck eller preeklampsi under graviditeten var förhöjd bland dem med yrkesbaserad lösningsmedelsexponering jämfört med dem utan sådan exponering. Nugteren och medarbetare [112] hittade inga sådana samband i en liknande studie.

## Beskrivning av resultat

Artiklarna av Brown, 1987, och Calvert, 2011, har gjorts på samma population. Båda visas för fullständighet, men data har endast inkluderats en gång i evidensgraderingen.

## Klorerade lösningsmedel

För närmare beskrivning av statistiska mått och de förväxlingsfaktorer studierna har korrigerat för, och för samtliga data i varje studie, se Tabell 12.

**Tabell 4.35**  
Studier i vilka forskarna undersökt samband mellan exponering klorerade lösningsmedel och hjärt-kärlsjukdom.

Author, year Participants Reference	Exposure	Outcome	Association – least adjusted model	Association – most adjusted model
<i>Measure of association (95% CI)</i>				
Boice, 1999	Trichloroethylene	All heart disease mortality	SMR: 0.85 (0.78; 0.94)	–
Trichloroethylene, n=2 267	Perchloroethylene		SMR: 0.84 (0.71; 0.99)	
Perchloroethylene, n=2 631	Mixed solvents		SMR: 0.90 (0.85; 0.96)	
Mixed solvents, n=9 201				
Both women and men	Trichloroethylene	Cerebrovascular disease mortality	SMR: 0.66 (0.50; 0.85)	
	Perchloroethylene		SMR: 0.86 (0.56; 1.27)	
	Mixed solvents		SMR: 0.77 (0.65; 0.90)	
Brown, 1987 n=1 690	Perchloroethylene (PCE)	Mortality of circulatory system diseases	SMR: 70 (60; 82)	–
Both women and men				
Same cohort as Calvert, 2011				

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 4.35  
fortsättning

Author, year Participants Reference	Exposure	Outcome	Association – least adjusted model	Association – most adjusted model
Calvert, 2011 n=1 704 1 112 women and 592 men Same cohort as Brown 1987	Perchloroethylene (PCE) • All cohort • PCE-only	Diseases of the heart, mortality	SMR 1.01 (0.92; 1.11) 1.08 (0.91; 1.27)	–
		Ischaemic heart disease, mortality	SMR 1.10 (0.99; 1.22) 1.24 (1.03; 1.48)	
		Diseases of the circulatory system, mortality	SMR 0.92 (0.77; 1.08) 0.77 (0.54; 1.06)	
		Cerebrovascular disease, mortality	SMR 0.91 (0.75; 1.11) 0.74 (0.48; 1.10)	
		Diseases of arteries, veins and pulmonary circulation, mortality	SMR 0.84 (0.56; 1.22) 0.60 (0.22; 1.30)	
		Lanes, 1990 n=1 271 720 women 551 men	Methylene chloride (also exposure to acetone, and methanol)	Hypertension without heart disease
Cerebrovascular disease	SMR 0.56 (0.21; 1.25)			
Ischemic heart disease	SMR 0.90 (0.62; 1.27)			
Radican, 2008 n=14 455 3 725 women 10 730 men	Trichloroethylene • Follow-up 1990 (948 exposed workers) • Follow-up 2000 (1 282 exposed)	Ischemic heart disease	Follow-up 1990 HR: 1.1 (0.9; 1.2) Follow-up 2000 1.09 (0.99; 1.21)	Follow-up 1990 HR: 1.1 (1.0; 1.3) Follow-up 2000 No data
Spirtas, 1991 n=12 538 3 138 women 9 400 men		Trichloroethylene (TCE)	Cerebrovascular disease	SMR Women: 83 (52; 125) Men: 83 (66; 103)
All heart diseases	SMR Women: 89 (69; 112) Men: 97 (89; 104)			
Rheumatic heart disease	SMR Women: 93 (40; 184)			
Ischaemic heart disease	SMR Women: 90 (67; 117) Men: 98 (90; 107)			

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 4.35  
fortsättning

Author, year Participants Reference	Exposure	Outcome	Association – least adjusted model	Association – most adjusted model
<i>Continued</i> Spirtas, 1991 n=12 538 3 138 women 9 400 men		Myocardial disease	SMR Men: 37 (8; 109)	
		Hypertension with heart disease	SMR Men : 73 (24; 171)	
		All other heart disease	SMR Women: 82 (30; 178) Men: 58 (38; 86), p < 0.01	
		Hypertension without heart disease	SMR Men: 27 (1; 149)	
	Trichloroethylene (TCE) cumulative exposure <5 5–25 >25 Cumulative exposure categories were derived by cumulatively multiplying the exposure index assigned to each job by time exposed at that level	Ischaemic heart disease	SMR (per cumulative exposure)	
			Women	
			<5: 107	
			5–25: 13	
			>25: 99	
Men				
<5: 94				
5–25: 94				
>25: 105				
Exposure trend: n.s.				
Virtanen, 2002 n=507 000 men	Chlorinated hydrocarbon solvents, high exposure	Cardiovascular death	RR: 1.09 (0.98; 1.21)	
		Myocardial infarction mortality	RR: 1.09 (0.95; 1.25)	
Wilcosky, 1983 n=1 282 men	Solvents • Gasoline • Ethanol • Phenol • Perchloro- ethylene • Methylene chloride • Mineral spirits	Ischemic heart disease mortality	RR, $\chi^2$ , p-value	-
			1.3, 4.28, p<0.05	
			1.4, 5.69, p<0.05	
			1.6, 9.20, p<0.01	
			0.4, 5.05, p<0.05	
			1.0, 0.01, n.s.	
1.5, 1.44, n.s.				



## Dimetylformamid

För närmare beskrivning av statistiska mått och de förväxlingsfaktorer studierna har korrigerat för, och för samtliga data i varje studie, se Tabell 12.

Author, year Participants Reference	Exposure	Outcome	Association – least adjusted model	Association – most adjusted model
Chen, 1988 n=3 859 Gender not stated	Dimethyl- formamide (DMF)	Ischemic heart disease	Difference in mortality ratio between exposed workers and controls: p < 0.05	–
	Dimethylformamide (DMF) and acrylonitrile (ACN)		Difference in mortality ratio between exposed workers and controls: p < 0.01	
	Dimethyl- formamide (DMF)	Cerebro- vascular disease	Difference in mortality ratio between exposed workers and controls: ns	
	Dimethylformamide (DMF) and acrylonitrile (ACN)		Difference in mortality ratio between exposed workers and controls: ns	

**Tabell 4.36**  
Studier i vilka forskarna undersökt samband mellan exponering för dimetylformamid och hjärt-kärlsjukdom.

## Aromatiska lösningsmedel

För närmare beskrivning av statistiska mått och de förväxlingsfaktorer studierna har korrigerat för, och för samtliga data i varje studie, se Tabell 12.

**Tabell 4.37**  
Studier i vilka forskarna undersökt samband mellan exponering för aromatiska lösningsmedel och hjärt-kärlsjukdom.

Author, year Participants Reference	Exposure	Outcome	Association – least adjusted model	Association – most adjusted model
<i>Measure of association (95% CI)</i>				
Bond, 1992 n=2 904 men	Styrene	Diseases of the circulatory system	RR 0.90 (0.81; 1.01)	–
		Arteriosclerotic heart disease	RR 0.86 (0.76; 0.98)	
Delzell, 2005 n=16 579 men	Styrene, cumulative exposure <3.78 to >60.67 ppm-year	Ischemic heart disease mortality	RR 0.95 (0.81; 1.13) to 1.07 (0.90; 1.27)	–
		Styrene, lifetime exposure <0.86 to >5.50 ppm (lifetime)	RR 1.06 (0.89; 1.25) to 1.14 (0.96; 1.35)	
Matanoski, 2003 n=1 495 men	Styrene, employed for ≥2 and ≥5 years	Ischemic heart disease mortality, acute	HR 1.04 (1.00; 1.09) and 1.04 (1.00; 1.08)	HR 1.08 (1.02; 1.14) and 1.07 (1.02; 1.13)
		Ischemic heart disease mortality, chronic	HR 0.99 (0.93; 1.05) and 0.99 (0.93; 1.05)	HR 0.98 (0.90; 1.07) and 0.98 (0.90; 1.07)
	Styrene, time- weighted intensity for recent 2 years, <0.20 to ≥30 ppm	Ischemic heart disease mortality, acute	1.24 (0.36; 4.33) to 4.30 (1.56; 11.84)	–
	Styrene, time- weighted intensity for recent 5 years, <0.10 to ≥30 ppm		1.25 (0.36; 1.35) to 4.24 (1.54; 11.68)	
Mørck, 1988 n= 262 men	Toluene (methyl- benzene)	Blood pressure	Correlation  Systolic: r=0.191, p=0.0019 Diastolic: r=0.096, p=0.123	Partial correlation coefficients, log  Systolic: r=0.191, p<0.01 Diastolic: r=0.096, n.s
Wong, 1994 n=15 826 women and men	Styrene	Cerebro- vascular disease	SMR: 111.4 (87.0; 140.6)	
		All heart disease	SMR: 101.0 (92.3; 110.4)	
		Ischaemic heart disease	SMR: 103.7 (93.7; 114.4)	
		Chronic endocardial disease; other myocardial insufficiency	SMR: 126.1 (72.1; 204.8)	
		Hypertension with heart disease	SMR: 185.9 (110.2; 293.8)	
		All other heart disease	SMR: 76.8 (57.3; 100.7)	

## Etanol

För närmare beskrivning av statistiska mått och de förväxlingsfaktorer studierna har korrigerat för, och för samtliga data i varje studie, se Tabell 12.

Author, year Participants Reference	Exposure	Outcome	Association – least adjusted model	Association – most adjusted model
<i>Measure of association (95% CI)</i>				
Wilcosky, 1983 n=1 282 men	Solvents • Ethanol	Ischemic heart disease mortality	RR, $\chi^2$ , p-value 1.4, 5.69, p<0.05	–

**Tabell 4.38**  
Studier i vilka forskarna undersökt samband mellan exponering för etanol och hjärt-kärlsjukdom.

## Bensin

För närmare beskrivning av statistiska mått och de förväxlingsfaktorer studierna har korrigerat för, och för samtliga data i varje studie, se Tabell 12.

Author, year Participants Reference	Exposure	Outcome	Association – least adjusted model	Association – most adjusted model
<i>Measure of association (95% CI)</i>				
Wilcosky, 1983 n=1 282 men	Solvents • Gasoline	Ischemic heart disease mortality	RR, $\chi^2$ , p-value 1.3, 4.28, p<0.05	–

**Tabell 4.39**  
Studier i vilka forskarna undersökt samband mellan exponering för bensin och hjärt-kärlsjukdom.

## Blandexponering för lösningsmedel, utan specifikation

De båda artiklarna av Suadican har gjorts på delvis samma population. Båda visas för fullständighet, men data har endast inkluderats i evidensgraderingen.

För närmare beskrivning av statistiska mått och de förväxlingsfaktorer studierna har korrigerat för, och för samtliga data i varje studie, se Tabell 12.

**Tabell 4.40**  
Studier i vilka forskarna undersökt samband mellan blandexponering för lösningsmedel och hjärt-kärlsjukdom.

Author, year Participants Reference	Exposure	Outcome	Association – least adjusted model	Association – most adjusted model		
<i>Measure of association (95% CI)</i>						
Charles, 2010 n=7 540 men	Solvent exposure	Circulatory diseases mortality (0-yr lag)	HR	HR		
			Low: 0.78 (0.69; 0.89)	Low: 0.83 (0.72; 0.95)		
			Med: 0.98 (0.84; 1.16)	Med: 0.97 (0.81; 1.15)		
					High: 1.14 (0.92; 1.42)	High: 1.05 (0.83; 1.32)
		Circulatory diseases mortality (15-yr lag)	HR	HR		
			Low: 0.85 (0.75; 0.96)	Low: 0.88 (0.77; 1.00)		
			Med: 1.22 (0.97; 1.54)	Med: 1.09 (0.86; 1.39)		
					High: 1.98 (1.14; 3.43)	High: 1.76 (0.99; 3.12)
		Coronary heart disease mortality (0-yr lag)	HR	HR		
			Low: 0.78 (0.65; 0.94)	Low: 0.83 (0.68; 1.02)		
			Med: 0.82 (0.63; 1.05)	Med: 0.81 (0.61; 1.06)		
					High: 1.11 (0.80; 1.52)	High: 1.06 (0.75; 1.48)
Coronary heart disease mortality (15-yr lag)	HR	HR				
	Low: 0.76 (0.63; 0.90)	Low: 0.79 (0.65; 0.96)				
	Med: 1.21 (0.87; 1.69)	Med: 1.15 (0.81; 1.62)				
			High: 2.46 (1.22; 4.97)	High: 2.27 (1.07; 4.84)		
Stroke mortality (0-yr lag)	HR	HR				
	Low: 0.86 (0.69; 1.06)	Low: 0.89 (0.71; 1.13)				
	Med: 1.13 (0.87; 1.47)	Med: 1.11 (0.84; 1.46)				
			High: 1.29 (0.91; 1.83)	High: 1.15 (0.80; 1.67)		
Stroke mortality (15-yr lag)	HR	HR				
	Low: 0.98 (0.81; 1.19)	Low: 1.01 (0.82; 1.23)				
	Med: 1.31 (0.91; 1.91)	Med: 1.12 (0.76; 1.67)				
			High: 1.32 (0.42; 4.12)	High: 1.18 (0.38; 3.71)		
Eskenazi, 1988 n = 270 women	Solvent exposure	Hypertension	RR: 2.3 (0.8; 6.9)	–		
		Preeclampsia	RR: 5.3 (1.1; 26.7)			

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 4.40  
fortsättning

Author, year Participants Reference	Exposure	Outcome	Association – least adjusted model	Association – most adjusted model
Gustavsson, 2001 n=2 993	Organic solvents (hygienic effect), highest intensity of exposure	Myocardial infarction	RR	RR
			1.32 (1.08; 1.61)	1.26 (1.02; 1.55)
Cases Women: 398 Men: 937	<ul style="list-style-type: none"> <li>• &gt;0.5<sup>*</sup>–0.19</li> <li>• 0.2–0.5</li> <li>• ≥0.5</li> </ul>		1.13 (0.82; 1.55)	1.05 (0.76; 1.47)
			1.60 (1.04; 2.48)	1.49 (0.94; 2.35)
Controls Women: 538 Men: 1 120	* Probably meant to be 0.05			
	Organic solvents, cumulative exposure (hygienic effect-years)		RR	RR
			1.50 (1.16; 1.95)	1.50 (1.14; 1.96)
			1.09 (0.82; 1.44)	1.00 (0.74; 1.34)
			1.31 (1.01; 1.69)	1.20 (0.92; 1.58)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• &gt;0–0.55</li> <li>• 0.56–1.9</li> <li>• ≥2.0</li> </ul>			
Nugteren, 2012 n=4 465 women	Organic solvents	Pregnancy induced hypertension	OR: 0.72 (0.22; 2.29)	OR: 0.94 (0.29; 3.09)
		Preeclampsia	OR: 0.96 (0.30; 3.08)	OR: 0.92 (0.28; 3.04)
Suadicani, 1995 n=2 974 men <i>Note: same cohort as in study by Suadicani, 2002</i>	Organic solvents Exposure 0–4, 5–15 and ≥16 years	Ischemic heart disease, morbidity and mortality	RR 0–4 yr: 1.0 5–15 yr: 1.0 (0.4; 2.5) ≥16 yr: 2.2 (1.2; 3.9) P-value trend 0.04	
Suadicani, 2002 n=3 321 men <i>Note: same cohort as in study by Suadicani, 1995</i>	Solvents (>5 years of exposure several times a week or more vs. no exposure)	Myocardial infarction – O phenotype	OR: 1.8 (0.9; 3.6)	
		Myocardial infarction – Other phenotypes	OR: 0.4 (0.1; 1.1)	
		Ischaemic heart disease – O phenotype	OR: 1.1 (0.6; 2.1)	
		Ischaemic heart disease – Other phenotypes	OR: 1.3 (0.7; 2.5)	
Virtanen, 2002 n=507 000 men	Organic solvents, high exposure	Cerebrovascular deaths	RR: 1.11 (0.92; 1.35)	–

## Bedömning av evidensstyrka

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att avgöra om det finns något samband mellan blandexponering för lösningsmedel och hjärtsjukdom, stroke, högt blodtryck respektive tillstånd under graviditet med förändrat blodtryck.

För övriga undergrupper av lösningsmedel har vi avstått från att göra en evidensgradering av resultaten, eftersom materialet är uppdelat på så många olika del-exponeringar och därför alltför olika för att läggas samman i evidensgradering.

**Tabell 4.41**  
Samband mellan blandexponering för lösningsmedel, utan specifikation, och hjärt-kärlsjukdom.

Exponering	Antal deltagare (studier)	Utfall	Vetenskapligt underlag	Kommentar
Blandexponering för lösningsmedel	13 854 (3 observationsstudier) <sup>a</sup>	Hjärt-sjukdom	Otillräckligt ⊕○○○	Precision (-1)
Blandexponering för lösningsmedel	514 540 (2 observationsstudier) <sup>b</sup>	Stroke	Otillräckligt ⊕○○○	Precision (-1)
Blandexponering för lösningsmedel	270 (1 observationsstudie) <sup>c</sup>	Högt blodtryck	Otillräckligt ⊕○○○	Endast en studie av tillräcklig kvalitet
Blandexponering för lösningsmedel	4 735 (2 observationsstudie) <sup>d</sup>	Tillstånd under graviditet med förändrat blodtryck	Otillräckligt ⊕○○○	Precision (-1)

<sup>a</sup> Charles, 2010; Gustavsson, 2001; Suadicani, 1995/Suadicani, 2002

<sup>b</sup> Charles, 2010; Virtanen, 2002

<sup>c</sup> Eskenazi, 1988

<sup>d</sup> Eskenazi, 1988; Nugteren, 2012

## Matos

Vid matlagning, speciellt stekning och grillning, bildas flera typer av luftföroreningar; aerosoler av olja, förbränningsprodukter som inkluderar fina och ultrafina partiklar, organiska gaser och vattenånga [266,267]. En stor mängd organiska föreningar har identifierats i luften vid samband med matlagning bland annat PAH och aromatiska aminer. På de bildade partiklarnas yta kan organiska ämnen som t ex PAH fastna [267].

## Beskrivning av resultat

För närmare beskrivning av statistiska mått och de förväxlingsfaktorer studierna har korrigerat för, och för samtliga data i varje studie, se Tabell 12.

Author, year Participants Reference	Exposure	Outcome	Association – least adjusted model	Association – most adjusted model
<i>Measure of association (95% CI)</i>				
Bigert, 2013	Cooking fumes Risk difference (absolute difference in incidence) of myocardial infarction between cooks and those who never worked as cooks	myocardial infarction	Risk difference Women: 4.2 (0.9; 7.5) per 10 000 person-years Men: 0.5 (-12.0; 13.0) per 10 000 person-years	

**Tabell 4.42**  
Studier i vilka forskarna undersökt samband mellan exponering för matos och hjärt-kärlsjukdom.

## Bedömning av evidensstyrka

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att avgöra om det finns något samband mellan exponering för matos och hjärtsjukdom.

Exponering	Antal deltagare (studier)	Utfall	Vetenskapligt underlag	Kommentar
Matos	777 496 (1 observations- studie) <sup>a</sup>	Hjärt-sjukdom	Otillräckligt ⊕○○○	Endast en studie av tillräcklig kvalitet

**Tabell 4.43**  
Samband mellan exponering för matos och hjärt-kärlsjukdom.

<sup>a</sup> Bigert, 2013

## Motoravgaser

- ▶ Det finns ett måttligt starkt vetenskapligt underlag för samband mellan exponering för motoravgaser och hjärtsjukdom.
- ▶ Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att avgöra om det finns något samband mellan exponering för motoravgaser och stroke, respektive högt blodtryck.

Motoravgaser från bensin- och dieseldrivna fordon utgör betydande delar av städernas luftföroreningar. Partikelkärnan av motoravgaser innehåller elementärt kol. På denna kärna fastnar organiska ämnen som polycykliska aromatiska kolväten. Gasfasen består av en blandning av ett stort antal kemiska föreningar inkluderande kväveoxider, koldioxid och kolmonoxid [71,210,211]. År 2010 sammanfattade American Heart Association kunskapsläget med avseende på exponering i den allmänna miljön för PM<sub>2,5</sub> som genererats av trafik eller förbränning och hjärt-kärlsjukdom. Man presenterade starka epidemiologiska evidens för samband mellan partikelexponering och ischemisk hjärtsjukdom, medan sambanden var något svagare mellan partikelexponering och ischemisk stroke [173]. Avseende bakomliggande mekanismer finns en mer utförlig text i diskussionskapitlet, i avsnittet om förklaringsmodeller.

För några år sedan uppskattade man antalet personer yrkesmässigt exponerade för dieselavgaser till omkring 81 000 i Sverige [212].

Män med tidigare hjärtinfarkt exponerades för utspädda dieselavgaser under lätt arbete vid ett kammarförsök. Tecken på nedsatt blodflöde till hjärtmuskulaturen var starkare vid exponering för dieselavgaser än vid exponering för luft [213].

## Beskrivning av resultat

Studierna av Gustavsson, 2001, och Ilar, 2014, har genomförts på delvis samma population. Båda studierna redovisas i tabellen, men data har enbart inkluderats en gång i evidensgraderingen.

För närmare beskrivning av statistiska mått och de förväxlingsfaktorer studierna har korrigerat för, och för samtliga data i varje studie, se Tabell 12.

Author, year Participants Reference	Exposure	Outcome	Association – least adjusted model	Association – most adjusted model
<i>Measure of association (95% CI)</i>				
Bofetta, 1988 n=461 981 men (62 800 exposed men were compared with 307 143 unexposed men)	Diesel exhaust	Cerebrovascular disease mortality	RR, years of exposure 1–15: 1.43 (0.89;2.29) >15: 1.68 (1.06; 2.66)	–
		Ischemic heart disease	0.98	
		Hypertensive heart disease	1.34	
		Other heart disease	0.94	
		Cerebrovascular disease	1.61, P<0.05	
		Arteriosclerosis	3.12, P< 0.05	
		Other vascular disease	0.72	

*Tabellen fortsätter på nästa sida*



Author, year Participants Reference	Exposure	Outcome	Association – least adjusted model	Association – most adjusted model
Finkelstein, 2004 n= 1 009 deaths (Mortality among heavy equipment operators (n= 1 009 deaths) was compared with mortality among other construction union members (n= 6 291))	Diesel exhaust Operating engineers operate heavy earthmoving equipment (e.g. cranes, bulldozers). Most of this equipment is powered by diesel engines and workers may thus be exposed to diesel exhaust	Ischemic heart disease mortality	MOR 1.32 (1.13; 1.55) 1.47 (1.17; 1.84) 1.20 (0.96; 1.50)	–
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• All ages</li> <li>• 25–64 years</li> <li>• ≥65 years</li> </ul>	Myocardial infarction mortality	MOR 1.23 (1.00; 1.51) 1.43 (1.07; 1.90) 1.06 (0.79; 1.43)
Gustavsson, 2001 n=2 993 Cases Women: 398 Men: 937 Controls Women: 538 Men: 1 120 <i>Note: Partly the same population as in Ilar, 2014</i>	Motor exhaust (mg of CO/m <sup>3</sup> ) >0–2.2 2.3–3.3 3.4–6.8 6.9–11.3 ≥11.4	Myocardial infarction	RR 1.04 (0.78; 1.40)	RR 0.95 (0.69; 1.29)
			1.54 (1.15; 2.09)	1.34 (0.98; 1.83)
			1.73 (1.29; 2.31)	1.36 (0.99; 1.85)
	Motor exhaust, cumulative exposure (mg of CO/m <sup>3</sup> -year) >0–15.4 15.4–60 ≥61		RR 1.07 (0.92; 1.40)	RR 0.98 (0.74; 1.31)
			1.54 (1.20; 1.99)	1.32 (1.01; 1.73)
			1.55 (1.20; 2.00)	1.21 (0.92; 1.59)
Hart, 2013 n=52 345 men	Vehicle exhaust (long haul drivers)	Ischemic heart disease	HR 1.39 (1.18; 1.64) to 1.31 (1.13; 1.52)	HR 1.44 (1.22; 1.70) to 1.30 (1.12; 1.51)

**Tabell 4.44**  
Studier i vilka forskarna  
undersökt samband  
mellan exponering  
för motoravgaser och  
hjärt-kärlsjukdom.

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 4.44  
fortsättning

Author, year Participants Reference	Exposure	Outcome	Association – least adjusted model	Association – most adjusted model
Ilar, 2014 n=3 878 1 309 women 2 569 men Cases: 538 women and 1 105 men Controls: 771 women and 1 464 men <i>Note: Partly the same population as in Gustavsson, 2001</i>	Motor exhaust; the highest average intensity to motor exhaust during at least 1 year of work. Elemental carbon exposure ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )	Myocardial infarction	OR	OR
			1.00	1.00
			1.28 (1.08; 1.53)	1.09 (0.91; 1.32)
			1.01 (0.77; 1.33)	0.93 (0.69; 1.25)
			1.42 (1.10; 1.83)	1.14 (0.87; 1.50)
			1.43 (1.10; 1.87)	1.21 (0.91; 1.59)
			Test for trend p=0.002	Test for trend p=0.139
			• Unexposed	
			• Ever exposed	
			• >0–21.9	
• 22.0–42.0				
• >42.0				
Laden, 2007 n=36 299 men (totally 54 319 male participants and 36 299 drivers)	Motor exhaust, cumulative elemental carbon exposure ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ - year)	Circulatory system diseases	OR	OR
			1.00	1.00
			1.08 (0.82; 1.41)	0.97 (0.73; 1.30)
			1.38 (1.06; 1.79)	1.17 (0.89; 1.54)
			1.40 (1.08; 1.83)	1.14 (0.86; 1.50)
			Test for trend p=0.075	
			• Unexposed	
			• >0–202	
			• >202–710	
			• >710	
Toren, 2007 n=less than 65 000 men mortality	Fine particulate air pollution (particulate matter from vehicle exhausts)	Ischemic heart disease	SMR	–
			All: 0.73 (0.69; 0.76)	
			SMR	
		All: 1.41 (1.33; 1.49)		
		Drivers		
		1.49 (1.40; 1.59)		
Virtanen, 2002 n=507 000 men (including exposed and controls)	Diesel exhaust	Cerebrovascular disease	SMR	–
			0.69 (0.59; 0.80)	
			RR: 1.18 (1.13; 1.24)	
		Ischemic heart disease	RR: 1.09 (0.99; 1.20)	
			RR: 1.06 (1.00; 1.14)	
			RR	
Myocardial infarction mortality	Low: 1.07 (0.95; 1.20)			
	High: 1.09 (0.95; 1.24)			
	RR: 1.12 (0.97; 1.29)			
Cerebrovascular deaths				

## Bedömning av evidensstyrka

Det finns ett måttligt starkt vetenskapligt underlag för samband mellan exponering för motoravgaser och hjärtsjukdom.

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att avgöra om det finns något samband mellan exponering för motoravgaser och stroke, respektive högt blodtryck.

Exponering	Antal deltagare (studier)	Utfall	Vetenskapligt underlag	Kommentar
Motoravgaser	1 328 619 (7 observationsstudier) <sup>a</sup>	Hjärt-sjukdom	Måttligt starkt	Dos-respons (+1)
Motoravgaser	1 271 387 (4 observationsstudier) <sup>b</sup>	Stroke	Otillräckligt	Överensstämmelse (-1)
Motoravgaser	461 981 (1 observationsstudie) <sup>c</sup>	Högt blodtryck	Otillräckligt	Endast en studie av tillräcklig kvalitet

**Tabell 4.45**  
Samband mellan exponering för motoravgaser och hjärt-kärlsjukdom.

<sup>a</sup> Bofetta, 1988; Finkelstein, 2004; Hart, 2013; Ilar, 2014; Laden, 2007; Toren, 2007 och Virtanen, 2002 (data från studien av Gustavsson, 2001 har inte räknats in eftersom denna studie bygger på delvis samma population som Ilar 2014)

<sup>b</sup> Bofetta, 1988; Laden, 2007; Toren, 2007 och Virtanen, 2002

<sup>c</sup> Bofetta, 1988

## Nitratestrar såsom nitroglycerin och nitroglykol samt dynamit

- ▶ Det finns ett begränsat vetenskapligt underlag för samband mellan exponering för nitroglycerin/dynamit och hjärtsjukdom.
- ▶ Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att avgöra om det finns något samband mellan exponering för nitroglycerin/ dynamit och stroke.

Exponering för nitroglycerin (glyceryltrinitrat, GTN, eller NG) och etylen-glykoldinitrat (EGDN, nitroglykol), som är nitratestrar och huvudkomponenterna i dynamit, förekommer i sprängämnesindustrin och bland användare av dynamit, till exempel bergsprängare, gruv- och byggnadsarbetare. Nitratestrar är flyktiga och tas upp av både lungor och hud. Nivåerna har varit höga vid tillblandning av dynamitmassan och vid påfyllnad av dynamitpatroner med mera. Moderna sprängämnesindustrier har automatiserat stora delar av produktionen. Under äldre tillverkningsförhållanden kunde blodhalterna vara många gånger högre än vid medicinering med nitroglycerin.

Nitroglycerin och liknande föreningar orsakar en vidgning av blodkärlen som förknippats med huvudvärk och en kompensatorisk hjärtklappning. Efter dagar till veckor sker en kompensatorisk hopdragning av blodkärlen och då försvinner huvudvärk och andra besvär. Den nya jämvikten kan förskjutas om exponeringen upphör plötsligt. Om exponeringen försvinner kan hopdragningen av blodkärlen orsaka kärllkramp (angina pectoris).

Sedan 1950-talet har åtskilliga fall av plötslig hjärtdöd rapporterats bland dynamitarbetare 24 till 72 timmar efter senaste exponeringen [138]. Det har tolkats bero på att dynamitarbetarnas kranskärl ”vant sig vid” nitratestrarnas kärlvidgande effekter under arbete och därför reagerat med kraftig kärlsammandragning och hjärtflimmer när exponeringen upphör. Fenomenet kallas ”måndagsdöden”. Mångårig exponering med frekventa kärlsammandragningar har antagits öka risken för hjärtdöd även efter avslutad exponering.

Ökad risk för död i hjärtsjukdom utan direkt samband med kärlvidgning i abstinensfas har rapporterats i tre studier av tillräcklig kvalitet, varav två fall-kontrollstudier av dynamitarbetare från samma population med uttalad dos-respons beräknat på antalet exponerade år [67,68]. Den senare studien är utvidgad och har fler studiepersoner än den första. En skotsk studie av sprängämnesarbetare med både NG- och EGDN-exponering visade signifikant förhöjd risk för akut hjärtinfarkt [29]. En fall-kontrollstudie av hjärtinfarkt i Stockholms län visade en fördubblad och nära signifikant risk för arbetare i yrken med dynamitanvändning där arbetarna varit mindre exponerade än dynamitarbetare [55].

En stor studie av sprängämnesarbetare, som exponerats för nitroglycerin men inte nitroglykol, visade ett flertal fall liknande ”måndagsdöden” bland dem som dött före 35 års ålder (SRR 5,46, 95 % KI, 0,83 till 36,02) men ingen överdödlighet bland de långtidsexponerade [138]. En finsk studie av gruvarbetare i sulfidgruvor visade en kraftigt förhöjd överdödlighet i ischemisk hjärtsjukdom och författarna framhåller i första hand dynamitexponering som mest tänkbar orsak men också flera andra förklaringar var möjliga [1]. En liten studie av svenska sprängämnesarbetare, som inte inkluderades bland våra resultat då antalet studiedeltagare var alltför litet visade en signifikant överrisk för cirkulationsorganens sjukdomar hopslaget och med antydd dos-respons men var för liten för beräkning av risker för specificerade sjukdomstyper [66].

Ingen av studierna visade någon signifikant överrisk för stroke även om risken var förhöjd i två studier från samma population.

## **Beskrivning av resultat**

Studierna av Hogstedt (1984) och Hogstedt (1977) har gjorts på samma population. Båda redovisas i tabellen, men data har enbart inkluderats en gång i evidensgraderingen.

För närmare beskrivning av statistiska mått och de förväxlingsfaktorer studierna har korrigerat för, och för samtliga data i varje studie, se Tabell 12.

Author, year Participants Reference	Exposure	Outcome	Association – least adjusted model	Association – most adjusted model
<i>Measure of association (95% CI)</i>				
Craig, 1985 n=4 061 men	Nitroglycerine and nitroglycerine in combination with ethylene glycole dinitrate (proportion 4:1)	Ischemic heart disease	No statistically significant difference between exposed and control groups	–
		Acute myocardial infarction	No statistically significant difference between exposed and control groups for men aged 50–4 years  Excess in mortality for men aged 15–49 years exposed to both nitroglycerine and ethylene glycole dinitrate when compared to internal controls (p<0.05) and also when compared to the population in the county of the factory (p<0.01)	
		Cerebro-vascular disease	No statistically significant difference between exposed and control groups	
Gustavsson, 2001  n=2 993  936 women: 398  2 057 men	Dynamite exposure  • All  • <7 years  • ≥7 years	Myocardial infarction	RR 1.55 (0.92; 2.61)	RR 1.49 (0.86; 2.56)
			1.31 (0.63; 2.74)	1.20 (0.56; 2.57)
			1.82 (0.87; 3.82)	1.83 (0.85; 3.92)
Hogstedt, 1977  n=353 men  <i>Note: same population as in study by Hogstedt 1984</i>	Nitroglycerine- nitroglycol	Ischemic heart disease + Cerebrovascular diseases	RR: 3.2 (1.4; 7.3) Crude rate ratio: 2.5 (p<0.01)	
		Ischemic heart disease	RR: 3.4 (1.5; 7.8) Crude rate ratio: 2.7 (p<0.01)	
		Cerebrovascular diseases	Crude rate ratio: 1.6 (n.s)	

**Tabell 4.46**  
Studier i vilka forskarna  
undersökt samband  
mellan exponering för  
nitroglycerin/dynamit  
och hjärt-kärlsjukdom.

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 4.46  
fortsättning

Author, year Participants Reference	Exposure	Outcome	Association – least adjusted model	Association – most adjusted model
Hogstedt, 1979 n=143 men	Nitroglycerine- nitroglycol	Circulatory system diseases	Exposed workers, period 1951–64: n.s 1965–77: p < 0.05 <hr/> <10 years exposure 1965–77: p < 0.05 1951–64: n.s <hr/> Unexposed workers 1951–64: n.s 1965–77: n.s	–
Hogstedt, 1984 n=440 men <i>Note: same population as Hogstedt 1977</i>	Nitroglycerine- nitroglycol	Cerebrovascular diseases 1955–1980 <hr/> Cardiovascular diseases 1955–1980	CRR: 2.9 (0.9; 6.4)	CRR: 2.7 (1.4; 5.4) RR: 3.2 (1.5; 7.3)
Stayner, 1992 n=15 654 men	Nitroglycerine, workers younger than 45 years		SRR: 3.30 (1.29; 8.48)	–
	Nitroglycerine, high exposure	Ischemic heart disease	SRR <1 year: 1.09 1–5 years: 0.92 >5 years: 0.52 Total: 0.96	
	Nitroglycerine, low exposure		SRR <1 year: 1.43 1–5 years: 1.08 >5 years: 1.43 Total: 1.14	
	Nitroglycerine, high exposure	Cerebrovascular disease	SRR <1 year: 0.77 1–5 years: 0.73 >5 years: 0.63 Total: 0.77	
	Nitroglycerine, low exposure		SRR <1 year: 0.60 1–5 years: 1.06 >5 years: 1.97 Total: 0.93	

## Bedömning av evidensstyrka

Det finns ett begränsat vetenskapligt underlag för samband mellan exponering för nitroglycerin/ dynamit och hjärtsjukdom.

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att avgöra om det finns något samband mellan exponering för nitroglycerin/ dynamit och stroke.

Exponering	Antal deltagare (studier)	Utfall	Vetenskapligt underlag	Kommentar
Nitroglycerin/ dynamit	23 148 (4 observationsstudier) <sup>a</sup>	Hjärt-sjukdom	Begränsat ⊕⊕○○	
Nitroglycerin/ dynamit	20 155 (3 observationsstudier) <sup>b</sup>	Stroke	Otillräckligt ⊕○○○	Överensstämmelse (-1)

Tabell 4.47  
Samband mellan exponering för nitroglycerin/dynamit och hjärt-kärlsjukdom

<sup>a</sup> Craig, 1985; Gustavsson, 2001; Hogstedt, 1977/Hogstedt, 1984 och Stayner, 1992

<sup>b</sup> Craig, 1985; Hogstedt, 1977/Hogstedt, 1984 och Stayner, 1992

## Organiskt damm och endotoxin

- ▶ Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att avgöra om det finns något samband mellan exponering för organiskt damm/endotoxiner och hjärtsjukdom, stroke respektive högt blodtryck.

Organiskt damm är en bred kategori som omfattar såväl textildamm, som pappersdamm, trädamm och damm från till exempel spannmål och djurhållning. I flera av dessa miljöer (bl.a. djurhållning och hantering av råbomull) förekommer också gramnegativa bakterier som producerar endotoxiner. Såväl organiskt damm som endotoxiner framkallar en inflammation i luftvägarna som också ger en systemisk inflammation.

Vi identifierade fem studier av tillräcklig kvalitet av exponering för organiskt damm eller endotoxin och risk för hjärtsjukdom. Langseth [90] fann en riskökning men främst bland dem med mindre än tre års anställning. Koskela [84] och Sjögren [136] fann nominella men inte statistiskt signifikanta riskökningar för exponering för bomullsdamm respektive jordbruksdamm, konfidensintervallen är breda. Gallagher [48] fann däremot ingen riskökning vid exponering för organiskt damm (inklusive bomullsdamm) eller endotoxin. Notkola [111] fann ingen riskökning för kardiovaskulär sjukdom kopplad till jordbruksdamm. Torén [154] fann en mindre överrisk för död i ischemisk hjärtsjukdom som försvann i en mer justerad analys.

Vi identifierade fyra studier med tillräcklig kvalitet av exponering för organiskt damm eller endotoxin och risk för stroke. Resultaten är inkonklusiva med riskskattningar som är något förhöjda men inte signifikanta [48,82,90] eller snarast under förväntat [154].

## Beskrivning av resultat

Studierna av Koskela (1990) och Koskela (2005) har gjorts på samma population. Båda redovisas i tabellen, men data har enbart inkluderats en gång i evidensgraderingen.

För närmare beskrivning av statistiska mått och de förväxlingsfaktorer studierna har korrigerat för, och för samtliga data i varje studie, se Tabell 12.

**Tabell 4.48**  
Studier i vilka forskarna undersökt samband mellan exponering för organiskt damm/ endotoxiner och hjärt-kärlsjukdom.

Author, year Participants Reference	Exposure	Outcome	Association – least adjusted model	Association – most adjusted model	
<i>Measure of association (95% CI)</i>					
Gallagher, 2012 n=267 400 female textile workers out of which spinning, weaving or knitting: Cotton (n=86 265; also exposure to endotoxins), mixed fibers n=26 262, wool n=29 181, synthetic fibers n=11 335; all exposed to particulate matter (organic dust)	Cotton dust, mg/m <sup>3</sup> x year to	• Unexposed	HR	–	
		• <86	1.00		
		• 86–118	0.75 (0.35; 1.61)		
		• 118–176	1.12 (0.52; 2.41)		
		• >176	1.14 (0.53; 2.48)		
	Endotoxin, EU/m <sup>3</sup> x year	• Unexposed	HR		
		• <2 275	1.00		
		• 2 275–2 944	0.71 (0.33; 1.53)		
		• 2 944–5 167	1.07 (0.49; 2.32)		
		• >5 168	0.91 (0.43; 1.95)		
	Endotoxin	Ischaemic heart disease	HR:	1.52 (0.72; 3.24)	
		Ischaemic stroke	HR:	1.00 (0.84; 1.21)	
Hemorrhagic stroke		HR:	1.12 (0.97; 1.31)		
Particulate matter	Ischaemic heart disease	HR:	1.12 (1.02; 1.23)		
	Ischaemic stroke	HR:	0.99 (0.82; 1.18)		
	Hemorrhagic stroke	HR:	1.08 (0.92; 1.26)		
Koskela, 1990 <i>Note: The study cohort is also included in the article by Koskela et al 2005</i> n=1 463 women	Dust in a cotton mill Mortality (SMR) and self-reported disease prevalence (OR)	Cardiovascular disease	SMR: 77, n.s	–	
		Ischaemic heart disease	SMR: 74, n.s		
		Heart disease	OR: 1.0, n.s		
		Hypertension	OR: 0.8, n.s		
		Cerebrovascular disease	SMR: 91, n.s OR: 1.3, n.s		

Tabellen fortsätter på nästa sida



Tabell 4.48  
fortsättning

Author, year Participants Reference	Exposure	Outcome	Association – least adjusted model	Association – most adjusted model
Langseth, 2006 n=3 143 women  Note: Information about paper industry is available in the section "Framställning av papper med sulfat – respektive sulfitmetoden"	Pulp and paper workers  <3 years employment  ≥3 years employment  Total  Paper department workers  <3 years employment  ≥3 years employment	All cardio- vascular diseases	SMR: Pulp and paper workers	
			1.33 (1.00; 1.74)	
			1.14 (1.01; 1.29)	
			1.17 (1.05; 1.30)	
			SMR: Paper department workers	
			1.36 (0.96; 1.88)	
			1.15 (0.97; 1.37)	
			Ischaemic heart disease	
			SMR: Pulp and paper workers	
			1.73 (1.18; 2.44)	
1.12 (0.94; 1.35)				
1.22 (1.03; 1.43)				
SMR: Paper department workers				
1.94 (1.24; 2.89)				
1.21 (0.93; 1.56)				
Cerebrovascular diseases				
SMR: Pulp and paper workers				
0.83 (0.40; 1.52)				
1.22 (0.97; 1.51)				
1.16 (0.94; 1.42)				
Koskela, 2005  <i>Note: This study comprises several study cohorts, including the same cohort as in Koskela et al 1990</i>  n=6 022 men and women  1 065 women were exposed to cotton dust	Dust in a cotton mill, employed >5 years  Workers exposed to >10 mg/m <sup>3</sup> versus 10 ≤mg/m <sup>3</sup>	All cardio- vascular diseases	RR: 1.2 (0.68; 2.25)	
		Ischaemic heart disease	RR: 1.9 (0.47; 7.45)	
Notkola, 1987 n=100 435 men	Organic and microbial dusts and endotoxins from farming	Cardiovascular diseases	SMR: 96 (94; 98)	

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 4.48  
fortsättning

Author, year Participants Reference	Exposure	Outcome	Association – least adjusted model	Association – most adjusted model	
Sjögren, 2003 Total cohort exposed and referents: 1970 census 1 260 583 women 2 047 861 men 1990 census 2 020 548 women 2 163 967 men	Organic dust, livestock workers, 25 years follow-up n=6 242 women and 3 015 men	Ischaemic heart disease, mortality	SMR, women: 1.10 (0.98; 1.23)	–	
			SMR, men: 1.06 (0.95; 1.18)		
			SMR, women: 0.98 (0.94; 1.03)		
Toren, 2007 n=248 087 men	Wood dust n=20 854	Ischaemic heart disease mortality	RR: 1.12 (1.04; 1.20)	RR: 1.01 (0.93; 1.10)	
			Cerebrovascular diseases mortality	RR: 0.91 (0.79; 1.04)	RR: 0.86 (0.72; 1.02)

### Bedömning av evidensstyrka

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att avgöra om det finns något samband mellan exponering för organiskt damm/endotoxiner och hjärtsjukdom, stroke respektive högt blodtryck.

Tabell 4.49  
Samband mellan  
exponering för organiskt  
damm/endotoxiner och  
hjärt-kärlsjukdom.

Exponering	Antal deltagare (studier)	Utfall	Vetenskapligt underlag	Kommentar
Organiskt damm/ endotoxiner	461 331 (5 observations- studier) <sup>a</sup>	Hjärt-sjukdom	Otillräckligt ⊕○○○	Precision (–1)
Organiskt damm/ endotoxiner	281 525 (4 observations- studier) <sup>b</sup>	Stroke	Otillräckligt ⊕○○○	Överens- stämmelse (–1)
Organiskt damm/ endotoxiner	1 463 (1 observation- studie) <sup>c</sup>	Högt blodtryck	Otillräckligt ⊕○○○	Endast en studie av tillräcklig kvalitet

<sup>a</sup> Gallagher, 2012; Koskela, 1990/2005; Langseth, 2006; Sjogren, 2003; Toren, 2007

<sup>b</sup> Gallagher, 2012; Koskela, 1990; Langseth, 2006; Toren, 2007

<sup>c</sup> Koskela, 1990

## Ospecifik metallexponering

- Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att avgöra om det finns något samband mellan ospecifik metallexponering och hjärtsjukdom, respektive stroke. Detsamma gäller för tillstånd under graviditet med förändrat blodtryck.

Ospecifika metallexponeringar och processer har beskrivits i enstaka studier. Tunnelbaneförare är exponerade för metallpartiklar med en hög andel järn. I järngjuterier exponeras arbetare för järn men också för en mängd andra luftföroreningar. I några studier används jobb–exponeringsmatriser för att karakterisera exponeringen utan att man beskriver specifika metaller eller exponeringsprocesser.

### Beskrivning av resultat

För närmare beskrivning av statistiska mått och de förväxlingsfaktorer studierna har korrigerat för, och för samtliga data i varje studie, se Tabell 12.

Author, year Participants Reference	Exposure	Outcome	Association – least adjusted model	Association – most adjusted model
<i>Measure of association (95% CI)</i>				
Bigert, 2007 n=153 807 men (total) n (subway drivers) =54 cases and 250 controls	Subway drivers (proxy for exposure to particles originating mainly from brakes, wheels, and rails and containing a high proportion of iron. Size range mainly 1–10 µm)	Myocardial infarction	RR	–
			Compared to other manual workers	
			0.92 (0.68; 1.25)	
			0.84 (0.53; 1.33)	
			0.73 (0.48; 1.13)	
			0.99 (0.59; 1.65)	
			Compared to others gainfully employed	
			1.06 (0.78; 1.43)	
• Job duration ≥5 years before inclusion				
0.96 (0.61; 1.52)				
• Start of employment ≥10 years before inclusion				
0.86 (0.56; 1.32)				
• End of employment ≤5 years before inclusion				
1.10 (0.66; 1.84)				

**Tabell 4.50**  
Studier i vilka  
forskarna undersökt  
samband mellan  
ospecifik metall-  
exponering och  
hjärt-kärlsjukdom.

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 4.50  
fortsättning

Author, year Participants Reference	Exposure	Outcome	Association – least adjusted model	Association – most adjusted model
Charles, 2010 n=7 540 men	Metals exposure Industrial hygienists from NIOSH assessed the potential for metal exposure in each reported occupation. A cumulative exposure intensity score was calculated by multiplying the appropriate levels of exposure (0, 1, 2, and 3) by the number of years of exposure for each participant	Circulatory diseases mortality (0-yr lag)	HR Low: 0.81 (0.71; 0.92) Med: 1.08 (0.90; 1.29) High: 1.13 (0.82; 1.56)	HR Low: 0.83 (0.72; 0.95) Med: 0.95 (0.78; 1.16) High: 1.08 (0.78; 1.51)
		Circulatory diseases mortality (15-yr lag)	HR Low: 0.86 (0.76; 0.98) Med: 1.36 (1.02; 1.83) High: 1.29 (0.49; 3.46)	HR Low: 0.86 (0.76; 0.99) Med: 1.18 (0.88; 1.60) High: 1.03 (0.33; 3.20)
		Coronary heart disease mortality (0-yr lag)	HR Low: 0.73 (0.60; 0.89) Med: 0.99 (0.75; 1.30) High: 1.07 (0.67; 1.72)	HR Low: 0.75 (0.61; 0.93) Med: 0.89 (0.66; 1.19) High: 1.03 (0.63; 1.69)
		Coronary heart disease mortality (15-yr lag)	HR Low: 0.74 (0.62; 0.90) Med: 1.24 (0.80; 1.93) High: 1.95 (0.63; 6.08)	HR Low: 0.74 (0.61; 0.91) Med: 1.12 (0.72; 1.75) High: 1.45 (0.36; 5.83)
		Stroke mortality (0-yr lag)	HR Low: 0.92 (0.74; 1.13) Med: 1.15 (0.85; 1.54) High: 1.12 (0.66; 1.92)	HR Low: 0.92 (0.74; 1.15) Med: 1.01 (0.73; 1.39) High: 1.08 (0.63; 1.86)
		Stroke mortality (15-yr lag)	HR Low: 1.00 (0.82; 1.21) Med: 1.46 (0.91; 2.35) High: 0.92 (0.13; 6.57)	HR Low: 0.98 (0.80; 1.21) Med: 1.28 (0.79; 2.08) High: 0.95 (0.13; 6.75)

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 4.50  
fortsättning

Author, year Participants Reference	Exposure	Outcome	Association – least adjusted model	Association – most adjusted model
Koskela, 2005 n=6 022 men and women (1 000 in each of the three groups)	Dust, high <i>versus</i> low exposure  Metal workers: comprised iron foundry workers <i>versus</i> metal product and electrical workers	All cardiovascular diseases	RR 1.2 (1.04; 1.35)	No significant relation between cumulative dust exposure and disease among metal workers
		Ischaemic heart disease	RR 1.4 (1.19; 1.74)	
Nugteren, 2012 n=4 465 women	Metals. Exposure was based on a Job-Exposure- Matrix linked to the Dutch classification of occupations	Preeclampsia	OR: 2.72 (0.65; 11.43)	OR: 2.21 (0.50; 9.67)
Svensson, 1989 n= 1 164 men producing objects from stainless steel	Exposure to dusts from grinding material, grinding agents, and stainless steel. 1975– 80, measurements of total dust in workroom air were about 1 mg/ m <sup>3</sup> (consisting of chromium ca 0.1 mg/m <sup>3</sup> and nickel ca 0.05 mg/m <sup>3</sup> ) during grinding and several mg/m <sup>3</sup> (chromium ca 0.01 mg/m <sup>3</sup> and nickel ca 0.005 mg/m <sup>3</sup> ) during polishing. Before 1950, the concentrations were probably considerably higher	Cardiovascular diseases, mortality	SMR All: 0.81 (0.65; 1.00)  ≥5 years exposure, >20 years latency period: 0.84 (0.60; 1.17)	–
Toren, 2007 n=less than 64 951 men	Metal fumes	Ischemic heart disease mortality	RR: 1.01 (0.95; 1.08)	–
		Cerebrovascular diseases mortality	RR: 0.92 (0.80; 1.05)	

## Bedömning av evidensstyrka

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att avgöra om det finns något samband mellan ospecifik metallexponering och hjärtsjukdom, respektive stroke. Detsamma gäller för tillstånd under graviditet med förändrat blodtryck.

**Tabell 4.51**  
Samband  
mellan ospecifik  
metallexponering och  
hjärt-kärlsjukdom.

Exponering	Antal deltagare (studier)	Utfall	Vetenskapligt underlag	Kommentar
Ospecifik metallexponering	78 817 (4 observationsstudier) <sup>a</sup>	Hjärt-sjukdom	Otillräckligt ⊕○○○	Precision (-1)
Ospecifik metallexponering	72 491 (2 observationsstudier) <sup>b</sup>	Stroke	Otillräckligt ⊕○○○	Precision (-1)
Ospecifik metallexponering	4 465 (1 observationsstudie) <sup>c</sup>	Tillstånd under graviditet med förändrat blodtryck	Otillräckligt ⊕○○○	Endast en studie av tillräcklig kvalitet

<sup>a</sup> Bigert, 2007; Charles, 2010; Koskela, 2005; Toren, 2007

<sup>b</sup> Charles, 2010; Toren, 2007

<sup>c</sup> Nugteren, 2012

## Partiklar och damm

► Det var inte möjligt att göra någon evidensgradering av detta område, eftersom exponeringarna var alltför olika för att kunna sammanvägas.

Under de senaste decennierna har kunskapen förstärkts om sambanden mellan exponering för luftföroreningar i den allmänna miljön (det vill säga inte specifikt i arbetsmiljön), huvudsakligen i form av partiklar, och ökad förekomst av hjärt-kärlsjukdom. Nedan följer några exempel på sådana studier; en påverkan på sjuklighet och dödlighet har setts i studier med kort uppföljningstid (timmar och dagar) och studier med lång uppföljningstid (år) [173]. Då kol förbjöds som bränsle i Dublin år 1990 sjönk partikelhalten i luften liksom dödligheten i hjärt-kärlsjukdomar [214]. Den förväntade medellivslängden ökade i USA då partikelhalterna minskade [215]. Både trafik och förbränning kan påverka partikelhalterna i de studerade stadsmiljöerna [173].

Vid förbränning bildas flera kemiska ämnen, bland annat polycykliska aromatiska kolväten (PAH).

Många exponeringar i arbetslivet innehåller både exponering för PAH och partiklar, se Tabell 4.52 som är hämtad från en studie av Armstrong [216]. Bens(a)pyren är en vanlig indikator för PAH-exponering. Exponeringarna som inkluderades i denna bedömning var aluminiumframställning, gasframställning och asfaltarbete. Samtliga dessa exponeringssituationer innebär också betydande partikelexponering.

Exponering	Bens(a)pyren ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )	Totaldamm ( $\text{mg}/\text{m}^3$ )
Koksverk	10	1–10
Gasframställning	0,5–3	<1–5
Aluminiumframställning		
Söderberg	3–15	5–25
Förbakade elektroder	0,05–0,5	1–10
Asfalt	0,5	1–5
Sotare	1	10–25

**Tabell 4.52**  
Exponering för bens(a)pyren och totaldamm vid olika processer och yrken [216].

Exponering för asbest, arsenik, bly, kvarts, motoravgaser, passiv rökning, skär-  
vätskor och svetsning innebär exponering för partiklar. För samtliga dessa ämnen  
har bedömningen varit ett begränsat eller måttligt starkt samband mellan expo-  
nering och hjärtsjukdom (se dessa avsnitt). En extrapolering av dessa samband  
till andra partiklar, med avseende på hjärt-kärlsjukdom, skulle kunna medföra  
alltför stor osäkerhet.

Det generella kunskapsläget vad gäller samband mellan exponering för olika  
typer av partiklar i arbetsmiljö och yttre miljö talar för att effekterna avseende  
viktiga mekanismer för hjärt-kärlsjukdom kan hänföras till den totala partike-  
lyta lungan exponeras för, partikelytans reaktivitet samt partiklarnas kemiska  
sammansättning.

## Beskrivning av resultat

Artiklarna av Gustavsson 2013 och Jansson 2012, har gjorts på delvis samma  
population. Båda visas för fullständighet, men data har endast inkluderats en  
gång i evidensgraderingen.

För närmare beskrivning av statistiska mått och de förväxlingsfaktorer studierna  
har korrigerat för, och för samtliga data i varje studie, se Tabell 12.

**Tabell 4.53**  
Studier i vilka forskarna undersökt samband mellan exponering för partiklar och damm och hjärt-kärlsjukdom.

Author, year Participants Reference	Exposure	Outcome	Association – least adjusted model	Association – most adjusted model	
<i>Measure of association (95% CI)</i>					
Gustavsson, 2013 n=4 436 men <i>Note: partly the same population as in Jansson 2012</i>	Chimney sweeps (proxy for exposure to particles, dust levels of 3–19 mg/m <sup>3</sup> ). Exposure comprised dust, PAHs and metals)	Myocardial infarction	SIR	–	
			1.53 (1.28; 1.81)		
			1.28 (0.99; 1.63)		
			1.18 (0.86; 1.59)		
			1.39 (1.08; 1.76)		
			1.39 (1.24; 1.55)		
Jansson 2012 n=1 087 men <i>Note: partly the same population as in Gustavsson 2013</i>	Chimney sweeps (proxy for exposure to particles, dust levels of 3–19 mg/m <sup>3</sup> )	Circulatory system disease	SMR	–	
			1.18 (1.10; 1.27)		
		1.19 (1.00; 1.40)			
		Ischemic heart disease	SMR		
			1.20 (1.10; 1.32)		
			1.29 (1.04; 1.58)		
		• Total	Cerebrovascular disease	SMR	
				0.96 (0.78; 1.16)	
				1.21 (0.76; 1.83)	
• First employed after 1950					
Landen, 2011 n=9 971 No information on gender	Coal dust exposure (bituminous regions) ≤20 to >97.4 mg-yr/m <sup>3</sup>	Ischemic heart disease mortality	HR:	–	
			1.58 (1.09; 2.3) to		
			1.92 (1.29; 2.86)		

Tabellen fortsätter på nästa sida



Tabell 4.53  
fortsättning

Author, year Participants Reference	Exposure	Outcome	Association – least adjusted model	Association – most adjusted model
Sjogren, 2013 n=983 409 498 745 women and 494 674 men	Small (<1µm) particles (ever exposed)	Ischemic stroke	HR-Women	
			1.00 (0.95; 1.05)	
			0.98 (0.93; 1.04)	
			• All	1.20 (1.01; 1.44)
			• Low exposed	HR-Men
			• Medium to high exposed	1.06 (1.02; 1.10)
	Large (>1µm) particles (ever exposed)	Ischemic stroke	HR-Women	
			1.11 (1.07; 1.15)	
			1.11 (1.07; 1.14)	
			• All	1.10 (1.03; 1.18)
			• Low exposed	HR-Men
			• Medium to high exposed	1.05 (1.00; 1.11)
Small (<1µm) particles (ever exposed)	Hemorrhagic stroke	HR-Women		
		1.11 (0.99; 1.25)		
		1.10 (0.98; 1.24)		
		• All	1.19 (0.82; 1.75)	
		• Low exposed	HR-Men	
		• Medium to high exposed	1.04 (0.97; 1.13)	
	Large (>1µm) particles (ever exposed)	Hemorrhagic stroke	HR-Women	
			1.11 (1.00; 1.23)	
			0.97 (0.88; 1.07)	
			HR-Women	
			1.15 (1.07; 1.24)	
			1.14 (1.05; 1.23)	
• All	1.13 (0.97; 1.31)			
• Low exposed	HR-Men			
• Medium to high exposed	1.02 (0.92; 1.13)			
			1.04 (0.93; 1.16)	
			1.00 (0.89; 1.12)	
Toren, 2007 n=248 087 men	Particulate air pollution in the construction industry	Ischaemic heart disease mortality	RR: 1.12 (1.10; 1.14)	–
		Cerebrovascular diseases mortality	RR: 0.97 (0.93; 1.01)	
	Inorganic dust in the construction industry	Ischaemic heart disease mortality	RR: 1.13 (1.10; 1.16)	RR: 1.07 (1.03; 1.12)
		Cerebrovascular diseases mortality	RR: 0.97 (0.92; 1.02)	RR: 0.95 (0.87; 1.04)

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 4.53  
fortsättning

Author, year Participants Reference	Exposure	Outcome	Association – least adjusted model	Association – most adjusted model
Wiebert, 2012 n=1 725 671 741 631 women 984 040 men	Occupations were at least 80% of the workers are exposed to small (<1 µm) particles	Acute myocardial infarction	HR, ever exposed All: 1.12 (1.09; 1.16) Women: 1.30 (1.12; 1.51) Men: 1.10 (1.06; 1.13) HR, exposed >5 years All: 1.22 (1.14; 1.32) Women: 1.37 (0.89; 2.10) Men: 1.16 (1.07; 1.26)	HR, ever exposed All: 1.12 (1.09; 1.15) Women: 1.30 (1.12; 1.51) Men: 1.10 (1.07; 1.14) HR, exposed >5 years All: 1.21 (1.11; 1.31) Women: 1.50 (0.95; 2.37) Men: 1.18 (1.07; 1.29)
		Ischemic heart disease	HR, ever exposed All: 1.13 (1.10; 1.16) Women: 1.24 (1.11; 1.39) Men: 1.11 (1.09; 1.14) HR, exposed >5 years All: 1.25 (1.17; 1.33) Women: 1.20 (0.88; 1.64) Men: 1.23 (1.14; 1.32)	HR, ever exposed All: 1.13 (1.11; 1.16) Women: 1.24 (1.10; 1.39) Men: 1.12 (1.08; 1.15) HR, exposed >5 years All: 1.23 (1.17; 1.31) Women: 1.34 (0.96; 1.86) Men: 1.19 (1.12; 1.27)
	Occupations were at least 80% of the workers are exposed to large (>1 µm) particles	Acute myocardial infarction	HR, ever exposed All: 1.16 (1.13; 1.19) Women: 1.22 (1.18; 1.27) Men: 1.19 (1.07; 1.14) HR, exposed >5 years All: 1.17 (1.11; 1.24) Women: 1.30 (1.18; 1.42) Men: 1.11 (1.04; 1.19)	HR, ever exposed All: 1.14 (1.10; 1.18) Women: 1.17 (1.09; 1.26) Men: 1.13 (1.08; 1.18) HR, exposed >5 years All: 1.14 (1.06; 1.23) Women: 1.39 (1.17; 1.66) Men: 1.11 (1.02; 1.21)

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 4.53  
fortsättning

Author, year Participants Reference	Exposure	Outcome	Association – least adjusted model	Association – most adjusted model
<i>Continued</i> Wiebert, 2012 n=1 725 671 741 631 women 984 040 men		Ischemic heart disease	HR, ever exposed All: 1.11 (1.09; 1.13) Women: 1.13 (1.10; 1.16) Men: 1.10 (1.05; 1.11) HR, exposed >5 years All: 1.14 (1.08; 1.21) Women: 1.22 (1.14; 1.30) Men: 1.12 (1.05; 1.20)	HR, ever exposed All: 1.12 (1.09; 1.51) Women: 1.12 (1.06; 1.18) Men: 1.12 (1.09; 1.16) HR, exposed >5 years All: 1.14 (1.10; 1.19) Women: 1.33 (1.18; 1.51) Men: 1.10 (1.04; 1.16)

## Bedömning av evidensstyrka

Det var inte möjligt att göra någon evidensgradering av detta område, eftersom exponeringarna var alltför olika för att kunna sammanvägas.

## Tobaksrök på arbetsplatsen

- ▶ Det finns ett begränsat vetenskapligt underlag för samband mellan exponering för tobaksrök på arbetsplatsen och hjärtsjukdom.
- ▶ Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att avgöra om det finns något samband mellan exponering för tobaksrök på arbetsplatsen och stroke.

Cigarettökning är en etablerad riskfaktor för hjärt-kärlsjukdom sedan ett halvt sekel tillbaka. De flesta studier har rapporterat en riskökning på 1,5 till 2,5 med avseende på ischemisk hjärtsjukdom och stroke då rökare har jämförts med icke-rökare [217].

Exponering för andras tobaksrök har minskat kraftigt, men förekommer fortfarande bland annat vid arbete i andras hem och på vissa vårdhem och institutioner. Tidigare har sådan exponering förekommit i stora sektorer av arbetslivet, bland annat vid arbete i restauranger och barer men också i många kontorsmiljöer och inom vården.

Vi har identifierat fem studier av tillräcklig kvalitet och samband mellan passiv rökning i arbetet och hjärtsjukdom. Några av dessa [59,60,76,129,147] indikerar en överrisk på 30 procent eller däröver, men sett var för sig uppvisar dessa studier inte någon statistisk signifikans. He 1994 [60] finner dock ett dos-respons förhållande (kumulativ dos). Den stora studien av Steenland [141] visar ingen överrisk.

Vi har jämfört våra resultat med andra översikter. På basis av metaanalyser som även inkluderar studier av exponering för andras tobaksrök i hemmet har man konkluderat att det finns en överrisk (knappt 30 % baserat på 14 studier) för hjärtinfarkt på grund av sådan exponering [218]. WHO konkluderar i sina Air Quality Guidelines [219] att bilden är konsistent och har ett stöd i experimentella data, men att den är mindre tydlig för yrkesmässig exponering än för exponering i hemmet, möjligen därför att exponering på arbetet är mer variabel och svårare att rekonstruera.

Vi identifierade endast en studie av stroke och passiv rökning i arbetet. Som en jämförelse med andra översikter inom området kan nämnas att i den tidigare nämnda metaanalysen konkluderas att det finns en drygt 30 procent överrisk baserat på sju studier [218].

## Beskrivning av resultat

För närmare beskrivning av statistiska mått och de förväxlingsfaktorer studierna har korrigerat för, och för samtliga data i varje studie, se Tabell 12.

**Tabell 4.54**  
Studier i vilka forskarna undersökt samband mellan exponering för tobaksrök på arbetsplatsen och hjärt-kärlsjukdom.

Author, year Participants Reference	Exposure	Outcome	Association – least adjusted model	Association – most adjusted model
<i>Measure of association (95% CI)</i>				
Dixit, 2016 n=4 976 2 748 women and 2 228 men	<ul style="list-style-type: none"> <li>• People smoke in the same room at work</li> <li>• People smoked at work, closed enough to see/smell the smoke</li> </ul>	Atrial fibrillation	Odds ratio described graphically • P: 0.069 • P:0.148	
He, 1994 n=185 women (non-smokers 59 cases, 126 controls)	Passive smoking at work, cumulative exposure. Cigarettes/day x years x smokers x hours: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 0</li> <li>• 1–2 000</li> <li>• 2 000–4 000</li> <li>• ≥4 001</li> </ul>	Coronary heart disease mortality	OR 1.00 1.30 (0.55; 3.03) 2.00 (0.51; 7.55) 15.96 (3.89; 75.27) p< 0.001	OR 1.00 1.00 (0.39; 2.57) 2.05 (0.47; 8.87) 9.23 (2.01; 42.25) Test for linear trend: p<0.005
He, 2012 n=910 non-smokers 471 women and 439 men	Second hand smoke exposure at work (244 men, 236 women)	Coronary heart disease, mortality	RR: 2.29 (0.93; 5.69)	–
		All stroke mortality	RR: 2.34 (1.15; 4.76)	
		Hemorrhagic stroke mortality	RR: 1.74 (0.67; 4.53)	
		Ischemic stroke, mortality	RR: 3.05 (0.97; 9.55)	

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 4.54  
fortsättning

Author, year Participants Reference	Exposure	Outcome	Association – least adjusted model	Association – most adjusted model
Kawachi, 1997 n=32 046 women	Second hand smoke, occasionally and regularly exposure	Nonfatal myocardial infarction and fatal coronary heart disease	OR: 1.49 (0.71; 3.14) and 1.92 (0.88; 4.18)	–
Rosenlund, 2001 n=1 011 411 women 690 men	Environmental tobacco smoke Ever exposed Currently exposed Previously exposed Ever exposure: Men 126 exposed cases, and 254 exposed controls Women 68 exposed cases 143 exposed controls	Myocardial infarction, nonfatal and fatal first event	Women, OR 0.94 (0.59; 1.50) 1.31 (0.62; 2.79) 0.90 (0.54; 1.51) Men, OR 1.14 (0.78; 1.67) 1.39 (0.86; 2.25) 1.05 (0.69; 1.61) Women and men, OR 1.07 (0.80; 1.44) 1.31 (0.89; 1.95) 1.02 (0.74; 1.40)	–
	Secondhand smoke at work, recent exposure		OR Women: 3.73 (2.72; 5.10) Men: 0.67 (0.43; 1.03)	
Steenland, 1996 n=275 060 196 350 women 78 710 men	Passive smoking at work, currently exposed Data for all persons and those younger than 65 years	Coronary heart disease, mortality	Women, RR All: 1.06 (0.84; 1.34) <65: 1.09 (0.78; 1.52) Men, RR All: 1.03 (0.89; 1.19) <65: 1.10 (0.92; 1.31)	–
Svendson, 1987 n=12 866 men (1 236 never smokers of which 906 had a majority of smoking co-workers)	Non-smoking men who stated that most of their co-workers smoked	Coronary heart disease death Fatal or nonfatal coronary heart disease	RR 2.6 (0.5; 12.7) RR 1.4 (0.8; 2.5)	

## Bedömning av evidensstyrka

Det finns ett begränsat vetenskapligt underlag för samband mellan exponering för tobaksrök på arbetsplatsen och hjärtsjukdom.

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att avgöra om det finns något samband mellan exponering för tobaksrök på arbetsplatsen och stroke, respektive förmaksflimmer.

**Tabell 4.55**  
Samband mellan exponering för tobaksrök på arbetsplatsen och hjärt-kärlsjukdom.

Exponering	Antal deltagare (studier)	Utfall	Vetenskapligt underlag	Kommentar
Tobaksrök på arbetsplatsen	281 122 (5 observationsstudier) <sup>a</sup>	Hjärt-sjukdom	Begränsat ⊕⊕○○	
Tobaksrök på arbetsplatsen	4 976 (1 observationsstudie) <sup>b</sup>	Förmaks-flimmer	Otillräckligt ⊕○○○	Endast en studie av tillräcklig kvalitet
Tobaksrök på arbetsplatsen	910 (1 observationsstudie) <sup>c</sup>	Stroke	Otillräckligt ⊕○○○	Endast en studie av tillräcklig kvalitet

<sup>a</sup> He, 1994/He, 2012; Kawachi, 1997; Rosenlund, 2001; Steenland, 1996 och Svendsen, 1987

<sup>b</sup> Dixit, 2016

<sup>c</sup> He, 2012

## Polycykliska aromatiska kolväten (PAH) och bens(a)pyren

- ▶ Det finns ett begränsat vetenskapligt underlag för samband mellan exponering för bens(a)pyren/PAH och hjärtsjukdom.
- ▶ Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att avgöra om det finns något samband mellan exponering för bens(a)pyren/PAH och stroke respektive tillstånd med blodtrycksförändringar under graviditet.

Polycykliska aromatiska kolväten bildas vid förbränning av organiska ämnen och förekommer i en stor mängd industriella processer.

Sidoröken från cigaretter innehåller många kemiska föreningar bland annat polycykliska aromatiska kolväten (PAH) som består av ringformade strukturer av kol och väte [220]. En av dessa PAH är bens(a)pyren. Mängden bens(a)pyren i sidoröken från en rökt cigarett (0,1 µg) är mycket låg i förhållande till den totala partikelmängden i sidoröken (47 mg) [221].

Vid elektrolytisk framställning av aluminium används elektroder som innehåller kol. I denna process exponeras arbetare för flera olika kemiska ämnen bland annat PAH. Lufthalten av bens(a)pyren har rapporterats vara 1–2 µg/m<sup>3</sup> under 1990-talet [222]. En ökad risk för ischemisk hjärtsjukdom har observerats

vid elektrolytisk framställning av aluminium. Ett samband mellan kumulativ exponering för bens(a)pyren och ischemisk hjärtsjukdom ( $P=0,053$ ) sågs i en undersökning och vid en kumulativ exponering högre än  $66,7 \mu\text{g}/\text{kubikmeter}\cdot\text{år}$  [44].

Asfalt består till övervägande del av stenmaterial samt en liten del av bindemedel i form av bitumen, vanligen 5–7 procent. Bitumen framställs i raffinaderier genom destillation av råolja. Alla sorters bitumen utgör komplexa blandningar av kolväten med hög molekylvikt. En stor del av dessa kolväten är paraffiner (alkaner) och naftener (cykloalkaner). Den exakta sammansättningen varierar beroende på vilken typ av råolja som används vid framställningen. Beroende på typ av bitumen innehåller den också olika PAH (polycykliska aromatiska kolväten). Vid tillverkning av asfalt värms stenkross och bitumen och blandas i ett asfaltverk till en asfaltmassa för att sedan läggas ut på vägen [188]. Medel-exponeringen vid asfaltarbete under 30 års tid var  $146 \text{ ng}/\text{m}^3$  för bens(a)pyren [17]. I en studie observerades en ökad risk för ischemisk hjärtsjukdom vid den högsta medel-exponeringen för bens(a)pyren och en signifikant trend med ökande exponeringar [17].

Dieselavgaser innehåller partiklar och gaser. Partiklarna innehåller vanligen mindre än en procent PAH [211].

Sotare exponeras i sitt yrke för sot som innehåller partiklar med PAH och metaller [54,72].

Vid framställning av koks upphettas kol i en syrefri miljö. Denna process innebär exponering för PAH och kolmonoxid [223]. Framställning av stadsgas kan ske genom torrdestillation av bitumen med stenkol som ursprung. Vid denna destillation bildas koks som en restprodukt. Den yrkesmässiga exponeringen liknar den vid koksframställning [56].

Resultat från djurstudier tyder på att exponering för polycykliska aromatiska kolväten (PAH) kan påverka utvecklingen av åderförkalkning [224]. Denna påverkan kan ske via reaktiva syremolekyler [225].

## Beskrivning av resultat

Artiklarna av Burstyn, 2005, och Randem, 2003, har gjorts på delvis samma population. Båda visas för fullständighet, men endast data från studien av Burstyn har inkluderats i evidensgraderingen för hjärtsjukdom. På liknande sätt har artiklarna av Friesen, 2010, och Friesen, 2007, gjorts på samma population. Båda visas för fullständighet, men data har endast inkluderats en gång i evidensgraderingen.

Se även artiklar om sotare i avsnittet om partiklar.

För närmare beskrivning av statistiska mått och de förväxlingsfaktorer studierna har korrigerat för, och för samtliga data i varje studie, se Tabell 12.

## Bedömning av evidensstyrka

Det finns ett begränsat vetenskapligt underlag för samband mellan exponering för bens(a)pyren och hjärtsjukdom.

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att avgöra om det finns något samband mellan exponering för bens(a)pyren/PAH och stroke respektive tillstånd med blodtrycksförändringar under graviditet.

**Tabell 4.56** Studier i vilka forskarna undersökt samband mellan exponering för bens(a)pyren och hjärt-kärlsjukdom.

Author, year Participants Reference	Exposure	Outcome	Association – least adjusted model	Association – most adjusted model
<i>Measure of association (95% CI)</i>				
Burstyn, 2005 n= 12 367 men  Note: partly the population as in study by Randem, 2003	Benzo(a) pyrene, average exposure, ng/m <sup>3</sup>	Cardiovascular diseases mortality	RR	–
	68–105		1.30 (1.01; 1.67)	1.55 (1.18; 2.05)
	106–146		1.45 (1.09; 1.93)	1.58 (1.16; 2.15)
	147–272		1.58 (1.16; 2.15)	
	≥273		P for trend <0.001	
	Benzo(a)pyrene, cumulative exposure, ng/m <sup>3</sup> -years		RR	
	189–501	1.08 (0.85; 1.38)	1.06 (0.80; 1.42)	1.24 (0.89; 1.71)
	502–931	1.24 (0.89; 1.71)	1.42 (0.96; 2.09)	
	932–2 012	1.42 (0.96; 2.09)	P for trend 0.09	
	≥2 013	P for trend 0.09		
Benzo(a) pyrene, average exposure, ng/m <sup>3</sup>	68–105	Ischemic heart disease mortality	RR	
			1.13 (0.82; 1.55)	1.33 (0.94; 1.90)
			1.20 (0.84; 1.71)	1.64 (1.13; 2.38)
			1.64 (1.13; 2.38)	
			P for trend 0.02	
Benzo(a)pyrene, cumulative exposure, ng/m <sup>3</sup> -years	189–501		RR	
			0.99 (0.72; 1.36)	1.22 (0.86; 1.74)
			1.24 (0.82; 1.85)	1.58 (0.98; 2.55)
			1.58 (0.98; 2.55)	
			P for trend 0.06	

Tabellen fortsätter på nästa sida



Tabell 4.56  
fortsättning

Author, year Participants Reference	Exposure	Outcome	Association – least adjusted model	Association – most adjusted model
Friesen, 2010 n=6 423 men <i>Note: Same population as Friesen et al. 2007</i>	Benzo [a] pyrene, cumulative exposure, $\mu\text{g}/\text{m}^3\text{-year}$ 0 >0–<7.79 7.79–<24.3 24.3–<66.7 $\geq 66.7$ Continuous	Ischemic heart disease mortality	HR	–
			1.00	
			1.11 (0.76; 1.62)	
			1.48 (1.01; 2.17)	
			1.28 (0.86; 1.91)	
			1.62 (1.06; 2.46)	
			1.002 (1.000; 1.005)	
Friesen, 2007 n=6 423 men <i>Note: Same population as Friesen et al. 2010</i>	Cumulative benzene- soluble material (BSM) exposure ( $\text{mg}/\text{m}^3\text{-year}$ ) in aluminium industry	Acute myocardial infarction mortality	Log-linear model. Change in –2 log likelihood; B (slope parameter from model); SE	Log-log model. Change in –2 log likelihood; B (slope parameter from model); SE
			1.52; 0.0124; 0.0098	1.84; 0.0943; 0.0691
Friesen, 2007 n=6 423 men <i>Note: Same population as Friesen et al. 2010</i>	Cumulative benzo(a)pyrene (BaP) exposure ( $\mu\text{g}/\text{m}^3\text{-year}$ ) in aluminium industry	Cerebrovascular disease mortality	HR	
			1.00	
			1.14 (0.71; 1.82)	
			1.21 (0.75; 1.96)	
			1.36 (0.84; 2.22)	
			1.46 (0.87; 2.45)	
			1.001 (0.997; 1.005)	
Friesen, 2007 n=6 423 men <i>Note: Same population as Friesen et al. 2010</i>	Cumulative benzo(a)pyrene (BaP) exposure ( $\mu\text{g}/\text{m}^3\text{-year}$ ) in aluminium industry	Cerebrovascular disease mortality	HR	
			1.00	
			0.88 (0.42; 1.83)	
			0.65 (0.31; 1.34)	
			1.42 (0.67; 2.99)	
			Trend 0.20	

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 4.56  
fortsättning

Author, year Participants Reference	Exposure	Outcome	Association – least adjusted model	Association – most adjusted model
Gustavsson 1990 n=295 men	Benzo(a)pyrene (BaP), mean level of 4.3 µg/m <sup>3</sup> (1964), 0.52 µg/m <sup>3</sup> (1965)  Employment • All • 1–29 years • ≥30 years	Circulatory disease	SMR 127 (90; 174) 84 (34; 174) 175 (100; 284)	
		Ischemic heart disease	SMR 125 (83; 181) 81 (26; 190) 167 (83; 299)	
		Cerebrovascular disease	SMR 152 (56; 331)	
Nugteren, 2012 n=4 465 women	PAH exposure	Pregnancy induced hypertension	OR: 2.99 (0.91; 9.77)	OR: 2.64 (0.74; 9.35)
		Preeclampsia	OR: 1.28 (0.17; 9.43)	OR: 0.89 (0.12; 6.75)
Randem, 2003 n= 5 587 men  Note: partly the population as in study by Burstyn, 2005	PAH cumulative exposure  0–23.49 PAH units x years  23.5–59.9 PAH units x years  >60 PAH units x years	Circulatory diseases, mortality	SMR	–
			0.96 (0.80;1.14)	
			0.94 (0.76;1.15)	
			0.83 (0.67;1.04)	

### Bedömning av evidensstyrka

Det finns ett begränsat vetenskapligt underlag för samband mellan exponering för bens(a)pyren och hjärtsjukdom.

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att avgöra om det finns något samband mellan exponering för bens(a)pyren/PAH och stroke respektive tillstånd med blodtrycksförändringar under graviditet.

Exponering	Antal deltagare (studier)	Utfall	Vetenskapligt underlag	Kommentar
Bens(a)pyren	19 085 (3 observationsstudier) <sup>a</sup>	Hjärt-sjukdom	Begränsat ⊕⊕○○	
Bens(a)pyren	6 718 (2 observationsstudier) <sup>b</sup>	Stroke	Otillräckligt ⊕○○○	Endast en studie av tillräcklig kvalitet
PAH	4 465 (1 observationsstudie) <sup>c</sup>	Tillstånd med blodtrycksförändringar under graviditet	Otillräckligt ⊕○○○	Endast en studie av tillräcklig kvalitet

**Tabell 4.57**  
Samband mellan exponering för bens(a)pyren och hjärt-kärlsjukdom.

<sup>a</sup> Burstyn, 2005; Friesen, 2010 och Gustavsson, 1990

<sup>b</sup> Friesen, 2010 och Gustavsson, 1990

<sup>c</sup> Nugteren, 2012

## Skärvätskor

- Det finns ett begränsat vetenskapligt underlag för samband mellan exponering för skärvätskor och hjärtsjukdom.

Skärvätska kallas även kylvatten eller kylvätska och på engelska metal working fluid. Skärvätskor används inom verkstadsindustrin vid metallbearbetning som vid slipning, svarvning, borrar och fräsning. Vid dessa operationer behövs ett smörjmedel som minskar friktionen mellan verktyg och metall, som kyler och transporterar bort metallpartiklar. De tidigaste skärvätskorna innehöll mineraloljor. Idag finns både syntetiska och semisyntetiska skärvätskor som är blandbara med vatten. Skärvätskor kan ibland innehålla bakterier och endotoxiner.

Nästan 40 000 bilarbetare från Michigan i USA, som arbetat under minst tre år, följdes till och med 1994. En ökad risk för ischemisk hjärtsjukdom observerades vid exponering för flera olika skärvätskor [26,27]. Man har även funnit en ökad risk för hjärtsjukdom vid exponering för PM<sub>2,5</sub> bildad av vattenbaserad skärvätska vid tillverkning av aluminiumprodukter. Vid en lufthalt av 1,25 mg/m<sup>3</sup> var risken (HR) 1,5 med avseende på ischemisk hjärtsjukdom [25].

## Beskrivning av resultat

De tre artiklarna av Costello 2013, Costello 2015, samt Picciotto 2016 har gjorts på samma population. Alla tre visas för fullständighet, men data har endast inkluderats en gång i evidensgraderingen.

För närmare beskrivning av statistiska mått och de förväxlingsfaktorer studierna har korrigerat för, och för samtliga data i varje studie, se Tabell 12.

**Tabell 4.58**  
Studier i vilka forskarna undersökt samband mellan exponering för skärvätskor och hjärt-kärlsjukdom.

Author, year Participants Reference	Exposure	Outcome	Association – least adjusted model	Association – most adjusted model
<i>Measure of association (95% CI)</i>				
Brown, 2015 n=7 121 fabrication workers (total cohort 12 547)	Total particulate matter at US aluminium fabrication facilities	Ischemic heart disease	RR	–
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Median exposure; 0.20 mg/m<sup>3</sup>)</li> <li>• 10<sup>th</sup> percentile; 0.06 mg/m<sup>3</sup></li> </ul> In fabrication, the PM <sub>2.5</sub> is composed mostly of water-based metal-working fluids		1.14 (0.80; 1.63) 1.45 (1.13; 1.86)	
Costello, 2013 n=39 412 4 808 women 34 604 men <i>Note: same population as in article by Costello 2015</i>	Cumulative exposure to straight metalworking fluid. Particulate matter (PM <sub>3.5</sub> ), mg/m <sup>3</sup> -years	Ischemic heart disease	HR	–
	0		1.00	
	>0–0.065		1.09 (0.95; 1.25)	
	0.066–0.20		1.16 (1.01; 1.34)	
	0.21–0.48		0.97 (0.84; 1.12)	
	0.49–1.64		1.05 (0.92; 1.20)	
	>1.64		1.07 (0.93; 1.22)	
	Cumulative exposure to soluble metalworking fluid. Particulate matter (PM <sub>3.5</sub> ), mg/m <sup>3</sup> - years		HR	–
	0: 1.00		1.00	
	>0–0.96		1.03 (0.87; 1.21)	
	0.97–2.24		0.99 (0.84; 1.17)	
	2.25–4.42		0.99 (0.84; 1.17)	
	4.43–7.98		1.02 (0.86; 1.20)	
>7.98	1.00 (0.85; 1.18)			

Tabellen fortsätter på nästa sida



Tabell 4.58  
fortsättning

Author, year Participants Reference	Exposure	Outcome	Association – least adjusted model	Association – most adjusted model
Costello, 2015 n=39 412 4 797 women 34 614 men <i>Note: same population as in article by Costello 2013</i>	Cumulative exposure to synthetic metal working fluid, 0–0.65 mg/m <sup>3</sup> - years >0.65 mg/m <sup>3</sup> - years		White women, HR 1.29 (0.80; 2.07) 1.37 (0.82; 2.29) White men 1.01 (0.90; 1.13) 0.92 (0.79; 1.06) Black men 1.38 (0.64; 2.97) 3.29 (1.49; 7.31)	–
Piccotto, 2016 n=38 666 Gender not stated	Exposure to straight metalworking fluid at a PM <sub>3,5</sub> concentration of 1 mg/m <sup>3</sup> vs never exposed (the ratio is less than 1 if the exposure is harmful)	Ischemic heart disease	Ratio 0.41 (0.17; 0.99)	–

### Bedömning av evidensstyrka

Det finns ett begränsat vetenskapligt underlag för samband mellan exponering för skärvätskor och hjärtsjukdom.

Tabell 4.59  
Samband mellan  
exponering för  
skärvätskor och  
hjärt-kärlsjukdom.

Exponering	Antal deltagare (studier)	Utfall	Vetenskapligt underlag	Kommentar
Skärvätskor	46 533 (2 observations- studier) <sup>a</sup>	Hjärt-sjukdom	Begränsat ⊕⊕○○	

<sup>a</sup> Brown, 2015; Costello, 2013/Costello, 2015/Piccotto, 2016

### Framställning av papper med sulfat- respektive sulfitmetoden

- ▶ Det finns ett begränsat vetenskapligt underlag för samband mellan exponering för framställning av papper med sulfatmetoden och hjärtsjukdom.
- ▶ Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att avgöra om det finns något samband mellan exponering för framställning av papper med sulfitmetoden och hjärtsjukdom. Det vetenskapliga underlaget är även otillräckligt för att avgöra om det finns något samband mellan exponering för framställning av papper med sulfatmetoden och stroke.

I Sverige arbetar omkring 40 000 personer med framställning av pappersmassa och papper. Exponeringen varierar mellan olika arbetsplatser inom dessa industrier. Vid träbearbetning består exponeringen av trädamm, terpenier, konserveringsmedel och svampsporor. Vid sulfitprocessen sker en exponering för svaveldioxid. Vid sulfatprocessen, som är den vanligaste processen idag, består exponeringen av svavelväte, dimetylsulfid, dimetyldisulfid och metylmerkaptan. Vid blekning av pappersmassan kan exponeringen innehålla klorgas, kloridioxid, ozon, peroxid och enzymer. Vid återvinning av kemikalier är det vanligt med exponering för organiska svavelföreningar och kalciumoxid. Förutom dessa kemikalier består exponeringen av pappersdamm och diverse tillsatsmedel för att färga pappret och skapa specifika pappersegenskaper [120].

Vi identifierade tre observationsstudier av samband mellan pappersmassaframställning med sulfatmetoden och ischemisk hjärtsjukdom med tillräcklig kvalitet. I samtliga fann man en ökad risk bland män. Den var signifikant ökad hos Andersson (även akut hjärtinfarkt) [2] och Persson [120] och förhöjd också i den tredje studien [73], men inte statistiskt säkerställd (SMR 150, 95 % KI, 97 till 222). Dos-respons redovisas inte i studierna.

Vid en pappers- och massafabrik observerades ett samband mellan partikel-exponering och flera inflammationsmarkörer som är etablerade riskfaktorer för ischemisk hjärtsjukdom [226]. Denna studie har dock inte ingått i vårt underlag, eftersom utfallsmåttet inte är hjärt-kärlsjukdom (utan inflammationsmarkörer).

Två observationsstudier med tillräcklig kvalitet har studerat risk för ischemisk hjärt-kärlsjukdom vid användning av sulfitmetoden. Resultaten talar inte för en ökad risk för hjärtsjukdom. Vad gäller risk för akut hjärtinfarkt finns dock en riskökning även för sulfitmetoden i studien av Andersson och medarbetare [2].

Vi identifierade två studier av stroke med tillräcklig kvalitet vid användning av sulfatmetoden. De indikerar inte en överrisk men precisionen är låg i den ena [120].

## Beskrivning av resultat

För närmare beskrivning av statistiska mått och de förväxlingsfaktorer studierna har korrigerat för, och för samtliga data i varje studie, se Tabell 12.

**Tabell 4.60**  
Studier i vilka forskarna undersökt samband mellan exponering för framställning av papper med sulfat-, respektive sulfitmetoden och hjärt-kärlsjukdom.

Author, year Participants Reference	Exposure	Outcome	Association – least adjusted model	Association – most adjusted model	
<i>Measure of association (95% CI)</i>					
Andersson, 2007 n=20 454 2 291 women and 18 163 men	Dust etc at sulfate mills (employed ≥1 year)	Ischemic heart disease	SMR Women: 0.97 (0.70; 1.30) Men: 1.09 (1.02; 1.16)	–	
		Acute myocardial infarction	Women: 1.25 (0.85; 1.76) Men: 1.22 (1.12; 1.32)		
		Cerebrovas- cular disease	Women: 1.05 (0.67; 1.56) Men: 1.06 (0.93; 1.20)		
	Dust etc at sulfite mills (employed ≥1 year)	Ischemic heart disease	Women: 1.00 (0.72; 1.36) Men: 0.96 (0.89; 1.02)		
		Acute myocardial infarction	Women: 1.07 (0.68; 1.59) Men: 1.11 (1.02; 1.11)		
		Cerebrovascular disease	Women: 0.72 (0.40; 1.19) Men: 0.94 (0.83; 1.07)		
	Persson, 2007 n=6 350 men	Sulfate digestion (8 188 person- years of total 134 000 among men in cohort)	Ischemic heart disease, mortality (men)	SMR: 165 (112; 236)	
			Cerebro- vascular disease Mortality (men)	SMR: 49 (6; 176)	
		Sulfitte digestion (2 339 person- years of total 134 000)	Ischemic heart disease, mortality	SMR: 98 (32; 229)	
Cerebro- vascular disease Mortality (men)			SMR: 91 (2; 509)		
Jäppinen, 1990 4 179 person- years (men)		Sulphate mill (proxy for sulphate) • 1–4 years of employment • >5 years of employment • All	Diseases of the circulatory system, mortality	SMR 216 (99; 410) 136 (91; 197) 150 (105; 206)	
			Ischaemic heart disease, mortality	SMR 254 (102; 523) 129 (77; 205) 150 (97; 222)	
	Diseases of the circulatory system, mortality		SMR 173 (109-262)		
	Sulphate mill (proxy for sulphate) >5 years and follow-up >15 years	Ischaemic heart disease, mortality	SMR 162 (88-272)		



## Bedömning av evidensstyrka

Det finns ett begränsat vetenskapligt underlag för samband mellan exponering för framställning av papper med sulfatmetoden och hjärtsjukdom.

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att avgöra om det finns något samband mellan exponering för framställning av papper med sulfitmetoden och hjärtsjukdom. Det vetenskapliga underlaget är även otillräckligt för att avgöra om det finns något samband mellan exponering för framställning av papper med sulfatmetoden och stroke.

Exponering	Antal deltagare (studier)	Utfall	Vetenskapligt underlag	Kommentar
Framställning av papper med sulfitmetoden	26 804 (2 observationsstudier) <sup>a</sup>	Hjärt-sjukdom	Otillräckligt ⊕○○○	Precision (-1)
Framställning av papper med sulfatmetoden	>26 804 (3 observationsstudier) <sup>b</sup>	Hjärt-sjukdom	Begränsat ⊕⊕○○	
Framställning av papper med sulfatmetoden	27 561 (2 observationsstudier) <sup>a</sup>	Stroke	Otillräckligt ⊕○○○	Precision (-1)

**Tabell 4.61**  
Samband mellan exponering för framställning av papper med sulfat-, respektive sulfitmetoden och hjärt-kärlsjukdom.

<sup>a</sup> Andersson, 2007 och Person, 2007

<sup>b</sup> Andersson, 2007; Jäppinen, 1990 och Person, 2007

## Svaveldioxid

### Beskrivning av resultat

För närmare beskrivning av statistiska mått och de förväxlingsfaktorer studierna har korrigerat för, och för samtliga data i varje studie, se Tabell 12.

**Tabell 4.62**  
Studier i vilka forskarna undersökt samband mellan exponering för svaveldioxid och hjärt-kärlsjukdom.

Author, year Participants Reference	Exposure	Outcome	Association – least adjusted model	Association – most adjusted model
<i>Measure of association (95% CI)</i>				
Englander, 1988 n=400 men	Sulphur dioxide (dust)  The median level of total dust, over the years, was 2.2 mg/m <sup>3</sup> (time-weighted average), of respirable dust 0.6 mg/m <sup>3</sup> , of sulphur dioxide 3.6 mg/m <sup>3</sup>	Cardiovascular diseases	SMR All: 1.33, p=0.17 ≥5 years latency: 1.51, p=0.05 <2 years: 1.29 2–5 years: 1.50 >5 years: 1.57 P for trend >0.05	–
Jäppinen, 1990 2 268 person-years (men)	Sulphur dioxide • 1–4 years employment • >5 years employment • All	Diseases of the circulatory system, mortality  Ischaemic heart disease, mortality	SMR 164 (66; 339) 112 (65; 179) 123 (79; 184)  SMR 172 (56; 402) 136 (73; 233) 145 (86; 229)	–
Theriault, 1988 n=881 men	Sulfur dioxide	Angina pectoris and myocardial infarction	OR: 1.16 (0.92; 1.46)	–

## Bedömning av evidensstyrka

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att avgöra om det finns något samband mellan exponering för svaveldioxid och hjärtsjukdom.

**Tabell 4.63**  
Samband mellan exponering för svaveldioxid och hjärt-kärlsjukdom.

Exponering	Antal deltagare (studier)	Utfall	Vetenskapligt underlag	Kommentar
Svaveldioxid	881 samt 2 268 personår (2 observationsstudier) <sup>a</sup>	Hjärt-sjukdom	Otillräckligt ⊕○○○	Precision (–1)

<sup>a</sup> Jäppinen, 1990 och Theriault, 1988

## Svetsning och lödning

- ▶ Det finns ett begränsat vetenskapligt underlag för samband mellan exponering för svetsning och hjärtsjukdom.
- ▶ Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att avgöra om det finns något samband mellan exponering för svetsning och stroke. Det vetenskapliga underlaget är även otillräckligt för att avgöra om det finns något samband mellan exponering för lödning och hjärtsjukdom.

Svetsning är en fogningsteknik som innebär att man hettar upp metallstycken och sammanfogar dem genom sammansmältning. Metoden skiljer sig från lödning där arbetsstycken sammanfogas utan att smälta och där endast tillsatsmaterial (lodet) smälts. I vårt land har antalet svetsare uppskattats till omkring 20 000. Samtidigt är det omkring 250 000 personer som svetsar i sitt yrke utan att kalla sig svetsare, som till exempel bilmekaniker [227].

I de flesta studier där man följt svetsare och jämför deras dödlighet med dödligheten i den allmänna befolkningen har man oftast observerat en lägre dödlighet i hjärtinfarkt eller hjärtsjukdom bland svetsarna [227]. Denna underdödlighet förklaras av den bristande jämförbarheten mellan en yrkesarbetande grupp som utgör en selektion av friska och arbetsföra personer och den allmänna befolkningen som innehåller sjuka och människor med nedsatt arbetsförmåga. I betydligt färre studier har man jämfört svetsare med andra yrkesarbetare med avseende på sjuklighet eller dödlighet. De flesta studier inkluderar enbart män bland svetsarna men i en undersökning rapporteras en förhöjd risk för hjärtinfarkt även hos kvinnor [161].

### Beskrivning av resultat – svetsning

För närmare beskrivning av statistiska mått och de förväxlingsfaktorer studierna har korrigerat för, och för samtliga data i varje studie, se Tabell 12.

Author, year Participants Reference	Exposure	Outcome	Association – least adjusted model	Association – most adjusted model
<i>Measure of association (95% CI)</i>				
Hilt, 1999 n=1 225 men	Dust at a welding factory	Angina pectoris Myocardial infarction	OR: 2.5 (1.1; 5.8) OR: 2.4 (1.1; 4.9)	–

Tabellen fortsätter på nästa sida

**Tabell 4.64**  
Studier i vilka forskarna undersökt samband mellan exponering för svetsning och hjärt-kärlsjukdom.

Tabell 4.64  
fortsättning

Author, year Participants Reference	Exposure	Outcome	Association – least adjusted model	Association – most adjusted model		
Ibfelt, 2010 n=3 499 men	Cumulative exposure to particles from welding 10–50 mg/m <sup>3</sup> x years 50–100 mg/m <sup>3</sup> x years >100 mg/m <sup>3</sup> x years	Acute myocardial infarction	HRR	–		
			1.11 (0.65; 1.89)			
			1.43 (0.85; 2.41)			
					1.03 (0.61; 1.74)	
		Angina pectoris	HRR			
			1.23 (0.73; 2.08)			
			1.41 (0.84; 2.36)			
					1.21 (0.72; 2.03)	
		Chronic ischemic heart disease	HRR			
			2.51 (1.15; 5.49)			
2.79 (1.29; 6.04)						
			1.70 (0.78; 3.72)			
Cerebral infarct	HRR					
	1.32 (0.58; 3.01)					
	1.17 (0.52; 2.67)					
			1.54 (0.70; 3.39)			
Moulin, 1993 n=9 404 men	Welding	Ischemic heart diseases, mortality	SMR	–		
			1.51 (1.00; 2.18)			
		Cerebrovascular diseases	SMR			
			0.93 (0.42; 1.76)			
Sjogren, 2002 n=59 790 men	Welding fumes • 1 970 Census • 1 990 Census	Ischemic heart disease	SMR			
			1.06 (1.02; 1.11)			
			1.35 (1.10; 1.64)			
Suadicani, 2002 n=3 321 men <i>Note: same cohort as in study by Suadicani, 1995</i>	Welding fumes (>5 years of exposure several times a week or more vs. no exposure)	Myocardial infarction – O phenotype	OR: 2.1 (1.05; 4.3)	–		
		Myocardial infarction – Other phenotypes	OR: 0.8 (0.4; 1.9)			
		Ischemic heart disease – O phenotype	OR: 1.1 (0.6; 2.2)			
		Ischemic heart disease – Other phenotypes	OR: 1.0 (0.5; 2.1)			
Wiebert, 2012 n=1 725 671 (total number of welders and references) 741 631 women 984 040 men	Welders exposed to small particles (<1 µm)	Acute myocardial infarction	HR	–		
			Women: 1.29 (1.07; 1.56) Men: 1.19 (1.13; 1.25)			
		Ischemic heart disease	HR			
			Women: 1.14 (0.98; 1.33) Men: 1.18 (1.13; 1.23)			

## Beskrivning av resultat – lödning

De båda artiklarna av Suadicani har gjorts på delvis samma population. Båda visas för fullständighet, men data har endast inkluderats i evidensgraderingen.

För närmare beskrivning av statistiska mått och de förväxlingsfaktorer studierna har korrigerat för, och för samtliga data i varje studie, se Tabell 12.

Author, year Participants Reference	Exposure	Outcome	Association – least adjusted model	Association – most adjusted model
<i>Measure of association (95% CI)</i>				
Suadicani, 1995 n=2 974 men <i>Note: same cohort as in study by Suadicani, 2002</i>	Soldering fumes, exposure, • 0–4 years • 5–15 years • ≥16 years	Ischemic heart disease, morbidity and mortality	RR 1 5–15 years: 2.0 (0.9; 4.7) ≥16 years: 2.2 (1.2; 4.0) P-value trend 0.02	–
Suadicani, 2002 n=3 321 men <i>Note: same cohort as in study by Suadicani, 1995</i>	Soldering fumes (>5 years of exposure several times a week or more versus no exposure)	Myocardial infarction – O phenotype	OR: 3.0 (1.6; 5.8)	–
		Myocardial infarction – Other phenotypes	OR: 0.7 (0.3; 1.7)	
		Ischaemic heart disease – O phenotype	OR: 1.8 (1.0; 3.2)	
		Ischaemic heart disease – Other phenotypes	OR: 1.05 (0.5; 2.2)	

**Tabell 4.65**  
Studier i vilka forskarna undersökt samband mellan exponering för lödning och hjärt-kärlsjukdom.

## Bedömning av evidensstyrka

Det finns ett begränsat vetenskapligt underlag för samband mellan exponering för svetsning och hjärtsjukdom.

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att avgöra om det finns något samband mellan exponering för svetsning och stroke. Det vetenskapliga underlaget är även otillräckligt för att avgöra om det finns något samband mellan exponering för lödning och hjärtsjukdom.

**Tabell 4.66**  
Samband mellan  
exponering för  
lödning/svetsning och  
hjärt-kärlsjukdom.

Exponering	Antal deltagare (studier)	Utfall	Vetenskapligt underlag	Kommentar
Svetsning	1 802 910 (6 observationsstudier) <sup>a</sup>	Hjärt-sjukdom	Begränsat ⊕⊕○○	
Svetsning	12 902 (2 observationsstudier) <sup>b</sup>	Stroke	Otillräckligt ⊕○○○	Precision (-1)
Lödning	2 974 (1 observationsstudie) <sup>c</sup>	Hjärt-sjukdom	Otillräckligt ⊕○○○	Endast en undersökt population

<sup>a</sup> Hilt, 1999; Ibfelt, 2010; Moulin, 1993; Sjogren, 2002; Suadicani, 2002; Wiebert, 2012

<sup>b</sup> Ibfelt, 2010; Moulin, 1993

<sup>c</sup> Suadicani, 1995/Suadicani, 2002

## Syntetiska mineralfiber (glasull, stenull, glasfiber)

- Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att avgöra om det finns något samband mellan exponering för mineralull och hjärtsjukdom respektive stroke.

Glasull, stenull, slaggull och glasfiber grupperas i Sverige ofta i kategorin syntetiska mineralfiber, men betecknas ofta internationellt som MMVF (man-made vitreous fibers). Skivor och mattor av syntetisk mineralull och glasull används som isolering bland annat i fasader och tak. Fibererna binds av en harts som gör materialet mindre dammande, men damning uppkommer vid hanteringen, framför allt vid sågning och rivning. Glasfiber kan också vara kontinuerliga, det vill säga långa trådar, och då vävas till nät (t. ex. moskitnät) eller mattor (t.ex. glasfibertapet). Glasfiber används för att armera styrenplast, till exempel i båtar eller vingar till vindkraftverk.

Vi identifierade en studie av exponering för syntetiska mineralfiber med tillräcklig kvalitet som studerat risk för hjärtsjukdom. I studien av Sali [131] finner man ingen överrisk för ischemisk hjärtsjukdom från exponering för stenull eller glasull, men däremot vid exponering för kontinuerliga glasfiber. Den delkohort som varit exponerad för kontinuerliga glasfiber har dock en generellt ökad mortalitet, samt en ökad mortalitet för ett flertal sannolikt inte arbetsrelaterade diagnoser, som gör att tolkningen av en ökad risk för ischemisk hjärtsjukdom blir osäker.

Vi identifierade endast en studie av exponering för syntetiska mineralfiber och stroke [131].

## Beskrivning av resultat

För närmare beskrivning av statistiska mått och de förväxlingsfaktorer studierna har korrigerat för, och för samtliga data i varje studie, se Tabell 12.

Author, year Participants Reference	Exposure	Outcome	Association – least adjusted model	Association – most adjusted model
<i>Measure of association (95% CI)</i>				
Sali, 1999 n=11 373 men (all exposed)	Man made vitreous fibres	Diseases of the circulatory system	SMR	
			0.99 (0.91; 1.08)	
			1.05 (0.97; 1.14)	
	• Rock (slag) wool		SMR	
			1.22 (0.94; 1.55)	
	• Glass wool		SMR	
			0.97 (0.87; 1.08)	
			1.05 (0.95; 1.15)	
	• Continuous filament	Ischaemic heart disease	SMR	
1.43 (1.06; 1.88)				
	Cerebrovascular disease	SMR		
		0.95 (0.77; 1.17)		
		1.05 (0.86; 1.26)		
			1.21 (0.60; 2.16)	

**Tabell 4.67**  
Studier i vilka forskarna  
undersökt samband  
mellan exponering  
för mineralull och  
hjärt-kärlsjukdom.

## Bedömning av evidensstyrka

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att avgöra om det finns något samband mellan exponering för mineralull och hjärtsjukdom respektive stroke.

**Tabell 4.68**  
Samband mellan  
exponering för mineralull  
och hjärt-kärlsjukdom.

Exponering	Antal deltagare (studier)	Utfall	Vetenskapligt underlag	Kommentar
Mineralull (inklusive liknande material)	11 373 (1 observationsstudie) <sup>a</sup>	Hjärt-sjukdom	Otillräckligt ⊕○○○	Endast en studie av tillräcklig kvalitet
Mineralull (inklusive liknande material)	11 373 (1 observationsstudie) <sup>a</sup>	Stroke	Otillräckligt ⊕○○○	Endast en studie av tillräcklig kvalitet

<sup>a</sup> Sali, 1999

## Ytspänningsnedsättande ämnen (tensider)

### Beskrivning av resultat

För närmare beskrivning av statistiska mått och de förväxlingsfaktorer studierna har korrigerat för, och för samtliga data i varje studie, se Tabell 12.

**Tabell 4.69**  
Studier i vilka forskarna undersökt samband mellan exponering för ytspänningsnedsättande ämnen (tensider), och hjärt-kärlsjukdom.

Author, year Participants Reference	Exposure	Outcome	Association – least adjusted model	Association – most adjusted model
<i>Measure of association (95% CI)</i>				
Sakr, 2009 n=4 747 105 women 4 642 men	Ammonium perfluorooctanoate (APFO), a bio persistent surfactant. Cumulative exposure category, including increasing 5–years lags of exposure	Ischemic heart disease, mortality	RR, 4 <sup>th</sup> quartile by case distribution 5-years lag, ≥6.51 ppm-years: 1.1 (0.7; 1.7) 20-years lag, ≥5.08 ppm-years: 0.8 (0.5; 1.5) RR, 4 <sup>th</sup> quartile by cohort distribution 5-years lag, ≥7.06 ppm-years: 1.1 (0.7; 2.0) 20-years lag, ≥5.45 ppm-years: 1.3 (0.8; 2.3)	–



## Bedömning av evidensstyrka

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att avgöra om det finns något samband mellan exponering för ytspänningsnedsättande ämnen (tensider) och hjärtsjukdom.

Exponering	Antal deltagare (studier)	Utfall	Vetenskapligt underlag	Kommentar
Ytspänningsnedsättande ämnen (tensider)	4 747 (1 observationsstudie) <sup>a</sup>	Hjärt-sjukdom	Otillräckligt ⊕○○○	Endast en studie av tillräcklig kvalitet

**Tabell 4.70**  
Samband mellan exponering för ytspänningsnedsättande ämnen (tensider), och hjärt-kärlsjukdom.

<sup>a</sup> Sakr, 2009



# 5 Etiska och sociala aspekter

## Etiska frågeställningar i arbetslivet

Det grundläggande etiska ställningstagandet i denna rapport är att det finns ett moraliskt imperativ att så långt det är möjligt förhindra att människor skadas, eller avlider, till följd av sitt arbete. Detta knyter an till arbetsmiljölagens (SFS 1977:1160) andra paragraf, där det framgår att arbete ska planläggas och anordnas så, att det kan utföras i en sund och säker miljö. Givet detta ställningstagande blir det en fråga om princip, inte kvantitet, att identifiera sådant i arbetsmiljön som uppvisar ett samband med sjukdom. Även om ”endast” ett begränsat antal fall av hjärt-kärlsjukdom teoretiskt skulle kunna tillskrivas en viss aspekt av arbetsmiljön, så bör enligt detta synsätt ansträngningar göras för att förhindra varje enskilt fall. SBU:s bidrag till detta är att sammanställa forskningen inom området.

### Potentiella konflikter i yrkesroller

Läkare som arbetar inom företagshälsovården kan få en intressekonflikt mellan rollen som stöd och hjälp för en patient och rollen att ta tillvara arbetsgivarens intressen [228]. Sedan början av 2000-talet upplever flera av de yrkesgrupper som är verksamma inom det arbets- och miljömedicinska området en förskjutning mot att i högre utsträckning argumentera kring arbetstagarnas hälsa i termer av arbetsgivarens ekonomi, enligt en översikt av Forst och Levenstein [229].

## Potentiell spänning mellan den enskilde och arbetsgivaren

Det kan finnas en koppling mellan en sårbarhet för risker på arbetsplatsen och utrymmet för en enskild arbetstagare att undvika eller minimera effekten av sådana risker. En enskild arbetstagare kan befinna sig i en sådan situation att han eller hon har liten möjlighet att välja bort ett riskfyllt arbete, eller att undvika potentiellt farliga moment. Skillnad i makt och inflytande mellan olika parter på arbetsplatsen, och dennas inverkan på arbetstagarens hälsa, har diskuterats i den vetenskapliga litteraturen [230]. Ett exempel är att arbetsgivaren kan se åtgärder till skydd för arbetstagarnas hälsa enbart som en kostnad, vilket kan leda till motstånd mot förändringar som ökar säkerheten och minskar risken för skada eller olycka [231].

## Underlag för framtida insatser – men det kan innebära kostnader

I denna systematiska översikt har vi visat att det finns samband mellan exponering för vissa kemiska ämnen i arbetsmiljön och hjärt-kärlsjukdom. Rapporten kan därför i förlängningen användas som ett underlag för att vidta förebyggande åtgärder. Sådana åtgärder kan förväntas minska såväl pågående besvär som risker för framtida besvär. I en del fall kan de behövliga åtgärderna vara såväl förhållandevis enkla som kostnadseffektiva, men i andra fall kan de vara kostsamma eller tekniskt svåra att genomföra. Här finns en risk för oenighet mellan arbetsmarknadens parter, som kan förväntas ha olika inställning till kostsamma förbättringsåtgärder i arbetsmiljön. Ett etiskt dilemma är hur man ska avgöra vilka insatser som är rimliga och vad de får kosta; i många fall saknas vetenskaplig kunskap om effekten av förebyggande insatser och därmed uppstår svårigheter att bedöma om kostnaden för insatsen är rimlig i förhållande till den förväntade effekten.

## Integritet

Det verkar finnas ett samspel mellan strävan efter personlig integritet och önskemålet om att tillhöra en viss grupp [232]. Exempelvis verkar arbetstagare kunna acceptera ett visst mått av informationsutbyte som rör den egna hälsan, till exempel ”frivilliga” drogtester, i utbyte mot en trygg försörjning och en säker arbetsmiljö [233].

## Sårbarhet

En person som drabbats av hjärt-kärlsjukdom har en förhöjd risk att drabbas på nytt i ett återfall [234]. Även personer med en annan sjukdom som predisponerar för hjärt-kärlsjukdom, till exempel diabetes, kan ha en ökad sårbarhet. Dessa personer är därmed särskilt sårbara för exponeringar i arbetsmiljön. Det är viktigt att arbetsgivaren sätter sig in i arbetsmiljöns betydelse för hälsan, för att kunna ordna en rimlig arbetssituation då personen ska återgå i arbete efter sjukskrivning.

Levnadsvanor, sådant som individen själv kan påverka såsom rökning och motion, interagerar med externa faktorer. För en person som har flera negativa levnadsvanor kan belastande exponeringar i arbetsmiljön vara droppen som får bägaren att rinna över.

## Samhällets ansvar och individens roll

Hjärt-kärlsjukdom har allvarliga konsekvenser både för individen och de närstående. För den som drabbas av sådan sjukdom ändrar livet ofta helt karaktär. Långa sjukskrivningar är vanliga, med sociala och ekonomiska konsekvenser för individen och familjen. Dessutom är dödligheten i hjärt-kärlsjukdom förhållandevis hög. Prevention sparar både resurser för samhället och lidande för den enskilde, se vidare Kapitel 7 ”Konsekvenser av rapportens resultat”.

### Kvinnors hälsa

Risken för kvinnor att insjukna i, eller dö av, hjärt-kärlsjukdom under den yrkesaktiva delen av livet är liten i förhållande till risken för män. Istället tenderar kvinnors sjukdom att bryta ut senare, när de hunnit gå i pension och inte längre finns kvar på arbetsplatserna. Det finns därmed en risk för att kvinnors hälsa bedöms på ett felaktigt sätt, med en underskattning av effekten av arbetsmiljöfaktorerna.

### Individens ansvar

En arbetstagare som är medveten om risker i arbetsmiljön kan undvika att agera, av rädsla för att bli utpekad eller till och med förlora arbetet [235]. Därmed finns en potentiell intressekonflikt mellan å ena sidan viljan att agera på ett sätt som innebär att man tar ansvar för hela arbetsgruppens hälsa och säkerhet och å andra sidan den egna sociala statusen och familjens ekonomi.

Det går att föra ett resonemang om skiljelinjen mellan individens eget ansvar för sin hälsa och sin arbetssituation i relation till det ansvar som åligger arbetsgivaren. Ett i detta sammanhang relevant exempel gäller användning av skyddsutrustning. Arbetsgivaren ska förse arbetsplatsen med lämplig utrustning för att minska exponeringen av luftföroreningar. Arbetsgivaren ska bedöma om personlig skyddsutrustning ändå behöver användas och ordna med instruktioner och demonstrationer av hur utrustningen ska användas. Enligt regelverket ska arbetstagaren följa givna instruktioner vid användning av den personliga skyddsutrustningen [236].

### Samhällets ansvar

Samhällets ansvar har diskuterats från olika perspektiv, bland annat framförs synpunkten att arbetstagare inte alltför förenklat ska ses som en sårbar grupp, utan istället som en samhällsgrupp som bör erhålla skydd på samma sätt som andra grupper i samhället [237]. För att utsträcka resonemanget ska grupper i samhället inte enbart skyddas, utan även ges möjlighet att föra fram sina synpunkter och delta i beslut som berör den egna gruppen.

Arbetsgivarna har ett tydligt formulerat ansvar, som uttrycks i arbetsmiljölagen (1977:1160). Lagens ändamål är att förebygga ohälsa och olycksfall i arbetet samt att bidra till att man uppnår en god arbetsmiljö. I lagen finns ett krav på att hjälpas åt med dessa frågor; arbetsgivare och arbetstagare ska samverka för att åstadkomma en god arbetsmiljö.

Vi lever i en föränderlig tid. Det tillkommer hela tiden nya kemiska ämnen i arbetsmiljön, det är en etisk frågeställning att fylla gapet mellan den kunskap som finns tillgänglig och den som tillämpas. Detta är särskilt viktigt för sjukdomar som är relativt vanliga och som samtidigt har stora konsekvenser för den enskilde och dennes familj, såsom hjärt-kärlsjukdom. Dessutom ser vi det som ett etiskt betingat ansvar för producenter och distributörer av kemiska ämnen att vidta åtgärder som skyddar dem som arbetar med ämnena. En ytterligare del av detta ansvar är att genomföra tester innan nya kemikalier introduceras i arbetslivet.

Vissa kemiska ämnen är lätta att upptäcka i arbetsmiljön, till exempel genom att de luktar (såsom lösningsmedel) eller syns (såsom rök). Andra ämnen är osynliga och märks inte (såsom finkornigt kvartsdamm), vilket gör att det finns ett särskilt stort ansvar att informera och skydda arbetstagarna när det gäller sådana ämnen. Det bör betonas att det ofta inte finns någon direkt koppling mellan hur ett ämne uppfattas av våra sinnen och hur farligt det är. Det finns en risk för att arbetstagare gör potentiellt farliga arbetsuppgifter utan att veta om att det innebär en risk för hälsan. Givet detta är det viktigt att arbetstagarna får tillgång till adekvat och förstäelig information för att kunna göra ett informerat val. Exempel på ett sådant val skulle kunna vara att använda skyddsutrustning och att stanna kvar i sitt arbete, alternativt att byta yrke eller arbetsplats.

### **Kemisk exponering är ojämlik beroende på etnicitet, kön och socioekonomi**

Det har påvisats samband mellan socioekonomisk situation och överrisk för hjärtinfarkt, vilket kan förklaras av att kemikalieexponering är vanligare för personer i vissa socioekonomiska omständigheter än för andra [142].

Ett exempel rör kemikalieexponering i form av luftburna ämnen. Sådan exponering är vanligare bland män än bland kvinnor; år 2013 rapporterade 26 procent av männen och 17 procent av kvinnorna i arbetsför ålder i Sverige att de utsattes för luftföroreningar under minst en fjärdedel av arbetstiden [238].

Personer som är födda i Sverige är inte lika ofta utsatta för luftföroreningar på arbetet som personer födda utanför Sverige. Bland män födda utanför Europa rapporterade 31 procent att de är utsatta för luftföroreningar på arbetet, jämfört med 23 procent bland män födda i Sverige. Motsvarande siffror för kvinnor var 20 procent och 11 procent [238].

Att det förefaller att finnas skillnader i exponering, beroende på etnicitet, kön och socioekonomi, är ett etiskt dilemma. Detta återknyter till individens ansvar (se ovan), men även till dennes möjligheter att fatta informerade beslut om sitt arbete. En utsatt person kan ha mindre möjlighet att byta arbetsplats.

## Betydelsen av otillräckligt vetenskapligt underlag

Otillräckligt vetenskapligt underlag innebär inte detsamma som att det inte finns en risk. Det är därför viktigt att betona att det inte går att dra slutsatsen att en exponering är ofarlig i de fall då det inte går att avgöra om något samband finns.

En relaterad etisk frågeställning är hur aktörer som beslutar om ersättning till individer med hjärt-kärlsjukdom ska agera när det saknas vetenskapligt säkerställd kunskap. I denna fråga kan SBU inte ge någon vägledning. Det kan finnas samband, eller det kan vara en avsaknad av samband; beslut i frågan kan inte baseras på detta underlag. Istället måste beslutande organ ta in ytterligare information och vara särskilt noga i ärenden som rör enskilda personer.





# 6 Diskussion

## Kvinnors och mäns arbetsmiljö

Frågan om köns-/genusskillnader vad gäller risk för hjärt-kärlsjukdom till följd av exponering för kemiska ämnen kan indelas i om det finns skillnader i exponering mellan kvinnor och män och om det finns en skillnad i riskökning vid samma exponering (är kvinnor känsligare än män eller tvärtom?).

I uppskattningar av kemisk exponering i arbetslivet brukar generellt en högre andel män än kvinnor anses ha en sådan exponering. Ett sätt att bedöma detta är att utgå från självrapporterad exponering i representativa urval av den arbetande befolkningen. I Arbetsmiljöundersökningen år 2015 angav till exempel 26 procent av alla män och 16 procent av alla kvinnor att de i sitt arbete var exponerade för luftföroreningar minst en fjärdedel av arbetsdagen [239]. Män och kvinnor arbetar i stor utsträckning inom olika delar av arbetsmarknaden och i olika positioner (horisontell och vertikal segregering). Inom olika huvudgrupper av yrken är det emellertid generellt ungefär lika hög andel män och kvinnor som rapporterar sådan exponering, i gruppen process- och maskinoperatörer samt transportarbete exempelvis 50 procent av båda könen. Detta är yrkesgrupper som inkluderats i en stor del av de studier vi granskat. Det är därför något förvånande att så få av dem belyser betydelsen av kemisk exponering i arbetslivet för kvinnors hjärt-kärlsjuklighet. Det finns också grupper där en betydligt högre andel kvinnor än män anger exponering för luftföroreningar, nämligen service-, omsorgs-, och försäljningsarbete (23 % respektive 13 %). Lokalvårdare är exponerade för luftföroreningar och här har flera studier visat en något ökad risk för hjärtsjukdom, men ingen av undersökningarna har riktat intresset mot samband mellan exponering och hjärt-kärlsjukdom [240]. Sammanfattningsvis har ovan nämnda yrkesgrupper relativt sällan studerats vad

gäller exponeringsnivåer och effekter av kemisk exponering, särskilt inte vad gäller hjärt-kärlsjuklighet.

Den huvudgrupp av yrken där högst andel (60 %) anger exponering för luftföroreningar är hantverksarbete inom byggverksamhet och tillverkning. Men här finns ingen redovisning för andelen exponerade kvinnor på grund av små tal. Byggsektorn har under senare tid rekryterat fler kvinnor i traditionellt manliga yrken i linje med att kvinnor i större utsträckning söker sig till manligt dominerade sektorer (medan motsvarande inte gäller för mäns rekrytering till kvinnodominerade sektorer). En intressant fråga är om kvinnor och män med samma yrke utför samma arbetsuppgifter, samt om de i så fall har samma exponering. Det finns mycket lite information om detta vad gäller kemisk exponering. Studier inom ergonomiområdet talar dock för att det kan finnas systematiska skillnader [241], detta gäller även det psykosociala området. För kvinnliga målare fann dock Heilskov-Hansen och medarbetare [242] att det visserligen fanns systematiska skillnader vad gäller arbetsuppgifter i relation till män, men skillnaderna var små och mätningar som utfördes då män och kvinnor utförde samma arbetsuppgifter visade samma exponering.

Det finns således en stor osäkerhet vad gäller skillnad i kemisk exponering mellan män och kvinnor, och yrkesgrupper där kvinnor rapporterar att det är relativt vanligt att vara exponerad för luftföroreningar är bristfälligt studerade.

De studier vi gått igenom ger till skillnad från exempelvis det psykosociala området (se tidigare SBU-rapporter, såväl för symtom på depression som för hjärt-kärlsjukdom var den relativa riskökningen för spänt arbete densamma för män som för kvinnor när övriga faktorer var jämförbara) inte tillräckligt underlag för att bedöma om kvinnor och män löper samma risk vid samma exponering. Det finns ett par anledningar till att detta inte är en självklar utgångspunkt. Kvinnor har ett östrogenberoende skydd mot hjärt-kärlsjuklighet fram till klimakteriet, där högre kapacitet för att hantera oxidativ stress hör till de föreslagna mekanismerna [243]. För exponeringar där det finns en interaktion med hormonellt status kan det därför finnas könsskillnader i känslighet, men det är inte självklart i vilken riktning dessa går. Kvinnor i fertil ålder har till exempel på grund av menstruationer en lägre järndepå, vilket ökar upptaget av vissa metaller (t.ex. bly och kadmium) i mag- och tarmkanalen. Även om exponeringen sker via inandning kommer till exempel en betydande del (omkring 1/3) av inandade partiklar att sväljas ner på grund av att de deponeras på luftvägarnas slemhinna och transporteras upp till svalget av flimmerhåren. En möjlighet är att detta skulle kunna ge en högre intern dos vid samma externa exponering. För vissa utfall finns skillnader i sårbarhet mellan könen, till exempel då man är exponerad för olika metaller [244]. Dessa könsskillnader varierar också med livscykeln [245]. Schulte och medarbetare [246] har utvecklat modeller för hur interaktion mellan arbetsförhållanden och individuella karakteristika (kön, ålder, BMI, socioekonomi, levnadsvanor, kronisk sjukdom, läkemedel m.m.) kan analyseras. På gruppnivå har kvinnors kroppsmassa högre andel fett, i förhållande till mäns. Flera kemikalier ackumuleras i fettväv (exempelvis organiska lösningsmedel, dioxiner), vilket vid samma upptag skulle kunna ge en högre intern dos hos kvinnor än hos män. En annan aspekt är att kvinnor i genomsnitt har en mindre kroppsmassa jämfört med män, vilket

skulle kunna leda till en högre dos i kroppen givet att exponeringen för ett kemiskt ämne är densamma. I en tidigare översikt över kvinnors arbetsrelaterade hälsa konstaterade man att även om denna är generellt mindre studerad än mäns, finns ett antal studier av effekter av psykosociala och ergonomiska riskfaktorer, men mycket stora brister vad gäller effekter av kemiska ämnen [247].

Sammanfattningsvis är alltså kvinnors exponering för luftföroreningar/kemikalier betydligt mindre välstuderad än mäns. Yrken där många kvinnor exponeras för kemikalier har traditionellt inte varit i fokus för denna typ av forskning (t.ex. frisörer). Även om vissa yrkesgrupper har studerats mycket, har forskarna inte alltid analyserat resultaten uppdelat på kön eller inkluderat tillräckligt många kvinnor (t.ex. arbete i gruvor eller tung industri). De nordiska länderna har särskilt goda förutsättningar för sådan forskning på grund av den goda spårbarheten av befolkningen (även t.ex. efter namnbyte) och den höga andelen förvärvsaktiva kvinnor.

Av detta följer också att det inte finns underlag för att bedöma om det finns skillnad i sårbarhet mellan män och kvinnor vid en given exponering. För flera av de kemiska ämnen som vi tagit upp i denna genomgång (bl.a. metaller och lösningsmedel) finns belägg för könsskillnader vad gäller upptag och hälsoutfall (dock inte hjärt-kärlsjukdom).

## Förklaringsmodeller bakom uppkomst av hjärt-kärlsjukdom

Ateroskleros eller i vardagligt språkbruk åderförkalkning är en vanlig bakgrund till hjärt-kärlsjukdom. De inflammatoriska dragen i ateroskleros beskrevs av den österrikiska patologen Carl von Rokitansky på 1840-talet och av Rudolf Virchow något senare. Rokitansky trodde att inflammationen var sekundär till andra sjukdomsprocesser och Virchow ansåg att aterosklerosen var en primär inflammatorisk process [248,249].

Response to injury-hypotesen formulerades av Ross i mitten på 1970-talet och baserades på försök på djur som utvecklade ett tidigt stadium av ateroskleros efter en mekanisk skada på kärlväggen [250]. Lipoproteiner ansamlas i kärlväggen och en del av dessa low-density lipoproteiner (LDL) oxideras. Mycket talar för att en relevant mekanism skulle kunna vara att denna oxidering startar en inflammatorisk process som leder till utveckling av plack och ateroskleros [251]. Flera inflammatoriska markörer, till exempel C-reaktivt protein och fibrinogen, är idag etablerade riskfaktorer för hjärtsjukdom [252].

Under mitten av 1990-talet formulerades teorin som binder ihop inandning av luftburna partiklar med utveckling av en lågradig inflammation och därefter manifest hjärt-kärlsjukdom [253,254]. Denna tanke har utvecklats och bekräftats av flera experimentella och epidemiologiska studier som i huvudsak fokuserat på exponering för luftföroreningar i den allmänna miljön [173].

Den huvudsakliga teorin bakom sambandet mellan partikelhalter i den allmänna miljön och förekomst av hjärt-kärlsjukdom utgår från inflammation. Efter några timmars exponering ökar flera inflammatoriska markörer i blodet, till exempel C-reaktivt protein och fibrinogen. Tillsammans med en påverkan på kärlen och en aktivering av trombocyter ökar blodets koagulationsförmåga. Dessa förändringar tror man vara betydelsefulla för hjärtinfarkter som sker timmar eller dagar efter exponeringen. Man har även diskuterat en påverkan på det autonoma nervsystemet med en aktivering av det sympatiska nervsystemet. En sådan aktivering skulle kunna underlätta uppträdandet av hjärtarytmier och även i sig påskynda aterosklerosprocessen. En annan möjlig mekanism skulle kunna vara en direkt påverkan av partiklar som når cirkulationssystemet.

En långvarig exponering för partiklar under flera år kan påverka utvecklingen av ateroskleros via inflammation, oxidativ stress och långvarig påverkan på kärlen [173]. Denna mekanism skulle kunna vara gemensam för många olika partiklar som förekommer i arbetsmiljön.

Åderförkalkningsprocessen sker i flera steg. I de tidiga stegen uppstår i artärväggen mjuka inbuktningar. Dessa kan försvinna om omständigheterna är gynnsamma. Om däremot de normala återställningsmekanismerna är störda kan inbuktningen permanentas och så småningom hårdna, till slut med kalkavlagringar. Ju tidigare kroppen kan hantera problemet, desto mindre är risken att inbuktningen hårdnar och övergår till att bli åderförkalkning i ordets egentliga mening. De celler som sitter på insidan av artärväggen, endotelcellerna, spelar en avgörande roll. Stressmekanismen aktiverar ”proinflammatoriska” immunsustanser som försvårar läkningen. Det finns anledning att tro att det är ungefär samma mekanismer som aktiveras när kroppen exponeras för kemiska substanser, till exempel partiklar. En hypotes som undersöks i ny forskning är om läkningsprocesserna underlättas av ”motsystemet” mot stress, det parasympatiska nervsystemet [255] och av hormoner som har ”regenerativa” funktioner, det vill säga stimulerar ersättning av dysfunktionella, utslitna celler (bl.a. endotelceller) med nya. Ett exempel på ett hormon som har studerats och som har befunnits vara viktigt som skydd mot aterosklerosutveckling är DHEA-s [255]. Det finns anledning att följa den senaste utvecklingen i forskningen. Sannolikt är det så att effekterna av exponering för kemiska ämnen påverkas av hur väl de regenerativa och läkande processerna förmår motverka problemen. Det finns stora kunskapsluckor kring dessa processer.

För fördjupning avseende förklaringsmodeller till hjärt-kärlsjukdom hänvisar vi till motsvarande avsnitt i en tidigare rapport från SBU [165]. Som komplement till denna tidigare text har vi ovan lyft fram några aspekter av särskild relevans för den aktuella rapportens inriktning specifikt mot kemisk exponering.

## Metodfrågor

I en SBU-rapport publicerad 2015 [165] finns en utförlig diskussion om metod med relevans även för denna rapport; för fördjupning avseende diskussion av metodfrågor hänvisar vi till detta avsnitt i den tidigare rapporten. Exempel på

frågeställningar som där diskuteras ingående är förväxlingsfaktorer, överförbarhet, insamling av data och att dagens mätningar även speglar individens tidigare historia. Det finns även en diskussion om sambandens storlek.

## Resultaten visar inte alla ämnen som har samband med hjärt-kärlsjukdom

Ansatsen i denna systematiska översikt var att inventera forskning om samband mellan ”alla kemiska exponeringar i arbetsmiljön” och hjärt-kärlsjukdom (se avsnittet ”Litteratursökning” i Kapitel 3). *I resultaten beskriver vi sådana samband för ett begränsat antal ämnen. De ämnen vi beskriver är sådana som forskarsamhället har valt att undersöka genom att göra epidemiologiska studier av exponering på arbetsplatsen i relation till hjärt-kärlsjukdom.*

Det är viktigt att poängtera att det kan finnas fler ämnen som har ett dokumenterat samband med sådan sjukdom. Ett exempel är fluorvätesyra som kan leda till dödlig rubbning av hjärtrytmen redan vid hudkontakt [256]. Förutom detta exempel finns fler ämnen som leder till akut död i hjärt-kärlsjukdom, där samband inte har undersökts i epidemiologiska studier.

I litteratursökningen har vi valt utfallsmått som är direkt kopplade till hjärt-kärlsjukdom och inte ”dödlighet oavsett orsak”. Det innebär att vi oftast inte har fått med studier där information om död i hjärt-kärlsjukdom endast förekommer i artikeltexten, men saknas i titel eller sammanfattning.

Vissa ämnen har tagits bort från arbetsmiljön, eftersom det har blivit känt att de är hälsovådliga. Därmed saknas forskning om denna typ av ämnen under den tidsperiod som vi har undersökt (cirka 45 år tillbaka).

Därtill finns det ytterligare ämnen om vilka man känner till att de är hälsovådliga genom kunskap som inhämtats från den allmänna miljön, såsom ämnen som intas via dricksvatten.

## Publicering och forskarnas val av studieupplägg

Snedvridning av publicerade resultat av studier, så kallad publikationsbias, kan orsakas av att forskare eller tidskriftsredaktörer föredrar att publicera undersökningar som gett positivt resultat. För vår rapport betyder detta att det kan finnas en risk att vissa undersökningar inte publicerats då resultaten inte påvisat något tydligt samband mellan exponering för kemiska ämnen i arbetsmiljön och hjärt-kärlsjukdom.

Vidare kan det finnas undersökningar som endast redovisas som projektrapporter, och där de som gjort undersökningen inte arbetat vidare med materialet på ett sådant sätt att det publicerats i vetenskapliga tidskrifter. Således kan det finnas information som inte är tillgänglig enligt våra urvalsmetoder. Det finns metoder för att upptäcka publikationsbias, se en beskrivning av detta i SBU:s metodbok [257].

När det gäller de analyser som genomförts under arbetet med denna rapport finns det skäl att överväga risken att resultat och slutsatser påverkats av hur forskarna har lagt upp sina studier, särskilt avseende val av studerade kemiska exponeringar. Generellt sett ökar chansen att få ett slumpmässigt signifikant resultat ju fler frågeställningar som undersöks för ett material. Med andra ord finns en viss möjlighet att de resultat man finner kan hänföras till slumpen och inte till verkliga fynd. Denna risk ökar om forskarna har en tendens att överrapportera positiva fynd, samtidigt som de underlåter att rapportera utebliven effekt eller samband (rapporteringsbias).

För enskilda studier som bygger på analyser av stora populationer som beforskas för en lång rad olika ändamål har vi övervägt risken för slumpmässiga signifikanser som en del i kvalitetsgranskningen av varje studie. Sett till det totala materialet har frågeställningen varit att i en helhet bedöma risken för slumpvisa samband. I analysen av samband mellan kemiska ämnen i arbetsmiljön och hjärt-kärlsjukdom har vi valt att göra en bred och förutsättningslös litteratursökning av artiklar inriktade på kemisk exponering i arbetsmiljön. En fördel är att vi inte på förhand ”väljer bort” någon exponering som vi antar är mindre trolig, vilket minskar risken att missa någon exponering beroende på hur skickliga vi varit att i förväg formulera hypoteser om potentiella samband. En nackdel är risken för slumpmässiga samband om forskarsamhället testat tillräckligt många exponeringar på en population som på en övergripande nivå principiellt sett är densamma, ”människor i arbete”. Problematiken är inte specifik för just vår rapport; alla kunskapsammansättningar är hänvisade till att formulera resultat och dra slutsatser baserat på den forskning som finns tillgänglig vid den tidpunkt då sammanställningen görs. Vår strategi för att hantera problematiken har varit att särskilt beakta huruvida flera studier redovisar resultat som är baserade på samma urval av den arbetande populationen samt att göra en noggrann kvalitetsgranskning av samtliga studier, där bland annat urval av deltagande personer och hypotesformulering har granskats. Vår sammanfattande bedömning är därmed att de resultat vi presenterar speglar verkligheten.

## De friska stannar i yrket

Den så kallade healthy worker-effekten innebär att jämförelser (standardized mortality ratios, SMR:s) mellan å ena sidan dödligheten bland anställda som exponerats för en viss typ av kemikalier, till exempel i ischemisk hjärtsjukdom, och å andra sidan dödligheten i ischemisk hjärtsjukdom i totalbefolkningen i ett land eller en region, kan vara svåra att tolka. De som blir anställda och de som är kvar i arbetslivet är förstås allmänt friskare än människor i totalbefolkningen. För att motverka dessa effekter kan man jämföra sjukligheten i den grupp man är intresserad av med andra yrkesarbetande.

Den som utvecklar hjärtsjukdom kan ofta inte fortsätta i samma arbete, till exempel om detta är fysiskt ansträngande. De sjuka sorteras därför successivt ut och kvar finns en ovanligt motståndskraftig grupp anställda. Detta gör att de som arbetat länge med en viss exponering och finns kvar i arbetslivet kan förväntas vara friskare än de som arbetat en kortare tid och blivit omplacerade eller varit tvungna att sluta (människor i totalbefolkningen som ju hyser inte bara

yrkesarbetande utan även förtidspensionärer och sjukskrivna.) Denna effekt brukar kallas healthy worker survivor effect.

Inför eventuell anställning i blyarbete görs en obligatorisk läkarundersökning, där man bland annat undersöker hjärt-kärlsystemet [258].

För att kunna arbeta som rök- och kemdykare ställs stora krav på fysisk arbetsförmåga och denna kontrolleras med regelbundna intervall [258]. Det betyder att dessa brandmän är en mycket selekterad grupp med högre fysisk arbetsförmåga än de flesta yrkesgrupper. Konsekvensen av detta är att dessa brandmän, trots sin partikelexponering, har en låg risk för att utveckla ischemisk hjärtsjukdom [161]. Hälsokontroller förekommer i olika branscher och yrken och beroende på kontrollernas innehåll och konsekvenserna av fynden kan resultaten i epidemiologiska undersökningar påverkas.

Ett annat sätt (intern jämförelse) att studera sambandet mellan kemikalieexponering och dödlighet i ischemisk hjärtsjukdom är att hålla sig enbart till dem som fortfarande arbetar i företaget där anställda har exponerats. I denna grupp kan man då definiera vilka som varit eller är exponerade i olika grad och jämföra dessa med andra som fortfarande arbetar men inte varit exponerade. Man gör jämförelser ”inom kohorten”. Härigenom eliminerar man healthy worker-problemet. Det finns många publikationer i det studerade materialet i vilka man gjort båda typerna av jämförelser, SMR-jämförelser och ”inom kohorten”. Ett exempel är en studie av Friesen och medarbetare år 2010. I den har man studerat kroniska och akuta effekter av exponering för koltjära vid aluminiumframställning. Det var få anställda kvinnor och därför ges siffrorna här enbart för männen. Bland anställda vid aluminiumframställning var SMR 0,89 för både cerebrovaskulär sjukdom och ischemisk hjärtsjukdom med 95-procentiga konfidensintervall som inte tydde på något statistiskt säkerställt samband, när jämförelsen gjordes med den allmänna befolkningen. När forskarna däremot gjorde jämförelser inom kohorten studerades exponering på olika nivåer. Man såg en i stort sett successiv ökning av risken att dö i ischemisk hjärtsjukdom (från 0 till 64 %) med ökande exponering (från ingen till kraftig exponering). Den statistiska analysen visade att detta var statistiskt säkerställt.

Det omvända förhållandet kan också förekomma, med en hälsomässigt negativ selektion till vissa arbeten. Vi har tagit hänsyn till huruvida det förekommer i varje studie, och vägt in denna aspekt vid evidensgraderingen. Ett exempel är vår bedömning av en studie som undersökt exponering för kontinuerliga glasfiber [131], där de som arbetade med sådant material hade ökad risk för hjärtinfarkt men också flera andra diagnoser som gav misstanke om en generellt negativ selektion in i detta arbete.

Det finns några tekniker för att kompensera för healthy worker survivor effect. Marginal-structural-modellen har använts för att undersöka aluminiumsmältverksarbetare [109] och g-estimation har använts för att studera skärvätskeexponerade arbetare [259].

Ibland förekommer det att jämförelser görs mellan olika grad av exponering och normalbefolkningen, SMR för olika exponeringsnivåer. Då kan man ibland



se att SMR ökar med exponeringsgrad fastän man inte ens med den högsta graden av exponering ser någon signifikant skillnad i jämförelsen med normalbefolkningen. I ett sådant fall skulle jämförelser inom kohorten på ett mer direkt sätt kunna peka på samband mellan exponering och risk [53].

## Interaktioner

De anställda som utsätts för de kemiska ämnen i arbetslivet som vi skriver om i denna rapport har ofta samtidigt exponerats för flera olika kemikalier. Många gånger är det så att artikelförfattarna endast beskriver sambanden med exponering för en av dessa. Samtidig exponering för många kemikalier undersöks mera sällan. Rent teoretiskt skulle detta kunna ha stor betydelse. Förmågan att bryta ned kemikalie A kan vara nedsatt på grund av att kroppen även utsätts för kemikalie B. Man skulle också kunna tänka sig motsatsen, det vill säga att nedbrytningen av A går lättare därför att man samtidigt utsätts för B. Även om inte nedbrytningen påverkas kan effekten av flera kemikalier vara annorlunda än effekten av ett kemiskt ämne.

Att icke-kemiska fysiska påfrestningar kan öka risken att exponering för farliga kemiska ämnen får förstärkta effekter på sjukdomsrisk har börjat uppmärksammas i forskningen [260]. Ett par exempel: Kraftig solexponering ökar giftigheten hos kemiskt kontaminerad luft via kemiska reaktioner i partiklarna som man sedan andas in. Om lufttemperaturen är hög ökar risken att pesticider ska framkalla sjukdom. En aspekt av detta är att hög temperatur gör att människor inte bär skyddskläder, vilket gör att exponering av bar hud ökar. Exponering för röntgenstrålning ökar risken för sjukdomsutveckling när man utsätts för vissa gifter.

Under 1970-talet upptäcktes att polycykliska aromatiska kolväten (PAH) binder till en specifik receptor, den så kallade Ah-receptorn. Denna receptor som först benämndes dioxinreceptorn binder många kroppsfrämmande och kroppsegna ämnen. Receptorn har en naturlig fysiologisk roll i hjärt-kärlsystemets utveckling och funktion och exponering för PAH, dioxiner och andra kroppsfrämmande ämnen bidrar till uppkomst av åderförkalkning och högt blodtryck genom att de hindrar Ah-receptorns naturliga funktion [170].

Något som gör situationen ännu mer komplicerad är att de som exponeras för kemikalier också kan utsättas för psykosociala arbetsmiljöfaktorer. Det kan vara svårt att veta dels om effekten av de studerade kemikalierna är oberoende av de psykosociala faktorerna och dels om interaktioner förekommer, vilket innebär att effekten av en viss exponering kan bli större om en annan exponering förekommer samtidigt. Ett klassiskt exempel är att effekten av asbestexponering på bland annat risken för lungcancer är mycket kraftigare hos rökare än hos icke-rökare. Det är ett exempel på två samtidiga kemiska exponeringar. Hur är det då med interaktion mellan exponering för kemikalier och psykosociala riskfaktorer? I några få studier har man undersökt om samtidig förekomst av skiftarbete förstärker den risk för hjärt-kärlsjukdom som exponering för en viss typ av kemikalier kan ge upphov till. Carréon och medarbetare fann till exempel att arbetare som i minst fyra år exponerats för koldisulfid och under denna tid haft skiftarbete hade nästan tre gånger högre risk att utveckla kranskärls-



sjukdom under uppföljningstiden än arbetare som varken varit i skiftarbete eller utsatts för koldisulfidexponering [20]. De som koldisulfidexponerats men inte haft skiftarbete, och de som hade haft skiftarbete men inte exponerats för koldisulfid, hade däremot ingen säkerställd överrisk för kranskärlsjukdom.

Att långvarig skadlig stress skulle kunna påverka nedbrytningen av kemikalier har stöd i forskning kring långvarig stress och syntesvägar för stressrelaterade hormoner. Under långvariga perioder av excessiv energimobilisering utan mellanliggande perioder av återhämtning favoriseras syntesen av kortisol som utgör en viktig underlättande substans i kroppens hantering av långvarig energimobilisering (se bl.a. Theorell 2015 [261]). Detta sker på bekostnad av syntesen av med kortisolet besläktade hormoner som bygger upp och återställer, så kallade regenerativa hormoner, till exempel DHEA-s, östrogen och testosteron [262,263]. När halten av kortisol stiger används också ökande mängder av alkoholdehydrogenas som behövs i avgiftningen av toxiska substanser. Det finns alltså en konkurrens mellan nedbrytningen av kortisol och toxiska substanser. Man skulle kunna tänka sig andra sådana interaktionsmekanismer. Men alkoholdehydrogenas behövs också i kroppens nedbrytning av vissa hormoner, vilket kan skapa obalans i systemen och försämrad förmåga att sköta normal fysiologisk reglering. Alkoholen är alltså giftig i sig men den kan också öka farligheten hos andra gifter genom att kroppens förmåga att försvara sig mot kemisk exponering rent allmänt försvagas.

Nishiwaki och medarbetare [110] studerade utveckling av ”hyperintensive spots” som tecken på små tysta hjärninfarkter i samband med industriell exponering för koldisulfid. I den studien tog man in både utbildningsnivå och exponering för skiftarbete (jämför ålder, body mass index, rökning och alkoholkonsumtion) bland förväxlingsfaktorer (confounders). Det är svårt att urskilja vilken effekten av skiftarbete var på sambandets styrka, men den sammanlagda effekten av förväxlingsfaktorerna var påtaglig – sambandets styrka minskade.

Suadcani och medarbetare (1995) [142] har indirekt belyst de här frågorna genom att undersöka om effekten av socioekonomisk tillhörighet på risk för hjärt-kärlsjukdom kan förklaras av exponering för kemikalier i arbetslivet. Forskarna drog av sin studie slutsatsen att en stor del av sambandet mellan socioekonomi och överrisk för hjärtinfarkt kan förklaras av att kemikalieexponering är vanligare för personer med vissa socioekonomiska omständigheter än för andra.

Gustavsson och medarbetare (2001) [55] genomförde i den så kallade SHEEP-studien i Stockholm en fall-kontrollstudie av sambanden mellan olika typer av arbetspåfrestningar och risk för hjärtinfarkt. Det var 1 335 fall av förstagångshjärtinfarkt och 1 658 jämförelsepersoner som matchats med avseende på kön, ålder och boendeområde. För bedömningen av kemikalieexponering använde man en jobb-exponeringsmatris, det vill säga experters bedömning av förekomsten av förbränningsprodukter i olika yrken. Sedan kunde man räkna ut en approximerad exponering genom att ställa den skattade exponeringen i relation till deltagarens yrkeshistoria. I denna undersökning hade varje deltagare även skattat förekomst av psykiska krav och kontrollmöjligheter i arbetet och man kunde då undersöka om samtidig förekomst av höga psykiska krav och små kontrollmöjligheter (spänt arbete, se SBU 2015 [165]) påverkade sam-

bandet mellan exponering för förbränningsprodukter och risk för hjärtinfarkt. Effekten var marginell, riskestimatet minskade från 2,21 till 2,11. Detta trots att man i SHEEP-studien hade ett etablerat samband mellan spänt arbete och risk för hjärtinfarkt. Detta är ett av få exempel på studier i vilka man samtidigt studerat kemisk och psykosocial yrkesexponering.

En annan publikation baserad på SHEEP-studien [129] tar upp spänt arbete som tänkbar förväxlingsfaktor i relationen mellan passiv rökning på arbetsplatsen och risk för hjärtinfarkt. Spänt arbete visade sig dock inte vara förväxlingsfaktor i denna relation.

I en fall-kontrollundersökning av effekten av passiv rökning kontrollerade He och medarbetare [60] för förväxlingsfaktorn typ-A-mönster, ett personlighetsdrag med överaktivitet i kroppens ”stressande” system, vilket i och för sig inte är någon arbetsmiljöfaktor. Men eventuella samband mellan typ A-mönster och hjärt-kärlsjukdom hos deltagarna kan ändå ge en fingervisning om effekten av långvariga stressande arbetsförhållanden. Man fann att det var ett samband mellan typ A-mönster och hjärtinfarktrisk, men detta samband påverkade dock inte i sin tur sambandet mellan passiv rökning och hjärtinfarkt.

Ytterligare en typ av basala variabler som kan påverka effekten av en kemisk exponering på risken för hjärtsjukdom och/eller stroke och högt blodtryck är genetiska faktorer. I en dansk studie visade Suadcani och medarbetare (2002) [143] att det fanns ett tydligt samband mellan exponering för en rad kemiska ämnen i arbetet och förekomst av hjärtinfarkt hos personer med blodgrupp 0 men inte alls någon sådan risk hos personer som hade andra blodgrupper.

En slutsats av denna genomgång är att forskningen har försummat att ta hänsyn till att man i arbetsmiljön exponeras för många kemikalier samtidigt och att dessutom interaktion med psykosocial exponering kan ha betydelse. Den epidemiologiska forskningen har i mycket liten utsträckning tagit upp interaktion med genetiska faktorer.

I några få studier, bland annat ett par svenska, har man tagit upp de psykosociala faktorerna som tänkbara förväxlingsfaktorer. Ingenting i dessa studier tyder på att de psykosociala faktorernas förekomst skulle kunna invalidera de visade sambanden mellan exponering för kemiska ämnen och risk för hjärt-kärlsjukdom. Men för undergrupper av anställda kan kraftig under-skattning av risken med kemikalieexponering förekomma.

## Arbetsätt och vägval inom projektet

### Avgränsningar

För flertalet av de ämnen vi redovisar resultat för finns även studier av exponering utanför arbetet; dessa ingår inte i detta projekt.

Projektgruppen beslutade att endast basera resultaten på originaldata och inkluderade inte översiktsartiklar. Anledningen var att gruppen ville ha överblick och kontroll över de förutsättningar som varje studie arbetat enligt. Sådan överblick

och kontroll är svår att uppnå när det gäller översiktsartiklar, eftersom urval och bearbetning görs av respektive artikelförfattare. Översiktsartiklar har av naturliga skäl sällan helt identiska urvalskriterier och syften, vilket innebär att överensstämmelsen med vår kunskapssammanställning blir begränsad. Därmed blir det inte möjligt att jämföra resultaten.

Studier om sjukdomsmekanismer och förklaringsmodeller har inte legat till grund för resultat och slutsatser i denna översikt. Djurstudier och in-vitro-studier exkluderades vid litteratursökningen.

Ur ett folkhälsoperspektiv kan även svaga samband mellan en exponering och ett utfall vara intressanta på en samhällsnivå. Om många personer är utsatta för en viss exponering skulle även en liten riskökning kunna leda till att många människor riskerar att drabbas av det aktuella utfallet. I denna rapport avstår vi dock från detaljerad analys av sambandens storlek. Istället har vi fokuserat på att undersöka huruvida samband existerar eller inte.

Inom ramen för denna rapport har vi inte sökt efter studier inriktade på prevention, med undantag av studier som har tillämpat en sådan design för att undersöka samband. Möjliga upplägg för att undersöka samband skulle till exempel kunna vara att mäta hur antalet hjärtinfarkter minskar där man reducerar nivån av ett specifikt ämne i luften genom miljöförbättrande åtgärder. Vi har sett enstaka exempel på sådana studier, till exempel inriktade på kvarts [53].

## **Ställningstagande vid analysarbetet**

Evidensgraderingen har gjorts i form av en samlad narrativ bedömning av samtliga tillgängliga data för en viss frågeställning. Detta innebär att vi i evidensgraderingen har vägt in såväl korrigerade som okorrigerade data från samtliga studier oavsett författarnas val av statistisk modell för att redovisa samband mellan exponering och utfall. I förekommande fall har vi i evidensgraderingen vägt in flera datapunkter från varje studie, till exempel då författarna undersökt kombinationer av dos–respons i form av olika höga exponeringar eller olika långa exponeringstider.

## **Närmare analys av exponeringsnivåer har inte utförts**

*I denna rapport ger vi inte besked om vid vilken nivå en viss exponering blir skadlig.* Till exempel har vi inte på basis av det material vi har att tillgå kunnat göra någon närmare precisering av exponeringsnivåer för de flesta ämnen, utan fått nöja oss med analyser av dikotomt uppdelad exponering, till exempel ”hög” jämfört med ”låg” eller ”mycket” jämfört med ”lite”. Anledningen till att det i allmänhet inte varit möjligt att närmare analysera nivåer av exponering är att forskarna ofta har valt att endast ange exponering i två nivåer, samt att de studier som tillämpar en finare gradering av exponeringen haft olika kategorier vid indelningen av exponeringen.

Denna rapport tar inte upp gränsvärden. Ställningstagande till vid vilken nivå en ökad risk uppträder grundas i allmänhet på det totala kunskapsläget, det vill säga förutom epidemiologi även human- och djurexperimentella studier samt

erfarenheter från allmän miljö. Därtill läggs erfarenheter från mekanistiska studier. Ett stort antal bedömningar av hälsorisker vid kemisk exponering finns publicerade av den tidigare svenska kriteriegruppen för hygieniska gränsvärden samt av den nordiska gruppen för hygieniska gränsvärden (publiceras i rapportserien Arbete och hälsa).

En generell observation är att exponeringsnivåerna för de ämnen som vi tagit upp i den här framställningen varit högre tidigare när man varit omedveten om riskerna. För en del ämnen pekar därför de tidigare studierna på tydligare samband. När nivåerna sjunker minskar också sannolikheten att man ska kunna påvisa risker.

### **Även annat än arbetsmiljön har betydelse för hjärt-kärlsjukdom**

En viktig aspekt att beakta vid tolkningen av resultaten i denna rapport är att sådant som är kopplat till individen har betydelse för hjärt-kärlsjukdom. Exempel på detta är ärftliga faktorer och levnadsvanor. Vi har dock valt att avgränsa projektet till att undersöka betydelsen av kemisk exponering i arbetsmiljön för hjärt-kärlsjukdom och inte inverkan av sådant som sker utanför arbetstid eller av individens personliga förutsättningar.

Det kan finnas samband mellan hjärt-kärlsjukdom och individens levnadsvanor såsom rökning, alkoholkonsumtion och fritidsaktiviteter. Dessutom kan sådan sjukdom ha samband med andra *individfaktorer* såsom annan sjuklighet (exempelvis diabetes) och kroppsbyggnad (exempelvis vikt). En utförlig diskussion om detta finns i SBU:s tidigare rapport om arbetsmiljö och hjärt-kärlsjukdom [165].

# 7 Konsekvenser av rapportens resultat

För att skapa hälsofrämjande arbetsförhållanden, förebygga arbetsrelaterad ohälsa och för rättssäker bedömning av arbetsskadeärenden behövs en tydlig vetenskaplig kunskapsbas. SBU har nu slutfört ytterligare en etapp av regeringens uppdrag att samla in, granska och sammanställa forskningsresultat om arbetets betydelse för människors hälsa. Rapporten innehåller inte några förslag till förändring i regelverk eller tillämpning av praxis. SBU:s roll har istället varit att ta fram ny kunskap som sedan kan komma till nytta hos andra aktörer.

Enligt arbetsmiljölagen ligger ansvaret för en trygg och säker arbetsmiljö på arbetsgivaren, som därmed har att beakta risken för att de anställda drabbas av hjärt-kärlsjukdom. Vid sidan om arbetsgivarna finns fler aktörer som kan påverka arbetsmiljön, såsom de anställda, fackföreningar, företagshälsovården, Arbetsmiljöverket, försäkringsbolag med inriktning på arbetsskadeförsäkringar, utbildnings- och forskningsinstitutioner, forskningsfonder, hälso- och sjukvård samt rehabiliteringsverksamheten.

Genom denna systematiska översikt har vi kartlagt kemiska ämnen i arbetsmiljön som har samband med hjärt-kärlsjukdom. Några av dessa ämnen är vanligt förekommande i arbetslivet, såsom motoravgaser och kvarts. Andra är ovanliga, såsom TCDD. Det finns omfattande litteratur om sådana faktorer i arbetet. Arbetsmiljöverket och dess föregångare Arbetarskyddsstyrelsen har gett ut allmänna råd och föreskrifter med information om både ogynnsamma faktorer och åtgärder. Flera av dessa underlag tar på olika sätt upp exponering för kemiska ämnen i arbetsmiljön, till exempel om gaser (AFS 1997:7) och kemiska arbetsmiljörisker (AFS 2011:19 samt AFS 2014:43). Därtill finns bland annat en föreskrift om systematiskt arbetsmiljöarbete (AFS 2001:01).

Föreskriften om hygieniska gränsvärden (AFS 2015:7) har en nyckelroll i kommunikationen av samhällets bedömning av nivåer för kemiska ämnen som inte får överskridas på arbetsplatserna. Arbetsmiljöverket har i dessa föreskrifter grupperat ämnen som är cancerframkallande, reproduktionsstörande, sensibiliserande och ämnen som kan orsaka hörselskada. Denna systematiska litteraturgenomgång innebär en möjlighet att även gruppera kemiska ämnen som är associerade med hjärt-kärlsjukdom.

Vartefter kunskapsöversikter finner och dokumenterar samband mellan arbetsmiljöfaktorer och sjukdom skulle frågor om arbetet kunna ingå som en naturlig del i anamnestagandet inom hälso- och sjukvården. Lika väl som rökvanor, alkoholbruk och fysisk aktivitet (i viss utsträckning) registreras i datajournalerna skulle också uppgift om arbete kunna läggas in. Att sådana uppgifter finns i journalen kan öka professionens uppmärksamhet på kunskap om samband mellan arbete och ohälsa. Det borde bli en vinst också i samband med rehabilitering och planering för återgång i arbete, oavsett arbetsrelaterad sjuklighet eller inte.

Som nämns ovan har vi identifierat ett flertal kemiska ämnen i arbetsmiljön som har samband med hjärt-kärlsjukdom. Med denna nya kunskap ökar anledningen att följa exponeringen för dessa ämnen på arbetsplatserna. Resultaten kan utgöra en grund för framtida interventionstudier inriktade på preventiva åtgärder, det vill säga vilka åtgärder som kan vidtas för att reducera exponeringen. Exempel på hur sådana åtgärder skulle kunna dokumenteras och följas upp är nationella program och samordningar samt lokala insatser. Dessa skulle kunna förbättra kunskapen om exponeringar för kemiska ämnen på svenska arbetsplatser.

Inom ramen för detta projekt har det inte varit möjligt att ge besked om vilken av dessa exponeringar som är mest avgörande för utvecklingen av hjärt-kärlsjukdom. Expertgruppen har valt att inte närmare specificera storleken på sambandet mellan exponeringar i arbetsmiljön och utfall i form av hjärtsjukdom, stroke eller högt blodtryck. Rapporten kan därför inte användas som ett underlag för prioritering av vilka av de specificerade exponeringarna som är mest angelägna att undvika i arbetsmiljön; detta får hänskjutas till andra myndigheter och instanser med expertkunskap om hur arbetsrelaterade exponeringar kan begränsas. Vid bedömningen av ett enskilt fall måste man dessutom alltid ta hänsyn till den enskilde individens unika förutsättningar och dennes rätt till en säker arbetssituation.

# 8 Kunskapsluckor och framtida forskningsområden

Den systematiska översikten visar att vi idag kan se samband mellan exponering för vissa kemiska ämnen i arbetsmiljön och hjärt-kärlsjukdom. Arbetslivet förändras snabbt; forskningen måste ständigt utvecklas och ompröva tidigare sanningar. Framtidens forskning bör bland annat inriktas mot väl genomförda interventionsstudier, det vill säga studier som följer långtidseffekter av vetenskapligt underbyggda arbetsmiljöinsatser. En konkret användning av denna rapport är att resultaten kan utgöra en grund för framtida interventionsstudier inriktade på preventiva åtgärder, det vill säga det vore lämpligt att börja med att utforma studier i vilka man undersöker interventioner som rör exponeringar för vilka vi har konstaterat vetenskapligt säkerställda samband med hjärt-kärlsjukdom.

Vi ser att kvinnors exponering för luftföroreningar och kemikalier är mindre välstuderad än mäns. Yrken där många kvinnor exponeras för kemikalier har traditionellt inte varit i fokus för denna typ av forskning. Även om vissa yrkesgrupper har studerats mycket, har forskarna inte alltid analyserat resultaten uppdelat på kön eller inkluderat tillräckligt många kvinnor. Därför behövs mer forskning om kvinnor som exponeras för kemikalier i sin arbetsmiljö.

Såvitt vi kan förstå finns det stora luckor i kunskapen kring interaktioner, både mellan kemiska exponeringar och mellan kemiska och icke-kemiska exponeringar i arbetsmiljön. Även interaktion med levnadsvanor behöver studeras ytterligare. I den internationella toxikologiforskningen har man börjat uppmärksamma att ”icke-kemiska stressorer” såsom skiftarbete, buller och långvarig stress (såsom spänt arbete [165]) kan öka känsligheten för kemisk exponering

[264]. Man pläderar för ökad uppmärksamhet på detta i forskningen. Det är även viktigt att studera hur detta är fördelat i olika yrkesgrupper.

Det saknas kunskap om hur sårbarheten för hjärt-kärlsjukdom påverkas av att återgå i arbete där det förekommer kemisk exponering efter en episod av hjärt-kärlsjukdom. Vidare saknas kunskap om sårbarhet för hjärt-kärlsjukdom vid kemisk exponering för människor i högre ålder. Ett exempel är att diabetes är vanligare i högre ålder och att studier av luftföroreningar i yttre miljö visar att den som har typ 2-diabetes har särskild risk att drabbas av stroke [265].

Det är viktigt att i framtida forskning beakta att nya populationer i Sverige kan ha varit utsatta för annorlunda – och omfattande – kemisk exponering. Kunskapen behöver även ökas om genetiska sub-populationer, som kan ha olika känslighet för kemisk exponering.

Det är oklart hur lång exponering av en viss kemikalie som krävs innan hjärt-kärlsjukdom visar sig. I de kohortstudier som ligger till grund för resultaten i denna systematiska översikt har forskarna inte systematiskt undersökt samband mellan exponeringens längd och utfall (i form av hjärt-kärlsjukdom) efter olika långa tidsperioder. Forskarna har även antagit att exponeringen varit stabil under hela perioden, men har sällan kontrollerat om detta är sant genom att göra flera mätningar under uppföljningstiden. I studier av yrken med en snabb utveckling, till exempel beroende på ny teknik eller ändrade produktionsvillkor, är detta en tydlig brist. Framtida studier bör således ha längre uppföljningstider med fler och tätare mätningar, gärna av såväl exponering som utfall, för att man bättre ska kunna analysera eventuella förändringar under studieperioden. I sina exponeringsmätningar bör forskarna tillämpa metoder och analyser som beaktar de tre dimensionerna intensitet, frekvens och duration. Även en eventuellt avtagande effekt efter det att exponeringen har upphört bör beaktas.

Det sker en snabb utveckling av kunskaperna inom grundläggande mekanismer när det gäller immunologi och endokrinologi. Den immunologiska forskningen är till exempel relativt ny inom hjärt-kärlområdet och vi menar att den bör utvecklas ytterligare. Detta kan komma att förändra vår syn på den här typen av samband.

Vid utformningen av epidemiologiska studier bör man i framtiden överväga om kunskapsluckor i relation till experimentella och mekanistiska studier kan överbryggas på ett bättre sätt.

Förekomsten av förmaksflimmer var närmare tre procent av den vuxna befolkningen ( $\geq 20$  år) i början av 2010-talet, enligt data från det rikstäckande Patientregistret för slutenvård och öppenvård vid svenska sjukhus [268]. I alla åldersgrupper är förmaksflimmer vanligare bland män än bland kvinnor. Rökare drabbas dubbelt så ofta av förmaksflimmer jämfört med icke-rökare [269]. Cigarettröken innehåller både partiklar och en lång rad kemiska ämnen. Framtida forskning bör studera om det finns samband mellan luftburna kemiska ämnen i arbetslivet och förmaksflimmer.



Det är vår erfarenhet att det kan vara svårt att studera utfall i yrkesgrupper med få anställda, trots att det totalt i Sverige finns många individer inom sådana grupper. I Sverige finns det många nationella register över sjukdomar som har drabbat individer, som kan kopplas till andra register över individernas yrken (ett exempel är det så kallade LISA-registret). En svaghet i befintlig forskningsinfrastruktur är att underlaget för att klassificera exponeringen för en given yrkestitel ofta är bristfälligt. Vi anser att två steg i detta behöver förbättras; dels att mätningar av kemisk exponering i yrkeslivet lagras på ett sådant sätt att det medger framtida forskning, dels att systematiska exponeringsmätningar görs inom olika branscher och företag. Dessa båda steg är även viktiga för konstruktionen av tillförlitliga jobb–exponeringsmatriser.

Avslutningsvis ser vi stora kunskapsluckor avseende dos–respons, både vad gäller intensitet och kumulation i exponeringen. Vår bedömning är att tekniken för att utarbeta jobb–exponeringsmatriser behöver utvecklas ytterligare för att ge bättre verktyg till kommande forskning. Det behövs även ytterligare forskning om betydelsen av den så kallade healthy worker survivor-effekten, som innebär att sjuka successivt slutar sitt arbete, vilket resulterar i att de personer som är ovanligt friska förblir anställda och att risken med yrkesrelaterad exponering därmed kan underskattas.



# 9 Ordförklaringar och förkortningar

De ord som tas upp här rör i huvudsak metodik. Text om kemiska ämnen finns i bakgrundsavsnittet (Kapitel 2) och i resultatavsnittet (Kapitel 4).

<b>Bias</b>	I forsknings-sammanhang ett metodproblem som ökar risken för systematiska tolkningsfel. Sådana fel kan till exempel uppstå genom ett mänskligt fel under en undersökning; även fel som görs i bedömningen eller hanteringen av resultaten
<b>Dikotomisera</b>	Tudela
<b>Dos-responssamband</b>	Anger relationen mellan en kvantifierad exponering och ett utfall
<b>Duration</b>	Varaktighet, tidslängd
<b>Epidemiologisk</b>	Kommer av epidemiologi – vetenskapen om sjukdomars utbredning och förhållande till olika risk- och hälsofaktorer
<b>Evidens</b>	Något som bedöms tyda på att ett visst förhållande gäller (av latinets <i>evidentia</i> "tydlighet")
<b>Evidensgradering</b>	SBU använder det internationellt utarbetade systemet GRADE för evidensgradering i syfte att bedöma det vetenskapliga underlagets styrka [180,181]
<b>Evidensstyrka</b>	Beskriver tillförlitligheten i rapportens sammanvägda resultat (se Faktaruta 3.2)
<b>Exponering</b>	En påverkan som en person är utsatt för, till exempel en faktor i arbetsmiljön
<b>Fall-kontrollstudie</b>	I en fall-kontrollstudie undersöks exponeringen för personer som har den sjukdom som ska studeras (fallen) med exponeringen för jämförbara personer utan den aktuella sjukdomen (kontrollerna)

<b>Fallstudie</b>	Beskrivning av en enskild person (eller flera personer); oftast beskrivs personens sjukdomshistoria
<b>Forest plot</b>	Ett sätt att grafiskt illustrera data från flera studier
<b>Frekvens</b>	Förekomst; hur ofta något inträffar
<b>Förväxlingsfaktor</b>	Exponering som samvarierar med den exponering man egentligen avser att studera, och som av egen kraft har en effekt på det utfall man studerar. Vid tolkning av data från epidemiologiska studier kan samband därför påverkas av förväxlingsfaktorer (engelska confounders), vilket kan leda till feltolkningar. Förekomsten av förväxlingsfaktorer medför risk att man drar slutsatser om samband mellan en sjukdom och en exponering medan sjukdomen i verkligheten orsakas av en annan exponeringsfaktor som samvarierar med den studerade exponeringen. Förväxlingsfaktorer kan även innebära risk för underskattning av ett samband
<b>GRADE</b>	SBU använder det internationellt utarbetade systemet GRADE för evidensgradering i syfte att bedöma det vetenskapliga underlagets styrka [180,181]
<b>Hasardkvot</b>	Hasardkvoter baserar sig på antalet fall under den sammanlagda tid som de enskilda individerna i studien löper risken att få sjukdomen (en tid som tar slut när studien avslutas, när de får sjukdomen eller om de dör eller försvinner ur studien innan den avslutas). Hasardkvoter utgör ett mer precist mått än oddskvoter och relativa risker, som baserar sig på antalet fall i en definierad grupp individer (givet antagandet att man använder kumulativ incidens)
<b>ICD-10</b>	International Statistical Classification of Diseases and related Health Problems, 10th revision. System för klassificering av sjukdomar och relaterade hälsoproblem framtaget av Världshälsorganisationen. Den svenska versionen av ICD-10 publiceras av Socialstyrelsen
<b>Intervention</b>	Ingrepp eller åtgärd för att åstadkomma en specifik förändring
<b>Ischemi</b>	Tillstånd där blodtransporten till en vävnad är för liten i relation till vävnadens behov
<b>Jobb–exponeringsmatris</b>	Tabeller över vissa exponeringar i yrkeslivet som är baserade på representativa urval av den yrkesarbetande befolkningen. Tabellerna är ofta indelade enligt internationella register över yrkeskoder och uppdelade på kön, åldersgrupp och kalenderår
<b>Kausal</b>	Orsaks-
<b>KI</b>	Konfidensintervall (se nedan)
<b>Kohort</b>	Grupp av personer som har vissa definierade egenskaper gemensamt, till exempel ålder, yrke, exponering, arbetsplats eller bostadsort
<b>Kohortstudie</b>	I en kohortstudie följs en eller flera grupper av individer över en tidsperiod då såväl exponering som utfall mäts. Kohortstudier kan följa individerna under en period framåt i tiden (prospektiv studie) eller kartlägga sådant som har hänt tidigare (retrospektiv studie, eller så kallad historisk kohortstudie)
<b>Konfidensintervall</b>	Ett talintervall som med viss angiven sannolikhet innefattar det sanna värdet av till exempel ett medelvärde eller en oddskvot. Konfidensintervallet innehåller alla tänkbara värden som inte kan förkastas på grundval av föreliggande data. Vanligen anges övre och nedre gränsen för ett konfidensintervall som har 95 procents sannolikhet
<b>Longitudinell studie</b>	Studie som följer individer under en (inte obetydlig) tid
<b>Observationsstudier</b>	Ett samlingsbegrepp för kohortstudier, fall–kontrollstudier och tvärsnittsstudier

<b>Odds</b>	Antalet fall av "händelse" dividerat med antalet fall av "icke-händelse". Exempel: i en grupp personer med viss sjukdom är odds antalet som exponerats för viss riskfaktor dividerat med antalet som inte varit exponerade
<b>Oddsquot</b>	Kvoten mellan två odds. Oddsquoten ger en uppfattning om hur starkt sambandet är mellan exponeringen och sjukdomen. Förkortningen OR används ofta för den engelska termen odds ratio
<b>Prospektiv</b>	Framåtriktad – ofta om undersökningar där man följer en grupp över tid
<b>Publikationsbias</b>	Snedvridning av publicerade resultat av studier orsakad av att undersökare, ibland också tidskriftsredaktörer, föredrar att publicera undersökningar som gett önskvärt resultat. Studier som inte visat något samband riskerar till stor del att bli okända, vilket ger en risk för att sambandet överskattas
<b>Relativ risk</b>	Förhållande mellan exponerade och oexponerade individer avseende en viss risk (t.ex. för sjukdom). Den relativa risken är inte identisk med oddsquoten, men dessa skiljer sig inte mycket om riskerna är låga
<b>Retrospektiv</b>	Tillbakablickande – ofta om undersökningar där man följer en grupp över tid. Information om exponering och/eller sjukdom inhämtas i efterhand
<b>Riskfaktor</b>	En faktor som har potentiellt skadlig inverkan; med andra ord en egenskap eller ett förhållande som indikerar ökad risk för att en person ska få en eller flera sjukdomar
<b>Statistiskt signifikant</b>	Statistiskt säkerställt, ett uttryck för att det är liten sannolikhet (oftast högst 5 %) att slumpen skulle ha orsakat de observerade skillnaderna
<b>Standardiserad mortalitetsquot</b>	Kvoten mellan antalet döda i en viss population över en angiven tidsperiod (t.ex. ett år) och antalet förväntade döda i en population som är standardiserad med avseende på ålder och kön. Förkortas ofta SMR. Om SMR är högre än 1 har fler personer än förväntat dött i den grupp som undersöks, vilket kan användas för att undersöka en eventuell koppling till exponeringar i arbetsmiljön
<b>Tvärsnittsstudie</b>	I en tvärsnittsstudie mäts såväl exponering som utfall vid endast ett tillfälle
<b>Utfall</b>	Det (eller de) uttryck för hjärt-kärlsjukdom som en specifik studie har undersökt



# 10 Personer som medverkat till rapporten

## Projektets experter

### Sakkunniga

#### **TÖRES THEORELL**

ordförande, professor emeritus, Karolinska institutet, Stockholm, Vetenskaplig rådgivare, Stressforskningsinstitutet, Stockholms universitet

#### **MARIA ALBIN**

professor, överläkare, Centrum för arbets- och miljömedicin, Stockholms läns sjukvårdsområde, tidigare vid Avdelningen för arbets- och miljömedicin, Lunds universitet

#### **CHRISTER HOGSTEDT**

adjungerad forskare, Enheten för arbetsmedicin, Institutet för miljömedicin, Karolinska institutet, Stockholm, tidigare professor vid Arbetlivsinstitutet, samt klinikchef vid Karolinska sjukhuset, Stockholm

#### **BENGT SJÖGREN**

forskare, PhD, specialist i yrkesmedicin, Enheten för Arbetsmiljötoxikologi, Institutet för miljömedicin, Karolinska institutet, Stockholm

## SBU

**CHARLOTTE HALL**  
projektledare

**MARGARETA HEDNER**  
biträdande projektledare

**AGNETA BROLUND**  
informationsspecialist

**THERESE KEDEBRING**  
projektadministratör

**SARA FUNDELL**  
projektadministratör

**KARIN STENSTRÖM**  
biträdande projektledare

**LENA WALLGREN**  
manusbearbetning

## Externa granskare

SBU anlitar externa granskare av sina rapporter. Dessa har kommit med värdefulla kommentarer, som i hög grad bidragit till att förbättra rapporten. De externa granskarna står inte nödvändigtvis bakom samtliga slutsatser eller andra texter i rapporten.

**FINN GYNTELBERG**  
professor emeritus dr. med, Det Nationale Forskningscenter for Arbejdsmiljø, Köpenhamn

**GERD SÄLLSTEN**  
professor, Arbets- och miljömedicin, Göteborgs universitet

## Bindningar och jäv

Sakkunniga och granskare har i enlighet med SBU:s krav inlämnat deklARATION rörande bindningar och jäv. Dessa dokument finns tillgängliga på SBU:s kansli. SBU har bedömt att de förhållanden som redovisas där är förenliga med kraven på saklighet och opartiskhet.

I arbetet med att relevans- och kvalitetsgranska studier bedömde de sakkunniga experterna inte artiklar där de själva var första författare, medförfattare eller på annat sätt var jäviga.

## SBU:s vetenskapliga råd – Brage

SBU:s vetenskapliga råd har granskat det vetenskapliga underlaget i rapporten.

**LARS HANSSON**  
ordförande, professor, vårdvetenskap, Lunds universitet

**CHRISTEL BAHTSEVANI**  
leg sjuksköterska, med dr, vårdvetenskap, Malmö Högskola



**PER CARLSSON**  
professor, hälsoekonomi,  
Linköpings universitet

**BJÖRN-ERIK ERLANDSSON**  
professor, medicinteknik, KTH,  
Stockholm

**ARNE GERDNER**  
professor, socialt arbete,  
Hälsö högskolan i Jönköping

**LENNART ISELIUS**  
docent, Hälso- och sjukvårdsdirektör,  
Landstinget Västmanland

**MUSSIE MSGHINA**  
docent, överläkare, psykiatri,  
Karolinska Universitetssjukhuset

**LARS SANDMAN**  
professor, vårdetik, Högskolan i Borås

**BRITT-MARIE STÅLNACKE**  
professor, överläkare, rehabiliterings-  
medicin, Umeå Universitet

**SVANTE TWETMAN**  
professor, tandvård, Halmstad samt  
Köpenhamns Universitet

## SBU:s nämnd

SBU:s nämnd har fattat beslut om slutsatserna i rapporten.

**NINA REHNQVIST**  
ordförande, professor,  
Karolinska Institutet

**PETER ALLEBECK**  
huvudsekreterare, Forte

**SUSANNA AXELSSON**  
generaldirektör, SBU

**HEIKI ERKERS**  
förbundsordförande,  
Akademikerförbundet SSR

**EVA FRANZÉN**  
utvecklingsdirektör,  
Statens Institutionsstyrelse

**JAN-INGVAR JÖNSSON**  
huvudsekreterare för ämnesrådet  
för medicin, Vetenskapsrådet

**LARS-TORSTEN LARSSON**  
avdelningschef, Socialstyrelsen

**STIG NYMAN**  
ordförande, Handikappförbunden

**LARS OSCARSSON**  
professor, Ersta Sköndal högskola

**SINEVA RIBEIRO**  
förbundsordförande, Vårdförbundet

**HEIDI STENSMYREN**  
ordförande, Sveriges Läkarförbund

**ANDERS SYLVAN**  
landstingsdirektör, Västerbottens  
Läns Landsting



# 11 Referenser

## Studier som ligger till grund för resultat och slutsatser

1. Ahlman K, Koskela RS, Kuikka P, Koponen M, Annanmaki M. Mortality among sulfide ore miners. *Am J Ind Med* 1991;19:603-17.
2. Andersson E, Persson B, Bryngelsson IL, Magnuson A, Toren K, Wingren G, et al. Cohort mortality study of Swedish pulp and paper mill workers-nonmalignant diseases. *Scand J Work Environ Health* 2007;33:470-8.
3. Asp S, Riihimaki V, Hernberg S, Pukkala E. Mortality and cancer morbidity of Finnish chlorophenoxy herbicide applicators: an 18-year prospective follow-up. *Am J Ind Med* 1994;26:243-53.
4. Axelson O, Dahlgren E, Jansson CD, Rehnlund SO. Arsenic exposure and mortality: a case-referent study from a Swedish copper smelter. *Br J Ind Med* 1978;35:8-15.
5. Barregard L, Sallsten G, Jarvholm B. Mortality and cancer incidence in chloralkali workers exposed to inorganic mercury. *Br J Ind Med* 1990;47:99-104.
6. Battista G, Belli S, Comba P, Fiumalbi C, Grignoli M, Loi F, et al. Mortality due to asbestos-related causes among railway carriage construction and repair workers. *Occup Med (Lond)* 1999;49:536-9.
7. Bertke SJ, Lehman EJ, Wurzelbacher SJ, Hein MJ. Mortality of lead smelter workers: a follow-up study with exposure assessment. *Am J Ind Med* 2016;59:979-86.
8. Bigert C, Klerdal K, Hammar N, Gustavsson P. Myocardial infarction in Swedish subway drivers. *Scand J Work Environ Health* 2007;33:267-71.
9. Bigert C, Lonn M, Feychting M, Sjogren B, Lewne M, Gustavsson P. Incidence of myocardial infarction among cooks and other restaurant workers in Sweden 1987-2005. *Scand J Work Environ Health* 2013;39:204-11.

10. Bjor B, Burstrom L, Eriksson K, Jonsson H, Nathanaelsson L, Nilsson T. Mortality from myocardial infarction in relation to exposure to vibration and dust among a cohort of iron-ore miners in Sweden. *Occup Environ Med* 2010;67:154-8.
11. Boers D, Portengen L, Turner WE, Bueno-de-Mesquita HB, Heederik D, Vermeulen R. Plasma dioxin levels and cause-specific mortality in an occupational cohort of workers exposed to chlorophenoxy herbicides, chlorophenols and contaminants. *Occup Environ Med* 2012;69:113-8.
12. Boffetta P, Stellman SD, Garfinkel L. Diesel exhaust exposure and mortality among males in the American Cancer Society prospective study. *Am J Ind Med* 1988;14:403-15.
13. Boice JD, Jr., Marano DE, Fryzek JP, Sadler CJ, McLaughlin JK. Mortality among aircraft manufacturing workers. *Occup Environ Med* 1999;56:581-97.
14. Braeckman L, Kotseva K, Duprez D, De Bacquer D, De Buyzere M, Van De Veire N, et al. Vascular changes in workers exposed to carbon disulfide. *Ann Acad Med Singapore* 2001;30:475-80.
15. Brown DM, Petersen M, Costello S, Noth EM, Hammond K, Cullen M, et al. Occupational exposure to PM<sub>2.5</sub> and incidence of ischemic heart disease: longitudinal targeted minimum loss-based estimation. *Epidemiology* 2015;26:806-14.
16. Brown DP, Kaplan SD. Retrospective cohort mortality study of dry cleaner workers using perchloroethylene. *J Occup Med* 1987;29:535-41.
17. Burstyn I, Kromhout H, Partanen T, Svane O, Langard S, Ahrens W, et al. Polycyclic aromatic hydrocarbons and fatal ischemic heart disease. *Epidemiology* 2005;16:744-50.
18. Calvert GM, Ruder AM, Petersen MR. Mortality and end-stage renal disease incidence among dry cleaning workers. *Occup Environ Med* 2011;68:709-16.
19. Calvert GM, Wall DK, Sweeney MH, Fingerhut MA. Evaluation of cardiovascular outcomes among U.S. workers exposed to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Environ Health Perspect* 1998;106 Suppl 2:635-43.
20. Carreon T, Hein MJ, Hanley KW, Viet SM, Ruder AM. Coronary artery disease and cancer mortality in a cohort of workers exposed to vinyl chloride, carbon disulfide, rotating shift work, and o-toluidine at a chemical manufacturing plant. *Am J Ind Med* 2014;57:398-411.
21. Charles LE, Burchfiel CM, Fekedulegn D, Gu JK, Petrovitch H, Sanderson WT, et al. Occupational exposure to pesticides, metals, and solvents: the impact on mortality rates in the Honolulu Heart Program. *Work* 2010;37:205-15.
22. Chen JL, Fayerweather WE, Pell S. Mortality study of workers exposed to dimethylformamide and/or acrylonitrile. *J Occup Med* 1988;30:819-21.
23. Cocco PL, Carta P, Belli S, Picchiri GF, Flore MV. Mortality of Sardinian lead and zinc miners: 1960-88. *Occup Environ Med* 1994;51:674-82.
24. Cooper WC, Wong O, Kheifets L. Mortality among employees of lead battery plants and lead-producing plants, 1947-1980. *Scand J Work Environ Health* 1985;11:331-45.
25. Costello S, Brown DM, Noth EM, Cantley L, Slade MD, Tessier-Sherman B, et al. Incident ischemic heart disease and recent occupational exposure to particulate matter in an aluminum cohort. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2014;24:82-8.
26. Costello S, Garcia E, Hammond SK, Eisen EA. Ischemic heart disease mortality and PM<sub>(3.5)</sub> in a cohort of auto-workers. *Am J Ind Med* 2013;56:317-25.
27. Costello S, Picciotto S, Rehkopf DH, Eisen EA. Social disparities in heart disease risk and survivor bias among autoworkers: an examination based on survival models and g-estimation. *Occup Environ Med* 2015;72:138-44.
28. Cragle DL, Hollis DR, Qualters JR, Tankersley WG, Fry SA. A mortality study of men exposed to elemental mercury. *J Occup Med* 1984;26:817-21.
29. Craig R, Gillis CR, Hole DJ, Paddle GM. Sixteen year follow up of workers

- in an explosives factory. *J Soc Occup Med* 1985;35:107-10.
30. Cypel YS, Kress AM, Eber SM, Schneiderman AI, Davey VJ. Herbicide exposure, Vietnam service, and hypertension risk in army chemical corps veterans. *J Occup Environ Med* 2016;58:1127-36.
  31. Davies JM. Long term mortality study of chromate pigment workers who suffered lead poisoning. *Br J Ind Med* 1984;41:170-8.
  32. Delzell E, Sathiakumar N, Graff J, Matthews R. Styrene and ischemic heart disease mortality among synthetic rubber industry workers. *J Occup Environ Med* 2005;47:1235-43.
  33. Dixit S, Vittinghoff E, Glantz SA, Pletcher MJ, Maguire C, Marcus GM, et al. Secondhand smoke and atrial fibrillation: Data from the Health eHeart Study. *Heart Rhythm* 2016;13:3-9.
  34. Du L, Wang X, Wang M, Lan Y. Analysis of mortality in chrysotile asbestos miners in China. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci* 2012;32:135-40.
  35. Ehrlich R, Robins T, Jordaan E, Miller S, Mbuli S, Selby P, et al. Lead absorption and renal dysfunction in a South African battery factory. *Occup Environ Med* 1998;55:453-60.
  36. Ellingsen DG, Andersen A, Nordhagen HP, Efskind J, Kjuus H. Incidence of cancer and mortality among workers exposed to mercury vapour in the Norwegian chloralkali industry. *Br J Ind Med* 1993;50:875-80.
  37. Englander V, Sjöberg A, Hagmar L, Attewell R, Schütz A, Möller T, et al. Mortality and cancer morbidity in workers exposed to sulphur dioxide in a sulphuric acid plant. *Int Arch Occup Environ Health* 1988;61:157-62.
  38. Enterline PE, Henderson V, Marsh G. Mortality of workers potentially exposed to epichlorohydrin. *Br J Ind Med* 1990;47:269-76.
  39. Eskenazi B, Bracken MB, Holford TR, Grady J. Exposure to organic solvents and hypertensive disorders of pregnancy. *Am J Ind Med* 1988;14:177-88.
  40. Fanning D. A mortality study of lead workers, 1926-1985. *Arch Environ Health* 1988;43:247-51.
  41. Finkelstein MM, Verma DK, Sahai D, Stefov E. Ischemic heart disease mortality among heavy equipment operators. *Am J Ind Med* 2004;46:16-22.
  42. Flesch-Janys D, Berger J, Gurn P, Manz A, Nagel S, Waltsgott H, et al. Exposure to polychlorinated dioxins and furans (PCDD/F) and mortality in a cohort of workers from a herbicide-producing plant in Hamburg, Federal Republic of Germany. *Am J Epidemiol* 1995;142:1165-75.
  43. Franco G, Malamani T, Germani L, Candura F. Assessment of coronary heart disease risk among viscose rayon workers exposed to carbon disulfide at concentrations of about 30 mg/m<sup>3</sup>. *Scand J Work Environ Health* 1982;8:113-20.
  44. Friesen MC, Demers PA, Spinelli JJ, Eisen EA, Lorenzi MF, Le ND. Chronic and acute effects of coal tar pitch exposure and cardiopulmonary mortality among aluminum smelter workers. *Am J Epidemiol* 2010;172:790-9.
  45. Friesen MC, Demers PA, Spinelli JJ, Lorenzi MF, Le ND. Comparison of two indices of exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons in a retrospective aluminium smelter cohort. *Occup Environ Med* 2007;64:273-8.
  46. Friesen MC, Fritschi L, Del Monaco A, Benke G, Dennekamp M, de Klerk N, et al. Relationships between alumina and bauxite dust exposure and cancer, respiratory and circulatory disease. *Occup Environ Med* 2009;66:615-8.
  47. Frost G, Harding AH, Darnton A, McElvenny D, Morgan D. Occupational exposure to asbestos and mortality among asbestos removal workers: a Poisson regression analysis. *Br J Cancer* 2008;99:822-9.
  48. Gallagher LG, Ray RM, Li W, Psaty BM, Gao DL, Thomas DB, et al. Occupational exposures and mortality from cardiovascular disease among

- women textile workers in Shanghai, China. *Am J Ind Med* 2012;55:991-9.
49. Gardner MJ, Winter PD, Pannett B, Powell CA. Follow up study of workers manufacturing chrysotile asbestos cement products. *Br J Ind Med* 1986;43:726-32.
  50. Gerhardsson L, Hagmar L, Rylander L, Skerfving S. Mortality and cancer incidence among secondary lead smelter workers. *Occup Environ Med* 1995 Oct;52:667-72.
  51. Gibbs GW, Labreche F, Busque MA, Duguay P. Mortality and cancer incidence in aluminum smelter workers: a 5-year update. *J Occup Environ Med* 2014;56:739-64.
  52. Glenn BS, Bandeen-Roche K, Lee BK, Weaver VM, Todd AC, Schwartz BS. Changes in systolic blood pressure associated with lead in blood and bone. *Epidemiology* 2006;17:538-44.
  53. Graham WG, Costello J, Vacek PM. Vermont granite mortality study: an update with an emphasis on lung cancer. *J Occup Environ Med* 2004;46:459-66.
  54. Gustavsson P, Jansson C, Hogstedt C. Incidence of myocardial infarction in Swedish chimney sweeps 1991-2005: a prospective cohort study. *Occup Environ Med* 2013;70:505-7.
  55. Gustavsson P, Plato N, Hallqvist J, Hogstedt C, Lewne M, Reuterwall C, et al. A population-based case-referent study of myocardial infarction and occupational exposure to motor exhaust, other combustion products, organic solvents, lead, and dynamite. Stockholm Heart Epidemiology Program (SHEEP) Study Group. *Epidemiology* 2001;12: 222-8.
  56. Gustavsson P, Reuterwall C. Mortality and incidence of cancer among Swedish gas workers. *Br J Ind Med* 1990;47: 169-74.
  57. Harding AH, Darnton A, Osman J. Cardiovascular disease mortality among British asbestos workers (1971-2005). *Occup Environ Med* 2012;69:417-21.
  58. Hart JE, Garshick E, Smith TJ, Davis ME, Laden F. Ischaemic heart disease mortality and years of work in trucking industry workers. *Occup Environ Med* 2013;70:523-8.
  59. He Y, Jiang B, Li LS, Li LS, Ko L, Wu L, et al. Secondhand smoke exposure predicted COPD and other tobacco-related mortality in a 17-year cohort study in China. *Chest* 2012;142:909-18.
  60. He Y, Lam TH, Li LS, Li LS, Du RY, Jia GL, et al. Passive smoking at work as a risk factor for coronary heart disease in Chinese women who have never smoked. *BMJ* 1994;308:380-4.
  61. Hein MJ, Stayner LT, Lehman E, Dement JM. Follow-up study of chrysotile textile workers: cohort mortality and exposure-response. *Occup Environ Med* 2007;64:616-25.
  62. Hernberg S, Tolonen M, Nurminen M. Eight-year follow-up of viscose rayon workers exposed to carbon disulfide. *Scand J Work Environ Health* 1976; 2:27-30.
  63. Hertzman C, Teschke K, Ostry A, Hershler R, Dimich-Ward H, Kelly S, et al. Mortality and cancer incidence among sawmill workers exposed to chlorophenolate wood preservatives. *Am J Public Health* 1997;87:71-9.
  64. Hertz-Picciotto I, Arrighi HM, Hu SW. Does arsenic exposure increase the risk for circulatory disease? *Am J Epidemiol* 2000;151:174-81.
  65. Hilt B, Qvenild T, Rømyhr O. Morbidity from ischemic heart disease in workers at a stainless steel welding factory. *Norsk Epidemiologi* 1999;9:21-6.
  66. Hogstedt C, Andersson K. A cohort study on mortality among dynamite workers. *J Occup Med* 1979;21:553-6.
  67. Hogstedt C, Axelson O. Nitroglycerine-nitroglycol exposure and the mortality in cardio-cerebrovascular diseases among dynamite workers. *J Occup Med* 1977; 19:675-8.
  68. Hogstedt C, Axelson O. Mortality from cardio-cerebrovascular diseases among dynamite workers: an extended case-referent study. *Ann Acad Med Singapore* 1984;13:399-403.
  69. Hooiveld M, Heederik DJ, Kogevinas M, Boffetta P, Needham LL, Patterson

- DG, Jr., et al. Second follow-up of a Dutch cohort occupationally exposed to phenoxy herbicides, chlorophenols, and contaminants. *Am J Epidemiol* 1998;147:891-901.
70. Ibfelt E, Bonde JP, Hansen J. Exposure to metal welding fume particles and risk for cardiovascular disease in Denmark: a prospective cohort study. *Occup Environ Med* 2010;67:772-7.
  71. Ilar A, Lewné M, Plato N, Hallqvist J, Alderling M, Bigert C, et al. Myocardial infarction and occupational exposure to motor exhaust: a population-based case-control study in Sweden. *Eur J Epidemiol* 2014;29:517-25.
  72. Jansson C, Alderling M, Hogstedt C, Gustavsson P. Mortality among Swedish chimney sweeps (1952-2006): an extended cohort study. *Occup Environ Med* 2012;69:41-7.
  73. Jappinen P, Tola S. Cardiovascular mortality among pulp mill workers. *Br J Ind Med* 1990;47:259-62.
  74. Jarup L, Bellander T, Hogstedt C, Spang G. Mortality and cancer incidence in Swedish battery workers exposed to cadmium and nickel. *Occup Environ Med* 1998;55:755-9.
  75. Jarup L, Pershagen G, Wall S. Cumulative arsenic exposure and lung cancer in smelter workers: a dose-response study. *Am J Ind Med* 1989;15:31-41.
  76. Kawachi I, Colditz GA, Speizer FE, Manson JE, Stampfer MJ, Willett WC, et al. A prospective study of passive smoking and coronary heart disease. *Circulation* 1997;95:2374-9.
  77. Kazantzis G, Lam TH, Sullivan KR. Mortality of cadmium-exposed workers. A five-year update. *Scand J Work Environ Health* 1988;14:220-3.
  78. Keil AP, Richardson DB. Reassessing the link between airborne arsenic exposure among Anaconda copper smelter workers and multiple causes of death using the parametric g-formula. *Environ Health Perspect* 2016 Aug 19. [Epub ahead of print].
  79. Ketchum NS, Michalek JE. Post-service mortality of Air Force veterans occupationally exposed to herbicides during the Vietnam War: 20-year follow-up results. *Mil Med* 2005;170:406-13.
  80. Kobal AB, Horvat M, Prezelj M, Briski AS, Krsnik M, Dizdarevic T, et al. The impact of long-term past exposure to elemental mercury on antioxidative capacity and lipid peroxidation in mercury miners. *J Trace Elem Med Biol* 2004;17:261-74.
  81. Koskela RS. Cardiovascular diseases among foundry workers exposed to carbon monoxide. *Scand J Work Environ Health* 1994;20:286-93.
  82. Koskela RS, Klockars M, Järvinen E. Mortality and disability among cotton mill workers. *Br J Ind Med* 1990;47:384-91. Erratum in: *Br J Ind Med* 1991;48:143-4.
  83. Koskela RS, Mutanen P, Sorsa JA, Klockars M. Factors predictive of ischemic heart disease mortality in foundry workers exposed to carbon monoxide. *Am J Epidemiol* 2000;152:628-32.
  84. Koskela RS, Mutanen P, Sorsa JA, Klockars M. Respiratory disease and cardiovascular morbidity. *Occup Environ Med* 2005;62:650-5.
  85. Kotseva K. Occupational exposure to low concentrations of carbon disulfide as a risk factor for hypercholesterolaemia. *Int Arch Occup Environ Health* 2001;74:38-42.
  86. Kreuzer M, Dufey F, Laurier D, Nowak D, Marsh JW, Schnelzer M, et al. Mortality from internal and external radiation exposure in a cohort of male German uranium millers, 1946-2008. *Int Arch Occup Environ Health* 2015;88:431-41.
  87. Laden F, Hart JE, Smith TJ, Davis ME, Garshick E. Cause-specific mortality in the unionized U.S. trucking industry.

- Environ Health Perspect 2007;115:1192-6.
88. Landen DD, Wassell JT, McWilliams L, Patel A. Coal dust exposure and mortality from ischemic heart disease among a cohort of U.S. coal miners. *Am J Ind Med* 2011;54:727-33.
  89. Lanes SF, Cohen A, Rothman KJ, Dreyer NA, Soden KJ. Mortality of cellulose fiber production workers. *Scand J Work Environ Health* 1990;16:247-51.
  90. Langseth H, Kjaerheim K. Mortality from non-malignant diseases in a cohort of female pulp and paper workers in Norway. *Occup Environ Med* 2006;63:741-5.
  91. Laplanche A, Clavel-Chapelon F, Contassot JC, Lanouzière C. Exposure to vinyl chloride monomer: results of a cohort study after a seven year follow up. The French VCM Group. *Br J Ind Med* 1992;49:134-7.
  92. Larson TC, Antao VC, Bove FJ. Vermiculite worker mortality: estimated effects of occupational exposure to Libby amphibole. *J Occup Environ Med* 2010;52:555-60.
  93. Levine RJ, Andjelkovich DA, Kersteter SL, Arp EW, Jr., Balogh SA, Blunden PB, et al. Heart disease in workers exposed to dinitrotoluene. *J Occup Med* 1986;28:811-6.
  94. Liddell FD, McDonald JC. Radiological findings as predictors of mortality in Quebec asbestos workers. *Br J Ind Med* 1980;37:257-67.
  95. Liu Y, Rong Y, Steenland K, Christiani DC, Huang X, Wu T, et al. Long-term exposure to crystalline silica and risk of heart disease mortality. *Epidemiology* 2014;25:689-96.
  96. Lundstrom NG, Nordberg G, Englyst V, Gerhardsson L, Hagmar L, Jin T, et al. Cumulative lead exposure in relation to mortality and lung cancer morbidity in a cohort of primary smelter workers. *Scand J Work Environ Health* 1997;23:24-30.
  97. MacMahon B, Monson RR. Mortality in the US rayon industry. *J Occup Med* 1988;30:698-705.
  98. Malcolm D, Barnett HA. A mortality study of lead workers 1925-76. *Br J Ind Med* 1982;39:404-10.
  99. Manuwald U, Velasco Garrido M, Berger J, Manz A, Baur X. Mortality study of chemical workers exposed to dioxins: follow-up 23 years after chemical plant closure. *Occup Environ Med* 2012;69:636-42.
  100. Marsh GM, Esmen NA, Buchanich JM, Youk AO. Mortality patterns among workers exposed to arsenic, cadmium, and other substances in a copper smelter. *Am J Ind Med* 2009;52:633-44.
  101. Matanoski GM, Tao XG. Styrene exposure and ischemic heart disease: a case-cohort study. *Am J Epidemiol* 2003;158:988-95.
  102. McDonald JC, Liddell FD, Dufresne A, McDonald AD. The 1891-1920 birth cohort of Quebec chrysotile miners and millers: mortality 1976-88. *Br J Ind Med* 1993;50:1073-81.
  103. McElvenny DM, Miller BG, MacCalman LA, Sleeuwenhoek A, van Tongeren M, Shepherd K, et al. Mortality of a cohort of workers in Great Britain with blood lead measurements. *Occup Environ Med* 2015;72:625-32.
  104. Mills KT, Blair A, Freeman LE, Sandler DP, Hoppin JA. Pesticides and myocardial infarction incidence and mortality among male pesticide applicators in the Agricultural Health Study. *Am J Epidemiol* 2009;170:892-900.
  105. Bond GG, Bodner KM, Olsen GW, Cook RR. Mortality among workers engaged in the development or manufacture of styrene-based products – an update. *Scand J Work Environ Health* 1992;18(3):145-154.



106. Moulin JJ, Wild P, Haguenoer JM, Faucon D, De Gaudemaris R, Mur JM, et al. A mortality study among mild steel and stainless steel welders. *Br J Ind Med* 1993;50:234-43.
107. Murray J, Reid G, Kielkowski D, de Beer M. Cor pulmonale and silicosis: a necropsy based case-control study. *Br J Ind Med* 1993;50:544-8.
108. Mørck HI, Winkel P, Gyntelberg F. Health effects of toluene exposure. *Dan Med Bull* 1988;35:196-200.
109. Neophytou AM, Costello S, Brown DM, Picciotto S, Noth EM, Hammond SK, et al. Marginal structural models in occupational epidemiology: application in a study of ischemic heart disease incidence and PM2.5 in the US aluminum industry. *Am J Epidemiol* 2014;180:608-15.
110. Nishiwaki Y, Takebayashi T, O'Uchi T, Nomiyama T, Uemura T, Sakurai H, et al. Six year observational cohort study of the effect of carbon disulphide on brain MRI in rayon manufacturing workers. *Occup Environ Med* 2004;61:225-32.
111. Norkola VJ, Husman KR, Laukkanen VJ. Mortality among male farmers in Finland during 1979-1983. *Scand J Work Environ Health* 1987;13:124-8.
112. Nugteren JJ, Snijder CA, Hofman A, Jaddoe VW, Steegers EA, Burdorf A. Work-related maternal risk factors and the risk of pregnancy induced hypertension and preeclampsia during pregnancy. The Generation R Study. *PLoS One* 2012;7:e39263.
113. Nurminen M. Survival experience of a cohort of carbon disulphide exposed workers from an eight-year prospective follow-up period. *Int J Epidemiol* 1976;5:179-85.
114. Olsen GW, Lacy SE, Chamberlin SR, Albert DL, Arceneaux TG, Bullard LF, et al. Retrospective cohort mortality study of workers with potential exposure to epichlorohydrin and allyl chloride. *Am J Ind Med* 1994;25:205-18.
115. Ott MG, Zober A. Cause specific mortality and cancer incidence among employees exposed to 2,3,7,8-TCDD after a 1953 reactor accident. *Occup Environ Med* 1996;53:606-12.
116. Parkinson DK, Hodgson MJ, Bromet EJ, Dew MA, Connell MM. Occupational lead exposure and blood pressure. *Br J Ind Med* 1987;44:744-8.
117. Partanen T, Hernberg S, Nordman CH, Sumari P. Coronary heart disease among workers exposed to carbon disulphide. *Br J Ind Med* 1970;27:313-25.
118. Peplłonska B, Sobala W, Szeszenia-Dabrowska N. Mortality pattern in the cohort of workers exposed to carbon disulfide. *Int J Occup Med Environ Health* 2001;14:267-74.
119. Peplłńska B, Szeszenia-Dabrowska N, Sobala W, Wilczyńska U. A mortality study of workers with reported chronic occupational carbon disulfide poisoning. *Int J Occup Med Environ Health* 1996;9:291-9.
120. Persson B, Magnusson A, Westberg H, Andersson E, Toren K, Wingren G, et al. Cardiovascular mortality among Swedish pulp and paper mill workers. *Am J Ind Med* 2007;50:221-6.
121. Peters S, Reid A, Fritschi L, de Klerk N, Musk AW. Long-term effects of aluminium dust inhalation. *Occup Environ Med* 2013;70:864-8.
122. Picciotto S, Ljungman PL, Eisen EA. Straight metalworking fluids and all-cause and cardiovascular mortality analyzed by using g-estimation of an accelerated failure time model with quantitative exposure: methods and interpretations. *Am J Epidemiol* 2016;183:680-8.
123. Prince MM, Ward EM, Ruder AM, Salvan A, Roberts DR. Mortality among rubber chemical manufacturing workers. *Am J Ind Med* 2000;37:590-8.
124. Radican L, Blair A, Stewart P, Wartenberg D. Mortality of aircraft maintenance workers exposed to trichloroethylene and other hydrocarbons and chemicals: extended follow-up. *J Occup Environ Med* 2008;50:1306-19.
125. Randem BG, Langård S, Kongerud J, Dale I, Burstyn I, Martinsen JI, et al.

- Mortality from non-malignant diseases among male Norwegian asphalt workers. *Am J Ind Med* 2003;43:96-103.
126. Reid PJ, Sluis-Cremer GK. Mortality of white South African gold miners. *Occup Environ Med*. 1996;53:11-6.
127. Rinsky JL, Hoppin JA, Blair A, He K, Beane Freeman LE, Chen H. Agricultural exposures and stroke mortality in the Agricultural Health Study. *J Toxicol Environ Health A* 2013;76:798-814.
128. Rønneberg A. Mortality and cancer morbidity in workers from an aluminium smelter with prebaked carbon anodes: Part III: Mortality from circulatory and respiratory diseases. *Occup Environ Med* 1995;52:255-61.
129. Rosenlund M, Berglund N, Gustavsson A, Reuterwall C, Hallqvist J, Nyberg F, et al. Environmental tobacco smoke and myocardial infarction among never-smokers in the Stockholm Heart Epidemiology Program (SHEEP). *Epidemiology* 2001;12:558-64.
130. Sakr CJ, Symons JM, Kreckmann KH, Leonard RC. Ischaemic heart disease mortality study among workers with occupational exposure to ammonium perfluorooctanoate. *Occup Environ Med* 2009;66:699-703.
131. Sali D, Boffetta P, Andersen A, Cherrie JW, Claude JC, Hansen J, et al. Non-neoplastic mortality of European workers who produce man made vitreous fibres. *Occup Environ Med* 1999;56:612-7.
132. Sanden A, Jarvholm B, Larsson S. The importance of lung function, non-malignant diseases associated with asbestos, and symptoms as predictors of ischaemic heart disease in shipyard workers exposed to asbestos. *Br J Ind Med* 1993;50:785-90.
133. Schwartz BS, Stewart WF. Different associations of blood lead, meso 2,3-dimercaptosuccinic acid (DMSA)-chelatable lead, and tibial lead levels with blood pressure in 543 former organolead manufacturing workers. *Arch Environ Health* 2000;55:85-92.
134. Sjogren B, Fossum T, Lindh T, Weiner J. Welding and ischemic heart disease. *Int J Occup Environ Health* 2002;8:309-11.
135. Sjogren B, Lonn M, Fremling K, Feychting M, Nise G, Kauppinen T, et al. Occupational exposure to particles and incidence of stroke. *Scand J Work Environ Health* 2013;39:295-301.
136. Sjögren B, Weiner J, Larsson K. Ischaemic heart disease among livestock and agricultural workers. *Occup Environ Med* 2003;60:e1.
137. Spirtas R, Stewart PA, Lee JS, Marano DE, Forbes CD, Grauman DJ, et al. Retrospective cohort mortality study of workers at an aircraft maintenance facility. I. Epidemiological results. *Br J Ind Med* 1991;48:515-30.
138. Stayner LT, Dannenberg AL, Thun M, Reeve G, Bloom TF, Boeniger M, et al. Cardiovascular mortality among munitions workers exposed to nitroglycerin and dinitrotoluene. *Scand J Work Environ Health* 1992;18:34-43.
139. Steenland K, Piacitelli L, Deddens J, Fingerhut M, Chang LI. Cancer, heart disease, and diabetes in workers exposed to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:779-86.
140. Steenland K, Selevan S, Landrigan P. The mortality of lead smelter workers: an update. *Am J Public Health* 1992;82:1641-4.
141. Steenland K, Thun M, Lally C, Heath C, Jr. Environmental tobacco smoke and coronary heart disease in the American Cancer Society CPS-II cohort. *Circulation* 1996;94:622-8.
142. Suadicani P, Hein HO, Gyntelberg F. Do physical and chemical working conditions explain the association of social class with ischaemic heart disease? *Atherosclerosis* 1995;113:63-9.

143. Suadicani P, Hein HO, Gyntelberg F. Airborne occupational exposure, ABO phenotype and risk of ischaemic heart disease in the Copenhagen Male Study. *J Cardiovasc Risk* 2002;9:191-8.
144. Sugimoto K, Goto S, Kanda S, Taniguchi H, Nakamura K, Baba T. Studies on angiopathy due to carbon disulfide. Retinopathy and index of exposure dosages. *Scand J Work Environ Health* 1978;4:151-8.
145. Swaen GM, Braun C, Slangen JJ. Mortality of Dutch workers exposed to carbon disulfide. *Int Arch Occup Environ Health* 1994;66:103-10.
146. Sweetnam PM, Taylor SW, Elwood PC. Exposure to carbon disulphide and ischaemic heart disease in a viscose rayon factory. *Br J Ind Med* 1987;44:220-7.
147. Svendsen KH, Kuller LH, Martin MJ, Ockene JK. Effects of passive smoking in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Am J Epidemiol* 1987;126:783-95.
148. Svensson BG, Englander V, Akesson B, Attewell R, Skerfving S, Ericson A, et al. Deaths and tumors among workers grinding stainless steel. *Am J Ind Med* 1989;15:51-9.
149. Takebayashi T, Nishiwaki Y, Uemura T, Nakashima H, Nomiyama T, Sakurai H, et al. A six year follow up study of the subclinical effects of carbon disulphide exposure on the cardiovascular system. *Occup Environ Med* 2004;61:127-34.
150. Telisman S, Pizent A, Jurasovic J, Cvitkovic P. Lead effect on blood pressure in moderately lead-exposed male workers. *Am J Ind Med* 2004;45:446-54.
151. Theriault GP, Tremblay CG, Armstrong BG. Risk of ischemic heart disease among primary aluminum production workers. *Am J Ind Med* 1988;13:659-66.
152. Tollestrup K, Daling JR, Allard J. Mortality in a cohort of orchard workers exposed to lead arsenate pesticide spray. *Arch Environ Health* 1995;50:221-9.
153. Tolonen M, Nurminen M, Hernberg S. Ten-year coronary mortality of workers exposed to carbon disulfide. *Scand J Work Environ Health* 1979;5:109-14.
154. Toren K, Bergdahl IA, Nilsson T, Jarvholm B. Occupational exposure to particulate air pollution and mortality due to ischaemic heart disease and cerebrovascular disease. *Occup Environ Med* 2007;64:515-9.
155. Tsai SP, Gilstrap EL, Ross CE. Mortality study of employees with potential exposure to epichlorohydrin: a 10 year update. *Occup Environ Med* 1996;53:299-304.
156. Wang X, Lin S, Yu I, Qiu H, Lan Y, Yano E. Cause-specific mortality in a Chinese chrysotile textile worker cohort. *Cancer Sci* 2013;104:245-9.
157. Weiss ST, Munoz A, Stein A, Sparrow D, Speizer FE. The relationship of blood lead to systolic blood pressure in a longitudinal study of policemen. *Environ Health Perspect* 1988;78:53-6.
158. Welch K, Higgins I, Oh M, Burchfiel C. Arsenic exposure, smoking, and respiratory cancer in copper smelter workers. *Arch Environ Health* 1982;37:325-35.
159. Vena J, Boffetta P, Becher H, Benn T, Bueno-de-Mesquita HB, Coggon D, et al. Exposure to dioxin and nonneoplastic mortality in the expanded IARC international cohort study of phenoxy herbicide and chlorophenol production workers and sprayers. *Environ Health Perspect* 1998;106 Suppl 2:645-53.
160. Vermeulen R, Kenis J, Groetenbriel C, Lahaye D. Electrocardiographic signs of chronic cor pulmonale in 40 376 patients with silicosis. *Acta Cardiol* 1978;33:263-77.
161. Wiebert P, Lonn M, Fremling K, Feychting M, Sjogren B, Nise G, et al. Occupational exposure to particles and incidence of acute myocardial infarction and other ischaemic heart disease. *Occup Environ Med* 2012;69:651-7.
162. Wilcosky TC, Tyroler HA. Mortality from heart disease among workers exposed to solvents. *J Occup Med* 1983;25:879-85.
163. Virtanen SV, Notkola V. Socioeconomic inequalities in cardiovascular mortality and the role of work: a register study of Finnish men. *Int J Epidemiol* 2002;31:614-21.

164. Wong O, Trent LS, Whorton MD. An updated cohort mortality study of workers exposed to styrene in the reinforced plastics and composites industry. *Occup Environ Med* 1994;51:386-96.

## Övriga referenser

165. SBU. Arbetsmiljöns betydelse för hjärt-kärlsjukdom: en systematisk litteraturöversikt. Stockholm: Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU); 2015. SBU-rapport nr 240.
166. Socialstyrelsen. Dödsorsaker 2014. Stockholm: Socialstyrelsen; 2015. Sveriges officiella statistik – Hälso- och sjukvård.
167. Han MK, McLaughlin VV, Criner GJ, Martinez FJ. Pulmonary diseases and the heart. *Circulation* 2007;116:2992-3005.
168. Kusiak R, Liss GM, Gailitis MM. Cor pulmonale and pneumoconiotic lung disease: an investigation using hospital discharge data. *Am J Ind Med* 1993; 24:161-73.
169. Roberts JM, Lain KY. Recent insights into the pathogenesis of pre-eclampsia. *Placenta* 2002;23:359-72.
170. Zhang N. The role of endogenous aryl hydrocarbon receptor signaling in cardiovascular physiology. *J Cardiovasc Dis Res* 2011;2:91-5.
171. Ashrafunnessa, Khatun SS, Chowdhury SA, Begum SR, Rashid M, Khatun MS. Induction of labor by intracervical prostaglandin gel and oxytocin infusion in primigravid women with unfavorable cervix. *Bangladesh Med Res Coun Bull* 1997;23:66-71.
172. WHO. Health in 2015: from millennium development goals (MDGs) to sustainable development goals (SDGs). World Health Organization: 2015.
173. Brook RD, Rajagopalan S, Pope CA, 3rd, Brook JR, Bhatnagar A, Diez-Roux AV, et al. Particulate matter air pollution and cardiovascular disease: an update to the scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2010;121:2331-78.
174. Chin MT. Basic mechanisms for adverse cardiovascular events associated with air pollution. *Heart* 2015;101:253-6.
175. Montelius J. Vetenskapligt underlag för hygieniska gränsvärden 33. Kriteriegruppen för hygieniska gränsvärden. Gothenburg: University of Gothenburg; 2013. *Arbete och hälsa* 2013;47(8).
176. Lin RT, Takahashi K, Karjalainen A, Hoshuyama T, Wilson D, Kameda T, et al. Ecological association between asbestos-related diseases and historical asbestos consumption: an international analysis. *Lancet* 2007;369:844-9.
177. Edling C, Nordberg G, Albin M, Nordberg M. *Arbets- och miljömedicin: en lärobok om hälsa och miljö*. 3 uppl. Lund: Studentlitteratur; 2009.
178. Smith CJ, Hansch C. The relative toxicity of compounds in mainstream cigarette smoke condensate. *Food Chem Toxicol* 2000;38:637-46.
179. International Agency for Research on Cancer. Tobacco smoke and involuntary smoking. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2004. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, volume 83.
180. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol* 2011;64:383-94.
181. Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S,

- et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2004;328:1490.
182. Bjor O, Damber L, Edstrom C, Nilsson T. Long-term follow-up study of mortality and the incidence of cancer in a cohort of workers at a primary aluminum smelter in Sweden. *Scand J Work Environ Health* 2008;34:463-70.
183. Fowler B, Chou S, Jones R, Sullivan JD, Chen C. Arsenic. In: Nordberg G, Fowler B, Nordberg M, editors. *Handbook on the toxicology of metals*. London: Academic Press; 1985.
184. Moon KA, Guallar E, Umans JG, Devereux RB, Best LG, Francesconi KA, et al. Association between exposure to low to moderate arsenic levels and incident cardiovascular disease. A prospective cohort study. *Ann Intern Med* 2013;159:649-59.
185. Nordberg G, Fowler B, Nordberg M, Friberg L. *Handbook on the toxicology of metals*. 3rd ed. Burlington, Mass.: Academic Press; 2007.
186. Arbetsmiljöverket. Majoritet fick krav vid inspektion av asbest. Pressmeddelande. Stockholm: Arbetsmiljöverket; 2014.
187. Selikoff IJ, Lee DHK. *Asbestos and disease*. New York: Academic Press; 1978.
188. Montelius J. Asfaltrök, med inriktning på bitumenrök, vid vägbeläggning. I: Vetenskapligt underlag för hygieniska gränsvärden 31. Kriteriegruppen för hygieniska gränsvärden. Göteborg: Göteborgs universitet; 2011. *Arbete och hälsa* nr 2011;45(3). p 1-33.
189. Burstyn I, Boffetta P, Kauppinen T, Heikkila P, Svane O, Partanen T, et al. Estimating exposures in the asphalt industry for an international epidemiological cohort study of cancer risk. *Am J Ind Med* 2003;43:3-17.
190. International Agency for Research on Cancer. Polychlorinated dibenzo-p-dioxins and polychlorinated dibenzofurans. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 1997. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, volume 69.
191. Humblet O, Birnbaum L, Rimm E, Mittleman MA, Hauser R. Dioxins and cardiovascular disease mortality. *Environ Health Perspect* 2008;116:1443-8.
192. Skerfving S, Bergdahl I. Lead. In: Nordberg G, Fowler B, Nordberg M, editors. *Handbook on the toxicology of metals*. 4th ed. Burlington, Mass.: Academic Press; 2015. p 911-67.
193. Skerfving S. Criteria document for Swedish occupational standards: inorganic lead - an update 1991-2004. Stockholm: National Institute for Working Life; 2005. *Arbete och hälsa* nr 2005:3.
194. Sjögren B, Bigert C, Gustavsson P. Cardiovascular disease. In: Nordberg G, Fowler B, Nordberg M, editors. *Handbook on the toxicology of metals*. 4th ed. Burlington, Mass.: Academic Press; 2015. p 313-31.
195. Navas-Acien A, Guallar E, Silbergeld EK, Rothenberg SJ. Lead exposure and cardiovascular disease: a systematic review. *Environ Health Perspect* 2007;115:472-82.
196. Lundberg P. Vetenskapligt underlag för hygieniska gränsvärden 12. Kriteriegruppen för hygieniska gränsvärden. *Arbete och Hälsa* 1992; 2: sid 104-20.
197. Barregard L, Sallsten G, Fagerberg B, Borne Y, Persson M, Hedblad B, et al. Blood cadmium levels and incident cardiovascular events during follow-up in a population-based cohort of Swedish adults: The Malmo Diet and Cancer Study. *Environ Health Perspect* 2016; 124:594-600.
198. Tellez-Plaza M, Jones MR, Dominguez-Lucas A, Guallar E, Navas-Acien A. Cadmium exposure and clinical cardiovascular disease: a systematic review. *Curr Atheroscler Rep* 2013;15:356.
199. Nurminen M, Hernberg S. Effects of intervention on the cardiovascular mortality of workers exposed to carbon disulphide: a 15 year follow up. *Br J Ind Med* 1985;42:32-5.
200. Stockmann-Juvala H. The Nordic Expert Group for Criteria Documentation of Health Risks from Chemicals. 147. Car-

- bon monoxide. Gothenburg: University of Gothenburg; 2012. Arbete och hälsa nr 2012;46(7).
201. Arbetsmiljöverket. Hygieniska gränsvärden. AFS 2015:7. Stockholm: Arbetsmiljöverket; 2015.
202. Enterline PE. Respiratory cancer among chromate workers. *J Occup Med* 1974; 16:523-6.
203. Rothnie KJ, Yan R, Smeeth L, Quint JK. Risk of myocardial infarction (MI) and death following MI in people with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2015; 5:e007824.
204. Meune C, Touze E, Trinquart L, Allanore Y. High risk of clinical cardiovascular events in rheumatoid arthritis: levels of associations of myocardial infarction and stroke through a systematic review and meta-analysis. *Arch Cardiovasc Dis* 2010;103:253-61.
205. Fors Nieves CE, Izmirly PM. Mortality in Systemic Lupus Erythematosus: an Updated Review. *Curr Rheumatol Rep* 2016;18:21.
206. Hunter D. The diseases of occupations. 6th ed. London: Hodder and Stoughton; 1978.
207. Ruder AM, Ward EM, Brown DP. Mortality in dry-cleaning workers: an update. *Am J Ind Med* 2001;39:121-32.
208. World Health Organization. Concise international chemical assessment document 31: N,N-DIMETHYLFORMAMIDE. Geneva: World Health Organization; 2001.
209. Sullivan JB, Krieger GR, editors. Clinical environmental health and toxic exposures. 2nd ed. Philadelphia, Pa.: Lippincott, Williams & Wilkins; 2001.
210. International Agency for Research on Cancer. Diesel and gasoline engine exhausts and some nitroarenes. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 1989. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, volume 46.
211. Taxell P, Santonen T. The Nordic Expert Group for Criteria Documentation of Health Risks from Chemicals and the Dutch Expert Committee on Occupational Safety. 149. Diesel engine exhaust. Gothenburg: University of Gothenburg; 2016. Arbete och hälsa no 2016;49(6).
212. Kauppinen T, Toikkanen J, Pedersen D, Young R, Ahrens W, Boffetta P, et al. Occupational exposure to carcinogens in the European Union. *Occup Environ Med* 2000;57:10-8.
213. Mills NL, Tornqvist H, Gonzalez MC, Vink E, Robinson SD, Soderberg S, et al. Ischemic and thrombotic effects of dilute diesel-exhaust inhalation in men with coronary heart disease. *N Engl J Med* 2007;357:1075-82.
214. Clancy L, Goodman P, Sinclair H, Dockery DW. Effect of air-pollution control on death rates in Dublin, Ireland: an intervention study. *Lancet* 2002;360:1210-4.
215. Pope CA, 3rd, Ezzati M, Dockery DW. Fine-particulate air pollution and life expectancy in the United States. *N Engl J Med* 2009;360:376-86.
216. Armstrong B, Hutchinson E, Unwin J, Fletcher T. Lung cancer risk after exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons: a review and meta-analysis. *Environ Health Perspect* 2004;112:970-8.
217. Jousilahti P, Patja K, Salomaa V. Environmental tobacco smoke and the risk of cardiovascular disease. *Scand J Work Environ Health* 2002;28 Suppl 2:41-51.
218. Fischer F, Kraemer A. Meta-analysis of the association between second-hand smoke exposure and ischaemic heart diseases, COPD and stroke. *BMC Public Health* 2015;15:1202.
219. World Health Organization. Environmental tobacco smoke. In: Air

- quality guidelines for Europe. 2nd ed. Copenhagen: World Health Organization; 2000. p. 201-5.
220. Lee HL, Hsieh DP, Li LA. Polycyclic aromatic hydrocarbons in cigarette sidestream smoke particulates from a Taiwanese brand and their carcinogenic relevance. *Chemosphere* 2011;82:477-82.
221. Moir D, Rickert WS, Levasseur G, Larose Y, Maertens R, White P, et al. A comparison of mainstream and sidestream marijuana and tobacco cigarette smoke produced under two machine smoking conditions. *Chem Res Toxicol* 2008;21:494-502.
222. Benke G, Abramson M, Sim M. Exposures in the alumina and primary aluminium industry: an historical review. *Ann Occup Hyg* 1998;42:173-89.
223. Bye T, Romundstad PR, Ronneberg A, Hilt B. Health survey of former workers in a Norwegian coke plant: Part 2. Cancer incidence and cause specific mortality. *Occup Environ Med* 1998;55:622-6.
224. World Health Organization. Polycyclic aromatic hydrocarbons. In: *Air quality guidelines for Europe*. 2nd ed. Copenhagen: World Health Organization; 2000. p 92-6.
225. Yang H, Zhou L, Wang Z, Roberts LJ, 2nd, Lin X, Zhao Y, et al. Overexpression of antioxidant enzymes in ApoE-deficient mice suppresses benzo(a)pyrene-accelerated atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2009;207:51-8.
226. Westberg H, Elihn K, Andersson E, Persson B, Andersson L, Bryngelsson IL, et al. Inflammatory markers and exposure to airborne particles among workers in a Swedish pulp and paper mill. *Int Arch Occup Environ Health* 2016;89:813-22.
227. Sjögren B. Hälsoeffekter av gaser och partiklar bildade vid svetsning: kunskaps-sammanställning. Stockholm: Arbetsmiljöverket; 2013. Rapport 2013:5.
228. Tamin J. Models of occupational medicine practice: an approach to understanding moral conflict in "dual obligation" doctors. *Med Health Care Philos* 2013;16:499-506.
229. Forst L, Levenstein C. Ethical issues in worker productivity. *Occup Med* 2002;17:687-92.
230. Benach J, Muntaner C, Santana V. Employment conditions and health inequalities: final report to the WHO Commission on Social Determinants of Health (CSDH). Employment Conditions Knowledge Network (EMCONET). World Health Organisation; 2007.
231. Marie JL. OSH and globalisation, challenges for today. *Med Lav* 2006;97:125-31.
232. Velecky L. The concept of privacy. In: Young J, editor. *Privacy*. New York: Wiley; 1978. p 13-34.
233. Heikkinen A, Launis V, Wainwright P, Leino-Kilpi H. Privacy and occupational health services. *J Med Ethics* 2006;32:522-5.
234. Buchholz EM, Butala NM, Rathore SS, Dreyer RP, Lansky AJ, Krumholz HM. Sex differences in long-term mortality after myocardial infarction: a systematic review. *Circulation* 2014;130:757-67.
235. Hilgert J. Hazard or hardship. *Crafting global norms on the right to refuse unsafe work*. New York: Cornell University Press; 2013.
236. Arbetsmiljöverket. *Användning av personlig skyddsutrustning*. AFS 2001:3. Stockholm: Arbetsmiljöverket; 2001.
237. Emanuel E. *Introduction to occupational medical ethics*. *Occup Med* 2002;17:549-58.
238. Centrum för arbets- och miljömedicin. *Arbetshälsorapport: Stockholms län 2016*. Stockholm: Centrum för arbets- och miljömedicin; 2016.

239. Arbetsmiljöverket. Arbetsmiljön 2015. Stockholm: Arbetsmiljöverket; 2016. Arbetsmiljöstatistik Rapport 2016:2.
240. Sjogren B, Fredlund P, Lundberg I, Weiner J. Ischemic heart disease in female cleaners. *Int J Occup Environ Health* 2003;9:134-7.
241. Messing K. Ergonomic studies provide information about occupational exposure differences between women and men. *J Am Med Womens Assoc* 2000;55:72-5.
242. Heilskov-Hansen T, Svendsen SW, Frolund Thomsen J, Mikkelsen S, Hansson GA. Sex differences in task distribution and task exposures among Danish house painters: an observational study combining questionnaire data with biomechanical measurements. *PLoS One* 2014;9:e110899.
243. Seifarth JE, McGowan CL, Milne KJ. Sex and life expectancy. *Gend Med* 2012;9:390-401.
244. Vahter M, Akesson A, Liden C, Ceccatelli S, Berglund M. Gender differences in the disposition and toxicity of metals. *Environ Res* 2007;104:85-95.
245. Vahter M, Gochfeld M, Casati B, Thiruchelvam M, Falk-Filippson A, Kavlock R, et al. Implications of gender differences for human health risk assessment and toxicology. *Environ Res* 2007;104:70-84.
246. Schulte PA, Pandalai S, Wulsin V, Chun H. Interaction of occupational and personal risk factors in workforce health and safety. *Am J Public Health* 2012;102:434-48.
247. Messing K, Mager Stellman J. Sex, gender and women's occupational health: the importance of considering mechanism. *Environ Res* 2006;101:149-62.
248. Frostegard J. Rheumatic diseases: insights into inflammation and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010;30:892-3.
249. Mayerl C, Lukasser M, Sedivy R, Niederegger H, Seiler R, Wick G. Atherosclerosis research from past to present: on the track of two pathologists with opposing views, Carl von Rokitansky and Rudolf Virchow. *Virchows Arch* 2006;449:96-103.
250. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 1993;362:801-9.
251. Ross R. Atherosclerosis is an inflammatory disease. *Am Heart J* 1999;138:S419-20.
252. Danesh J, Collins R, Appleby P, Peto R. Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leukocyte count with coronary heart disease: meta-analyses of prospective studies. *JAMA* 1998;279:1477-82.
253. Seaton A, MacNee W, Donaldson K, Godden D. Particulate air pollution and acute health effects. *Lancet* 1995;345:176-8.
254. Sjogren B. Occupational exposure to dust: inflammation and ischaemic heart disease. *Occup Environ Med* 1997;54:466-9.
255. Gidron Y, Kupper N, Kwaijtaal M, Winter J, Denollet J. Vagus-brain communication in atherosclerosis-related inflammation: a neuro-immunomodulation perspective of CAD. *Atherosclerosis* 2007;195:e1-9.
256. Montelius J. Vetenskapligt underlag för hygieniska gränsvärden 26. Kriteriegruppen för hygieniska gränsvärden. Stockholm: Arbetslivsinstitutet; 2005. Arbete och hälsa nr 2005:16.
257. SBU. Utvärdering av metoder i hälso- och sjukvården: en handbok. 2 uppl. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2014.
258. Arbetsmiljöverket. Medicinska kontroller i arbetslivet och allmänna råd om tillämpningen av föreskrifterna. AFS 2005:6. Stockholm: Arbetsmiljöverket; 2005.
259. Chevrier J, Picciotto S, Eisen EA. A comparison of standard methods with g-estimation of accelerated failure-time models to address the healthy-worker survivor effect: application in a cohort of autoworkers exposed to metal-working fluids. *Epidemiology* 2012;23:212-9.



260. Rider CV, Boekelheide K, Catlin N, Gordon CJ, Morata T, Selgrade MK, et al. Cumulative risk: toxicity and interactions of physical and chemical stressors. *Toxicol Sci* 2014;137:3-11.
261. Theorell T. *Psykosocial miljö och stress*. Lund: Studentlitteratur; 2012.
262. Savineau JP, Marthan R, Dumas de la Roque E. Role of DHEA in cardiovascular diseases. *Biochem Pharmacol* 2013;85:718-26.
263. Lennartsson AK, Theorell T, Kushnir MM, Bergquist J, Jonsdottir IH. Perceived stress at work is associated with attenuated DHEA-S response during acute psychosocial stress. *Psychoneuroendocrinology* 2013;38:1650-7.
264. Rider CV, Dourson ML, Hertzberg RC, Mumtaz MM, Price PS, Simmons JE. Incorporating nonchemical stressors into cumulative risk assessments. *Toxicol Sci* 2012;127:10-7.
265. Oudin A, Stromberg U, Jakobsson K, Stroh E, Lindgren AG, Norrving B, et al. Hospital admissions for ischemic stroke: does long-term exposure to air pollution interact with major risk factors? *Cerebrovasc Dis* 2011;31:284-93.
266. Sjaastad AK, Svendsen K. Exposure to mutagenic aldehydes and particulate matter during panfrying of beefsteak with margarine, rapeseed oil, olive oil or soybean oil. *Ann Occup Hyg* 2008;52:739-45.
267. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Household use of solid fuels and high-temperature frying. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 2010;95:1-430.
268. Chamberlain AM, Agarwal SK, Folsom AR, Duval S, Soliman EZ, Ambrose M, et al. Smoking and incidence of atrial fibrillation: results from the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Heart Rhythm* 2011;8:1160-6.
269. SBU. *Förmaksflimmer: förekomst och risk för stroke*. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2013.



# 12 Studier som ligger till grund för resultat och slutsatser

Tabellverk över artiklar som ligger till grund för resultat och slutsatser finns publicerad på [www.sbu.se/261](http://www.sbu.se/261).

Se tabellverk i separat fil.



# Bilaga 1. Inklusions- och exklusionskriterier

## Population

### Inklusionskriterier

- kvinnor och män
- arbetsmiljöer i hela världen. En anledning till detta är att människor med hjärt-kärlsjukdom kan ha haft en yrkesrelaterad exponering från länder som har helt andra gränsvärden och arbetsituationer än vad som idag gäller för svenska förhållanden.
- studien ska inkludera en population som är relevant för frågeställningen, såsom personer med ett visst yrke eller en befolkningsgrupp från där en rimlig andel av personerna arbetar.

### Exklusionskriterier

- påverkan på foster genom att modern exponeras under graviditeten.

## Besvär och sjukdom

### Inklusionskriterier

För att ingå i projektet krävs att en studie omfattar hjärt-kärlsjukdomar som dokumenterats enligt en metod som anges i studien. Dock ställs inte något krav

på sjukdomens allvarlighetsgrad eller duration och inte heller på nedsatt arbetsförmåga till följd av besvär eller sjukdom.

Projektet ska omfatta hjärt-kärlsjukdomar. Inom projektet avses med ”hjärt-kärlsjukdomar” samtliga de tillstånd som motsvaras av ICD-10 systemets<sup>1</sup> koder I00–I99 (Kapitel IX: Cirkulationsorganens sjukdomar). Vidare ingår i projektet vissa delar av ICD-10 systemets koder O10–O16 (Kapitel XV: Gravitet, förlossning och barnsängstid) samt relevanta delar av R00–R03 (Kapitel XVIII: Symtom, sjukdomstecken och onormala kliniska fynd och laboratoriefynd som inte klassificeras annorstädes), såsom onormal hjärtrytm.

Projektet kommer i första hand att fokusera på tillstånd som är förvärvade snarare än de som främst är medfödda. Givet detta ska projektet särskilt undersöka:

- hypertonisjukdomar
- hypertoni under graviditet
- ischemisk hjärtsjukdom
- andra former av hjärtsjukdom, såsom rytmrubbningar, kardiomyopater och perikardit
- sjukdomar i hjärnans kärl
- sjukdomar i hjärtats kärl
- pulmonella hjärtsjukdomar

Projektet ska omfatta studier där sjukdom konstaterats enligt någon av nedanstående metoder:

- klinisk undersökning
- självrapportering, till exempel genom frågeformulär eller intervju
- annan undersökning, till exempel EKG, röntgen eller enzymanalyser
- död till följd av hjärt- eller kärlsjukdom
- sjukskriving, inskrivning vid sjukhus eller liknande till följd av hjärt-kärlsjukdom

---

<sup>1</sup> ICD-10-systemet används i denna projektplan för att beskriva vilka tillstånd som avses; det finns inte krav på att den enskilda studien ska ha använt detta system för beskrivning av hjärt-kärlsjukdom.

- pensionering till följd av hjärt-kärlsjukdom
- förskrivning eller uthämtande av läkemedel som tydligt används för behandling av hjärt-kärlsjukdom

### **Exklusionskriterier**

- studier som avser sjukdomar i blod och blodbildande organ
- venös insufficiens

## Faktorer i arbetslivet

### **Inklusionskriterier**

Nedanstående övergripande arbetsrelaterade exponering ska studeras i relation till hjärt- kärlsjukdomar. Studier som behandlar en eller flera av de aspekter som listas under varje exponering ska inkluderas.

- Exponering för kemiska och biologiska ämnen, till exempel
  - metaller
  - mineraler, till exempel kvarts och asbest
  - rök, till exempel från brandrök, svetsning och matlagning
  - tobaksrök från passiv rökning
  - damm, till exempel från trä, textilier, lantbruk, pappersframställning och byggarbete
  - andra luftburna partiklar, till exempel i avgaser från förbränningsprocesser
  - polyaromatiska kolväten
  - skärvätskor
  - lösningsmedel, både klorerade och icke-klorerade
  - kolmonoxid
  - nitrerade sprängmedel, såsom nitroglycerin
  - gödnings- och bekämpningsmedel
  - mögel, svampsporer, endotoxiner

### **Inklusionskriterier**

- kvinnor och män

Ovanstående arbetsrelaterade exponeringar ska vara kvantifierade enligt följande:

- självrapportering, till exempel genom frågeformulär eller intervju
- teknisk eller biologisk mätning, till exempel i luft eller kroppsvätskor
- expertbedömning
- job exposure matrix

## Exklusionskriterier

Studier där förhållanden i arbetet är alltför vagt beskrivna ska exkluderas, till exempel

- studier som enbart använder yrkestitel som exponeringsmått
- studier som undersöker radioaktiva substanser, såsom radon och uran (eftersom det ingick i rapport om samband mellan arbetsmiljö och hjärt-kärlsjukdom som SBU publicerade 2015).

## Förväxlingsfaktorer (confounders) som ska beaktas

Studien ska beakta följande faktorer:

- ålder
- kön

Det är positivt om studien även beaktar socioekonomiska och individrelaterade faktorer samt tobaksrökning.

## Utfallsmått

Samband (hasardkvot, oddskvot, relativ risk eller liknande) mellan exponering i arbetsmiljön och hjärt- kärlsjukdom.



# Studiedesign

## Inklusionskriterier

- kontrollerade/randomiserade studier
- kohortstudier
- fall–kontrollstudier

## Exklusionskriterier

- systematiska översikter
- metaanalyser
- tvärsnittsstudier som saknar longitudinella aspekter
- fallbeskrivningar
- icke-systematiska översikter
- djurstudier
- studier som enbart rör hälsoekonomi, till exempel kostnad för sjukdom och besvär
- studier som inte adresserar någon specifik riskfaktor relaterad till arbetslivet, till exempel
  - studier som enbart rör behandling
  - studier som enbart rör prognos
  - studier som enbart rör sjukskrivning eller rehabilitering
- kohortstudier som omfattar färre än 500 personer i den totala studiepopulationen
- kohortstudier som omfattar färre än 50 personer i den exponerade gruppen (om detta anges i studien)
- fallkontrollstudier som har färre än 50 fall

# Publikationstyp, språk och publikationsår

## Inklusionskriterier

- originalstudier i fulltext, inklusive short reports
- studier som publicerats i sakkunniggranskade tidsskrifter (peer-reviewed journals)
- litteratursökningen omfattar studier på svenska, norska, danska eller engelska. Handsökta artiklar från experterna kan även inkludera artiklar på franska och tyska
- studier som är publicerade från 1985 och framåt. Beslut om att eventuellt utsträcka tiden till 1970 tas efter det att provsökningar gjorts.

## Exklusionskriterier

- konferensbidrag och kongressrapporter
- insändare, ledarsidor och liknande (letters and editorials)
- övrig ”grå litteratur”, till exempel avhandlingar samt kapitel i böcker