

Regionala skillnader i risk att utveckla ledgångsreumatism inom Stockholms län

Författare:

Anette Lannersjö
Henrik Källberg
Lars Alfredsson
Camilla Bengtsson
Marie Holmqvist

Titel: Regionala skillnader i risk att utveckla ledgångsreumatism inom Stockholms län

Författare: Anette Linnarsjö, Henrik Källberg, Lars Alfredsson, Camilla Bengtsson, Marie Holmqvist. Centrum för arbets- och miljömedicin, Stockholms läns landsting samt Enheten för kardiovaskulär epidemiologi, Institutet för miljömedicin, Karolinska Institutet.

Rapport: 2015:02

ISBN: 978-91-982104-6-0

Centrum för arbets- och miljömedicin arbetar för att minska arbets- och miljörelaterad ohälsa genom att identifiera och förebygga olika risker i arbets- och omgivningsmiljön. Vi arbetar med patientutredningar och kartläggning av risker, informationsspridning, undervisning och forskning. Läs mer på webben: camm.sl.se

Innehåll

Sammanfattning	4
Bakgrund och syfte	5
Orsaker	5
Exponeringar i arbetslivet	6
Livsstilsfaktorer	6
Geografiska skillnader	7
Syfte	7
Metod	8
Störvariabler (confounders)	8
Statistisk analys	8
Resultat	10
Analys baserad på alla fall av ledgångsreumatism	10
Stratifierad (uppdelad) analys avseende risk för de två undergrupperna av ledgångsreumatism	10
Diskussion	11
Slutsatser	13
Referenser	14
Ordlista	17
Bilaga 1: Faktabakgrund	18

Sammanfattning

- Ledgångsreumatism, även kallat Reumatoid Artrit (RA), är en komplex sjukdom som är förknippad med genetiska och miljömässiga faktorer.
- Det finns en stor geografisk variation i risken för att utveckla ledgångsreumatism i Stockholms län. Efter justering för rökning, utbildningsnivå och RA inom familjen, kvarstår dessa geografiska skillnader. Inga ytterligare skillnader framkom när analyserna delades upp på två olika typer av ledgångsreumatism. Boende i centrala och nordöstra delarna av Stockholms län hade en minskad risk för ledgångsreumatism. Nordvästra och västra delarna av länet hade en ökad risk.
- Risken att utveckla ledgångsreumatism i Stockholms län är inte jämnt fördelad och det finns områden med ökad risk som inte kan förklaras av kända riskfaktorer. Ytterligare undersökningar av lokala exponeringar eller sociala faktorer skulle behövas.

Bakgrund och syfte

Tiotal miljoner människor världen över lider av ledgångsreumatism. Ledgångsreumatism är en autoimmun sjukdom vilket betyder att kroppens immunförsvar reagerar felaktigt mot den egna kroppen och går till attack mot lederna, som blir svullna, ömma och stela. Efterhand förstör inflammationen ledernas brosk och ben; de blir deformerade och det blir svårt att röra sig. Den kroniska inflammationen ger vanligen ledgångsreumatiker en kronisk smärta. Inflammationen kan även drabba hud, ögon och inre organ, men detta sker framför allt i ett senare skede av sjukdomsförloppet. Obehandlad ledgångsreumatism kan medföra stora inskränkningar i dagliga aktiviteter. Modern behandling kan inte bota sjukdomen men erbjuder en betydande dämpning av inflammationen samt ger en förbättrad funktion. För vissa individer leder medicinering till symtomfrihet. Fysisk aktivitet har nyligen visat sig leda till mildare symtom på ledgångsreumatism.

I Sverige har omkring 0,5 – 1 procent av befolkningen ledgångsreumatism, som är den vanligaste inflammatoriska reumatiska ledsjukdomen i Sverige. Sjukdomen drabbar både män och kvinnor i alla åldrar, men det är vanligare att symptomdebuten kommer senare i livet [1]. Sjukdomen är 2 – 3 gånger vanligare hos kvinnor än hos män.

Orsaker

Ledgångsreumatism är ärftligt, men ärftligheten kan inte ensam leda till att sjukdomen blossar upp. Det behövs även andra faktorer för att insjukna [2]. Vilka andra faktorer som orsakar den felaktiga reaktionen är ännu bara delvis fastställt, men pågående forskningsprojekt leder till ökad kunskap. Det finns två olika typer av ledgångsreumatism och de skiljer sig troligen åt när det gäller hur sjukdomen uppkommer, utvecklas och vilka riskfaktorer som är viktiga. Den vanligaste och allvarligaste varianten av ledgångsreumatism, som cirka 70 procent lider av, kännetecknas av att personen får en autoimmun reaktion mot citrullinerade proteiner/peptider som leder till produktion av antikroppar mot dessa. Denna form av ledgångsreumatism kallas ACPA-positiv ledgångsreumatism (Anti-Citrullinated Protein Antibody) och är mer ärftlig än den andra varianten som saknar dessa antikroppar och kallas ACPA-negativ ledgångsreumatism. De som har ACPA-positiv ledgångsreumatism har visat sig ha en ökad risk att drabbas av andra autoimmuna sjukdomar som typ 1-diabetes [3].

Vid sidan av genetiska anlag är rökning en fastställd riskfaktor för ledgångsreumatism [4]. Mycket tyder på att rökning sätter igång en inflammatorisk process i lungorna som i vissa

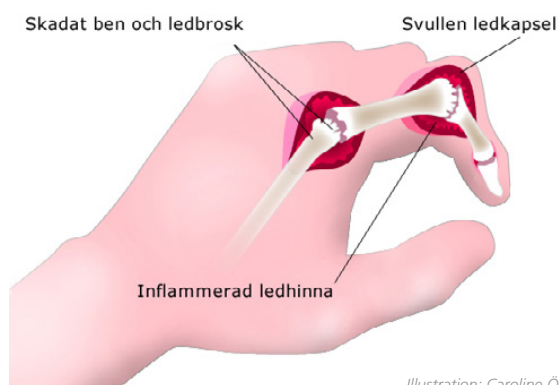


Illustration: Caroline Öfverberg Colliander

fall sprider sig till lederna. Ju längre tids rökning desto större är risken att insjukna i ledgångsreumatism. Dessutom ger rökning i kombination med riskgener en betydligt större risk för ledgångsreumatism än summan av vad rökning och gener var för sig skulle ha gett (gen-miljöinteraktion). En färsk studie visade att snusare inte hade någon ökad risk för ledgångsreumatism [5]. Det tyder på att det inte är nikotinet som är avgörande för rökningens negativa inverkan på risken att drabbas av ledgångsreumatism.

Exponeringar i arbetslivet

Det är främst luftburna yrkesexponeringar som leder till en ökad risk att drabbas av ledgångsreumatism. Exponering för kvartsdamm (kvarts är ett vanligt mineralämne i bergarter som granit och gnejs) har visat sig medföra en liknande risk som rökning [6]. De som både är rökare och exponeras för kvartsdamm har mycket större risk än vad som skulle kunna förväntas av de separata effekterna av varje exponering, det vill säga kvartsdamm och rökning interagerar med varandra [7]. Exponering för kvarts sker vid yrkesaktiviteter som involverar jord och mark och vid hantering av produkter som innehåller kvarts. Exempel är jordbruk, gruv- och stenindustriarbete, stålindustri, glas- och slipvarutillverkning, porslins- och keramikarbete, byggnadsarbete (rivning, murning, betongarbete, gjuteri) och sandblästring. Kvartsexponering tillhör en av de vanligaste exponeringarna i yrkeslivet. Andra riskfaktorer i arbetsmiljön är exponering för mineralolja och organiska lösningsmedel [8–9]. Arbetshälsorapporter från Stockholms län har visat att de som utsätts för luftföroreningar på arbetet, till exempel genom inandning av lösningsmedel och kemikalier, har en dubbelt så stor risk att drabbas av ledgångsreumatism [10]. Det finns studier som pekar på att negativ stress i arbetet i form av lågt beslutsutrymme/kontroll skulle kunna trigga igång ledgångsreumatism [11]. En finsk studie har sett en ökad risk att drabbas av ledgångsreumatism hos kvinnor som haft skiftarbete [12]. Ytterligare studier krävs dock för att bekräfta detta samband.

Några yrkesgrupper som har visat sig ha en ökad risk för ledgångsreumatism i en svensk studie är lantbrukare, gruvarbetare, elektriker, andra byggarbetare samt maskinoperatörer bland män. Bland kvinnor hade i samma studie undersköterskor samt religiösa, juridiska och andra socialvetenskapligt relaterade yrkesarbetare en statistiskt signifikant ökad risk att insjukna i ledgångsreumatism [13]. I en annan svensk studie hade följande yrken en ökad risk för ledgångsreumatism bland män: lackerare, redovisningsekonomer, lagerarbetare och frisörer/kosmetologer [9]. Bland kvinnor hade mentalskötare, telefonoperatörer och lärare i yrkesinriktade ämnen en ökad risk för ledgångsreumatism. Ytterligare riskyrken bland män är transportarbete eller att utsättas för asbest respektive vibrationer och för kvinnor att arbeta på tryckeri [14]. Värt att tänka på är dock att ett tidigt insjuknande i ledgångsreumatism kan tänkas påverka val av yrke och att personer med ledgångsreumatism kan tvingas byta yrke om deras sjukdom hindrar dem i arbetet. Påpekas bör även att ovan beskrivna samband mellan yrke och ledgångsreumatism är deskriptiva till sin karaktär. Det betyder att det inte behöver vara yrket i sig som bidrar till en förhöjd risk, utan det kan vara så att sambanden förklaras av andra faktorer, såsom till exempel rökning med mera.

Livsstilsfaktorer

Även livsstilsfaktorer kan påverka risken att drabbas av ledgångsreumatism. En avhandling vid Karolinska Institutet har nyligen visat att både positiva och negativa livshändelser såsom till exempel bortgång av närstående, skilsmässa, konflikter med anhöriga, flytt eller byte av arbete kan påverka risken för ledgångsreumatism [15]. Kvinnor med fetma hade en förhöjd risk. Däremot sågs en lägre risk för ledgångsreumatism hos de som ofta åt fet fisk. I en studie från Linköping sågs en ökad risk både hos de som exponerades för mögel i hemmet och hos de som hade egen brunn när de föddes [16]. Dessutom hade kvinnor i denna studie en ökad risk att drabbas av ledgångsreumatism efter en tidigare ledskada, vid insulinbehandling, efter lunginflammation

eller sköldkörtelsjukdom eller om de haft äktenskapliga gräl under åren före symtomdebut. I en svensk studie hade kvinnor som födde barn före 23 års ålder en ökad risk att få ACPA-negativ ledgångsreumatism. De ökade riskerna sågs särskilt året efter förlossningen [17].

Geografiska skillnader

Tidigare studier har visat att förekomsten av ledgångsreumatism varierar mellan länder och att ledgångsreumatism är mer vanlig i länder i norra Europa och Nordamerika än i södra Europa [18]. Det har också visat sig att ledgångsreumatism är en mindre vanlig sjukdom i Afrika jämfört med norra Europa och Nordamerika [19]. En undersökning av risken för ledgångsreumatism i USA visade att kvinnor som lever i nordöstra staterna hade en ökad risk att utveckla ledgångsreumatism jämfört med dem i andra delar av USA. Detta geografiska mönster fanns fortfarande kvar även efter justering för hur stor andel som röker i olika områden. Det visade sig även att var man bodde när man var ung spelade större roll för risken att drabbas av ledgångsreumatism än var man bodde i äldre åldrar [20]. Andra regionala miljöexponeringar som luftföroreningar, socioekonomi, arbetsexponeringar, klimat, infektioner, diet, fysisk träning och exponering för ultraviolett ljus skulle också kunna ha bidragit till skillnaderna [21]. En studie av förekomst av ledgångsreumatism i hela Sverige kunde bara se små geografiska variationer [22]. Geografiska skillnader i risken att drabbas av ledgångsreumatism kan ge upphov till testbara hypoteser om riskfaktorer för sjukdomen, som exempelvis luftföroreningar.

Syfte

Syftet med denna rapport är att beskriva den geografiska variationen i risk att utveckla ledgångsreumatism inom Stockholms län med justering för riskfaktorer såsom rökning, utbildningsnivå och RA i familjen uppdelat på olika typer av ledgångsreumatism.

Metod

Den här rapporten baseras på data från studien EIRA. EIRA betyder: "Epidemiologisk undersökning av Reumatoid Artrit" och är en befolkningbaserad fall-kontroll-studie där nyinsjuknade fall rekryterats mellan maj 1996 och oktober 2009. Detta innebär att alla som har fått ledgångsreumatism (fall) samt ett antal kontrollpersoner (kontroller), som väljs från befolkningen, ska spegla hur det ser ut i hela befolkningen. Samtliga fall av ledgångsreumatism diagnostiserades av en reumatolog och diagnosen sattes i nästan alla fall vid patientens första besök hos en specialiserad reumatologisk klinik. De flesta (82 procent) av fallen diagnostiserades med ledgångsreumatism inom ett år efter sina första subjektiva symptom på sjukdomen. Kontroller parades ihop (matchades) med fallen baserat på ålder, kön och län.

I den här rapporten ingår de fall och kontroller som bodde i Stockholms län vid tidpunkten för symtomdebut (deltagandet för fall var 95 procent (1432 personer) och för kontroller 74 procent (2529 personer)). För varje enskilt fall och varje kontroll hämtades information om bostadsort från tidpunkter före inkludering i studien (från 1968 och framåt årligen) från Statistiska Centralbyråns (SCB:s) register över totalbefolkningen som länkades till deltagarna i EIRA. Vid analysen användes de geografiska koordinaterna för den bostadsort EIRA-deltagarna hade det år då symtomen på ledgångsreumatism började (index-år). Den matchade kontrollgruppen erhöll samma index-år som sina respektive fall. Geografisk information om bostadsort 5 år före index-år användes också. Information om rökvanor före RA-debut för fall och under samma tidsperiod för kontroller hämtades från EIRA-enkäten. Information om RA i familjen (förstagrads släkting) samlades in genom SCB:s Flergenerationsregister. Fall och kontroller lämnade ett blodprov som användes för biologiska mätningar där bland annat de två olika typerna av ledgångsreumatism identifierades. Studien godkändes av etikprövningsnämnden i Stockholms län och alla deltagare gav informerat samtycke.

EIRA-studiens utformning finns beskriven utförligare på EIRA-studiens hemsida [23].

Störvariabler (confounders)

I analysen togs hänsyn till utbildningsnivå, rökning och RA i familjen (hos föräldrar, syskon eller barn) som potentiella störvariabler (confounders). Confounders är variabler som både påverkar sjukdomen man studerar (i det här fallet ledgångsreumatism) och dessutom är relaterade till den faktor man försöker studera (i det här fallet geografiska skillnader) och därmed stör det samband man vill studera. Utbildningsnivå användes som ett mått på socioekonomisk status. Utbildning delades upp i grupperna: att ha en högskoleexamen eller inte ha en högskoleexamen. Högre utbildningsnivå har förknippats med en minskad risk att utveckla ledgångsreumatism i tidigare studier baserade på EIRA [24]. Rökning delades upp i kategorier utifrån historik av rökvanor (någonsin rökare och aldrig rökare). Ärftlighet skattas i den här studien genom RA i familjen och justerades för genom att inkludera en variabel i modellerna som antog värdena: RA i familjen eller inte.

Statistisk analys

För att studera geografiska variationer i risken att utveckla ledgångsreumatism, beräknades oddskvoter (beskriver graden av samband mellan variabler i fall-kontroll-studier, se ordlista) med hjälp av generaliserade additiva modeller (GAM:s). Dessa statistiska modeller ger en möjlighet att skapa en kontinuerlig yta av oddskvoter för olika platser som är justerade för potentiella störvariabler. Man behöver alltså inte bestämma sig i förväg för gränser mellan områden. Generaliserade additiva modeller är användbara för att förutsäga risk för sjukdom när platsen är ett substitut (en proxy) för miljö- och/eller sociala faktorer. Punktvisa beräkningar för varje geografisk koordinat gjordes för att fastställa områden med ökade

eller minskade oddskvoter och kartor ritades samtidigt i programmet för att beskriva den geografiska fördelningen av oddskvoterna [25]. Fall och kontroller som saknade uppgifter om de variabler som användes i respektive modell exkluderades från den specifika analysen. Ett test om bostadsort var statistiskt signifikant associerat med risken för att drabbas av ledgångsreumatism gjordes genom att jämföra en generaliserad additiv modell med utjämningsfunktion och störvariabler med en modell med samma störvariabler men utan utjämningsfunktionen för bostadsort. Ytterligare upplysningar angående hur analyserna med generaliserade additiva modeller går till samt utförligare presentation av resultatet kan hittas i en vetenskaplig publikation av Källberg och medförfattare [26].

Konturlinjer har ritats ut på en karta över Stockholms län för att markera regioner som förknippas med statistiskt signifikant ökade eller minskade oddskvoter som mått på risk för ledgångsreumatism. Vid beräkningar av oddskvoter för olika geografiska koordinater i Stockholms län användes oddset för sjukdomen i hela Stockholms län som referens. Dessutom gjordes en analys baserad på bostadsort 5 år före index-år för att avgöra om mönstret avseende risken att utveckla ledgångsreumatism såg annorlunda ut. Separata analyser gjordes även uppdelat på de två undergrupperna ACPA-positiv och ACPA-negativ ledgångsreumatism jämfört med alla kontroller. Justering för ålder och kön gjordes i alla modeller och för potentiell confounding från utbildningsnivå, rökning och RA i familjen för all ledgångsreumatism respektive de två undergrupperna av ledgångsreumatism (tabell 1).

Resultat

De geografiska analyserna innehöll geografiskt kodad information för 1432 fall och 2529 kontroller från Stockholms län. Det var något vanligare bland kontrollerna att aldrig ha rökt, att inte ha RA i familjen respektive att ha en högskoleexamen, se tabell 1. Medelåldern bland både fallen och kontrollerna var 51 år.

Analys baserad på alla fall av ledgångsreumatism

Det finns betydande geografiska skillnader i risken för ledgångsreumatism (Figur 1A). De områden som varken har en ökad eller minskad risk markeras med grönt på kartan. De högsta oddskvoterna med ungefär 25–50 procent förhöjd risk observerades i västra Stockholms län, rött område avgränsat med den streckade linjen i figur 1. Påpekas bör dock att det bor färre personer i västra delarna eftersom den delen består av mycket vatten och det ser därmed värre ut än vad det är när man tittar på kartan. Signifikant minskade oddskvoter med ungefär 20–30 procent lägre risk observerades i centrala delarna av Stockholms län och i norra delarna av Stockholms län, blått område markerat med streckade linjer. Analyser baserade på geografiska data 5 år innan insjuknande i ledgångsreumatism visade samma mönster.

De geografiska skillnaderna ökade efter justering för potentiell confounding från utbildningsnivå, RA i familjen respektive rökning. I den justerade fulla modellen (inklusive utbildning, rökning och RA i familjen), hade fortfarande den västra regionen betydligt ökade oddskvoter och centrala delarna av Stockholms län samt norra delen hade fortfarande lägre odds att insjukna i ledgångsreumatism (Figur 1B).

Stratifierad (uppdelad) analys avseende risk för de två undergrupperna av ledgångsreumatism

Den stratifierade analysen för de två undergrupperna ACPA-positiv och ACPA-negativ ledgångsreumatism resulterade i kartor som liknade de som baseras på alla fall av ledgångsreumatism rörande områden förknippade med ökad eller minskad risk för ledgångsreumatism (figur visas därför inte här, men finns i referens 26). Den geografiska variationen förblev statistiskt signifikant efter justering för potentiella störvariabler: rökning, utbildningsnivå och RA i familjen.

Tabell 1. Bakgrundsvariabler för fall med ledgångsreumatism (RA) och kontroller i Stockholms län.

	Fall 1432 personer		Kontroller 2529 personer		Signifikant skillnad
	Antal	Procent	Antal	Procent	
Aldrig rökare	408	29,7†	903	39,9†	JA
Kvinnor	1036	72,3	1802	71,3	NEJ
RA i familjen	174	12,5‡	105	4,6‡	JA
Högskoleexamen	462	33,5§	1058	45,5§	JA

† Uppgift om rökning saknas för 57 fall och 265 kontroller.

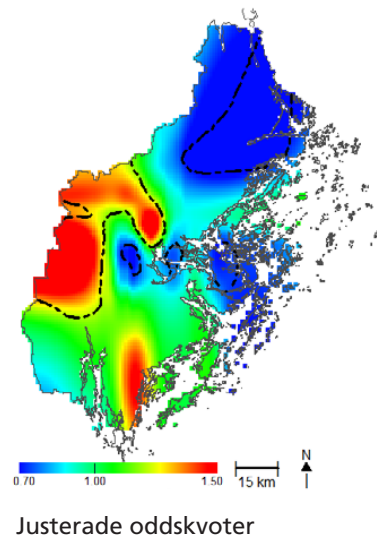
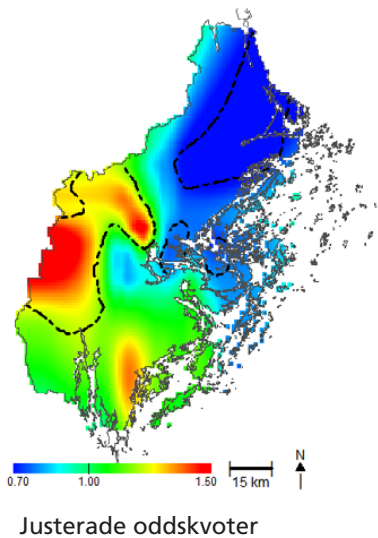
‡ Brist på information om RA i familjen hos 43 fall och 256 kontroller.

§ Brist på information om högskoleexamen för 108 fall och 204 kontroller.

Figur 1 A och B.

A. All ledgångsreumatism, med justering för ålder och kön

B. All ledgångsreumatism, med justering för ålder, kön, rökning, utbildningsnivå och RA i familjen



Karta över Stockholms län avseende geografisk fördelning av oddskvoter för (A) all ledgångsreumatism justerat för ålder och kön samt (B) all ledgångsreumatism justerat för ålder, kön, rökning, RA i familjen och utbildningsnivå. Prickade linjer indikerar områden med statistiskt signifikant ökade respektive minskade risker.

Diskussion

Den här rapporten beskriver geografiska skillnader i risken att utveckla ledgångsreumatism i Stockholms län genom oddskvoter beräknade med hjälp av generaliserade additiva modeller. Områden med ökad risk för ledgångsreumatism sågs i de nordvästra och västra delarna av länet och områden med minskad risk för ledgångsreumatism i centrala delarna av Stockholms län och den nordöstra delen av länet. Tidigare studier i USA som använt en liknande metod har föreslagit att en potentiell förklaring till geografiska variationer i risk för att drabbas av ledgångsreumatism kan vara lägre nivåer av vitamin D på grund av brist på solljus i nordligare regioner, vilket kan påverka immunsystemets funktion [18]. Detta resonemang kan förmodligen inte tillämpas i den här studien på grund av det jämförelsevis mindre området Stockholms län där alla har lika mycket brist på solljus. Eftersom

Stockholms län är ett litet område gavs en möjlighet att upptäcka områden som är förknippade med lokala exponeringar eller lokala egenskaper. GAM:s ger dock tyvärr lite osäkrare resultat i yttre kanterna av det geografiska området som studeras. En uppenbar källa till confounding i en stad är luftföroreningar. I en färsk studie, också begränsad till Stockholms län, fanns inget samband mellan luftföroreningar och risk att utveckla ledgångsreumatism [27]. Dock kunde bara luftföroreningar vid bostaden användas för att skatta personernas exponering i denna studie. En studie av sjuksköterskor i USA visade en ökad risk för ledgångsreumatism hos de som bodde inom 50 meter från en hårt trafikerad väg [28]. Tidigare studier av insjuknande i ledgångsreumatism i Sverige har visat att mer tätbefolkade områden har lägre risker för ledgångsreumatism, som dock delvis beror på skillnader i åldersfördelning i olika områden [29].

Justering för socioekonomisk status gjordes i den här rapporten genom att använda utbildningsnivå. Detta är ett grovt mått på socioekonomisk status som inte skiljer mellan potentiell confounding från olika yrkesmässiga exponeringar hos personer med lägre utbildningsnivåer. Kartor över vilka geografiska områden som har ökade oddskvoter för ledgångsreumatism i den här rapporten stämmer delvis med kartor över områden med låg inkomstnivå i Stockholms län. Justering för utbildningsnivå liksom rökning, kön och ålder ändrade bara oddskvoterna marginellt för områden i nordvästra och södra Stockholms län, men dämpade resultaten i centrala delarna av Stockholms län. Rökning är associerad med både ledgångsreumatism och lägre socioekonomisk status [2, 4]. Justering för rökning ändrade inte riskområdesmönstret jämfört med analys utan justering för rökning, vilket indikerar att rökning inte är en störvariabel i den här studien. Justering för potentiell störning (confounding) i analysen från RA i familjen användes som ett sätt att justera bort ärftlighet för ledgångsreumatism. Justering för RA i familjen ändrade inte det geografiska riskmönstret trots det starka sambandet mellan att ha en familjehistoria av RA och att drabbas av ledgångsreumatism, vilket kan tyda på att det inte finns några genetiska faktorer som kan förklara de geografiska skillnaderna (tabell 1).

I analyserna användes binära variabler, det vill säga variabler som bara antar två värden (till exempel rökning klassificerades i kategorierna aldrig eller någon gång rökare). Tyvärr var inte urvalsstorleken tillräckligt stor för att omfatta ytterligare kategorier av rökning i analysen. Detta innebär att eventuell kvarvarande störning från rökning i analyserna inte kan uteslutas, men det är osannolikt att kvarvarande störning från rökning eller utbildningsnivå skulle ändra den geografiska riskbilden avsevärt och det finns inte några större skillnader mellan kartorna över risken för ledgångsreumatism med eller utan justering för störvariabler (figur 1). När det gäller undergrupper av ledgångsreumatism och geografisk variation så liknade mönstret i kartan för de olika undergrupperna mönstret i analysen av alla RA-fall.

För att undersöka demografiska förändringar över tiden har också bostadsort 5 år innan symptom för insjuknandet använts. Den geografiska riskbilden 5 år innan symptomdebut liknade den vid tidpunkten då symtomen inträffade, vilket indikerar att det inte finns några skillnader över tiden. Bostadsorten var densamma för de flesta av fallen och kontrollerna vid tidpunkten för symptominsjuknandet (index-år för kontroller) och tidpunkten 5 år tidigare. Detta indikerar att det inte finns någon större förändring i bostadsort för fall och kontroller under en 5-årsperiod. Men det går inte att utesluta att det finns andra faktorer som inte justerats för som har en lång latensperiod (tar lång tid att utveckla) och som samtidigt har samband med bostadsort och orsakar ledgångsreumatism. I en studie från USA kunde man se att det spelade störst roll var man bodde när man var ung och det är möjligt att detta gäller även för befolkningen i Stockholms län [20].

En potentiell felkälla är geografiska skillnader i antalet remisser till reumatologkliniker från vårdcentraler. Detta problem bör inte vara ett stort problem på grund av Sveriges etablerade kliniker för tidig artrit, som syftar till att fånga individer med reumatiska sjukdomar och påbörja behandling tidigt. Trots det höga deltagandet i studien, så är skillnaden mellan deltagandet hos fall och kontroller en potentiell felkälla. Om majoriteten av de kontroller som inte deltog kommer från samma bostadsort så kan det geografiska mönstret påverkas. Detta är en begränsning i undersökningen som skulle kunna förklara en del av resultaten. Efter justering för utbildningsnivå, ökade oddskvoterna något. Det är möjligt att den resterande geografiska variationen beror på ytterligare miljömässiga eller sociala faktorer, såsom stress, arbetsrelaterade exponeringar eller hormonella faktorer som påverkar immunsystemet [24, 30].

Slutsatser

En geografisk variation i risken att utveckla ledgångsreumatism observerades inom Stockholms län, även efter justering för potentiell påverkan från tidigare kända riskfaktorer såsom utbildningsnivå, rökning och RA i familjen. Resultaten tyder på att det finns ytterligare hittills okända riskfaktorer som är kopplade till bostadsort och att ytterligare explorativa undersökningar skulle behöva göras. Fortfarande pågår EIRA-studien för att utforska vilka faktorer som ökar eller minskar risken för att insjukna i ledgångsreumatism, så i framtiden kommer vi att kunna veta ännu mer.

Referenser

1. www.reumatikerforbundet.org. Reumatikerförbundets hemsida.
2. Oliver JE, Silman AJ. Risk factors for the development of rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 2006;35:169–74.
3. Liao KP, Gunnarsson M, Källberg H, Ding B, Plenge RM, Padyukov L, Karlson EW, Klareskog L, Askling J, Alfredsson L. Specific association of type 1 diabetes mellitus with anti-cyclic citrullinated peptide-positive rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2009;60(3):653-60.
4. Källberg H, Ding B, Padyukov L, Bengtsson C, Rönnelid J, Klareskog L, Alfredsson L; EIRA study group. Smoking is a major preventable risk factor for rheumatoid arthritis: estimations of risks after various exposures to cigarette smoke. *Ann Rheum Dis* 2011;70:508–11.
5. Jiang X, Alfredsson L, Klareskog L, Bengtsson C. Smokeless tobacco (moist snuff) use and the risk of developing rheumatoid arthritis: results from a case-control study. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2014;66(10):1582-6.
6. Stolt P, Källberg H, Lundberg I, Sjögren B, Klareskog L, Alfredsson L; EIRA study group. Silica exposure is associated with increased risk of developing rheumatoid arthritis: results from the Swedish EIRA study. *Ann Rheum Dis* 2005;64(4):582-6.
7. Stolt P, Yahya A, Bengtsson C, Källberg H, Rönnelid J, Lundberg I, Klareskog L, Alfredsson L; EIRA Study Group. Silica exposure among male current smokers is associated with a high risk of developing ACPA-positive rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69(6):1072-6.
8. Sverdrup B, Källberg H, Bengtsson C, Lundberg I, Padyukov L, Alfredsson L, Klareskog L; Epidemiological Investigation of Rheumatoid Arthritis Study Group. Association between occupational exposure to mineral oil and rheumatoid arthritis: results from the Swedish EIRA case-control study. *Arthritis Res Ther* 2005;7(6):R1296-303.
9. Lundberg I, Alfredsson L, Plato N, Sverdrup B, Klareskog L, Kleinau S. Occupation, occupational exposure to chemicals and rheumatological disease. A register based cohort study. *Scand J Rheumatol* 1994;23(6):305-10.
10. Arbets- och miljömedicin. Arbetshälsorapport 2007. Stockholms läns landsting 2007.
11. Bengtsson C, Theorell T, Klareskog L, Alfredsson L. Psychosocial stress at work and the risk of developing rheumatoid arthritis: results from the Swedish EIRA study. *Psychother Psychosom* 2009;78(3):193-4.
12. Puttonen S, Oksanen T, Vahtera J, Pentti J, Virtanen M, Salo P, Kivimäki M. Is shift work a risk factor for rheumatoid arthritis? The Finnish Public Sector study. *Ann Rheum Dis* 2010; 69(4):779-80.

13. Li X, Sundquist J, Sundquist K. Socioeconomic and occupational risk factors for rheumatoid arthritis: a nationwide study based on hospitalizations in Sweden. *J Rheumatol* 2008;35:986–91.
14. Reckner Olsson A, Skogh T, Axelson O, Wingren G. Occupations and exposures in the work environment as determinants for rheumatoid arthritis. *Occup Environ Med* 2004;61:233-8.
15. Wesley A. Lifestyle Matters – Epidemiological studies of oily fish, BMI, life events, physical workload and risk of rheumatoid arthritis. Akademisk avhandling vid Karolinska Institutet 2013.
16. Reckner Olsson A, Skogh T, Wingren G. Comorbidity and lifestyle, reproductive factors, and environmental exposures associated with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2001;60(10):934-9.
17. Orellana C, Wedrén S, Källberg H, Holmqvist M, Karlson EW, Alfredsson L, Bengtsson C; EIRA Study Group. Parity and the risk of developing rheumatoid arthritis: results from the Swedish Epidemiological Investigation of Rheumatoid Arthritis study. *Ann Rheum Dis* 2014;73(4):752-5.
18. Alamanos Y, Voulgari PV, Drosos AA. Incidence and prevalence of rheumatoid arthritis, based on the 1987 American College of Rheumatology criteria: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum* 2006;36:182–8.
19. Anaya JM, Correa PA, Mantilla RD, Jimenez F, Kuffner T, McNicholl JM. Rheumatoid arthritis in African Colombians from Quibdo. *Semin Arthritis Rheum* 2001;31:191–8.
20. Vieira VM, Hart JE, Webster TF, Weinberg J, Puett R, Laden F, Costenbader KH, Karlson EW. Association between residences in U.S. northern latitudes and rheumatoid arthritis: a spatial analysis of the Nurses’ Health Study. *Environ Health Perspect* 2010;118:957–61.
21. Costenbader KH, Chang SC, Laden F, Puett R, Karlson EW. Geographic variation in rheumatoid arthritis incidence among women in the United States. *Arch Intern Med* 2008;168(15):1664-70.
22. Neovius M, Simard JF, Askling J; ARTIS study group. Nationwide prevalence of rheumatoid arthritis and penetration of disease-modifying drugs in Sweden. *Ann Rheum Dis* 2011;70(4):624-9.
23. Eirastudiens hemsida. Available from: www.eirasweden.se.
24. Bengtsson C, Nordmark B, Klareskog L, Lundberg I, Alfredsson L; EIRA Study Group. Socioeconomic status and the risk of developing rheumatoid arthritis: results from the Swedish EIRA study. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1588–94.
25. Disease mapping using generalized additive models. Available from: www.cireeh.org/pmwiki.php/Main/Gam-mapWorkshop.
26. Källberg H, Vieira V, Holmqvist M, Hart JE, Costenbader KH, Bengtsson C, Klareskog L, Karlson EW, Alfredsson L. Regional differences regarding risk of

developing rheumatoid arthritis in Stockholm County, Sweden: results from the Swedish Epidemiological Investigation of Rheumatoid Arthritis (EIRA) study. *Scand J Rheumatol* 2013;42(5):337-43.

27. Hart JE, Kallberg H, Laden F, Bellander T, Costenbader KH, Holmqvist M, Klareskog L, Alfredsson L, Karlson EW. Ambient air pollution exposures and risk of rheumatoid arthritis: results from the Swedish EIRA case-control study. *Ann Rheum Dis* 2013;72(6):888-94.
28. Hart JE, Laden F, Puett RC, Costenbader KH, Karlson EW. Exposure to traffic pollution and increased risk of rheumatoid arthritis. *Environ Health Perspect* 2009;117(7):1065-9.
29. Eriksson JK, Neovius M, Ernestam S, Lindblad S, Simard JF, Askling J. Incidence of rheumatoid arthritis in Sweden: a nationwide population-based assessment of incidence, its determinants, and treatment penetration. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013;65(6):870-8.
30. Pedersen M, Jacobsen S, Klarlund M, Pedersen BV, Wiik A, Wohlfahrt J, Frisch M. Environmental risk factors differ between rheumatoid arthritis with and without auto-antibodies against cyclic citrullinated peptides. *Arthritis Res Ther* 2006;8:R133.

Ordlista

<i>ACPA</i>	Förkortning för typ av ledgångsreumatism. ACPA-positiv ledgångsreumatism innebär att personen får en autoimmun reaktion mot citrullinerade proteiner/peptider som leder till produktion av antikroppar mot dessa, Anti-Citrullinated Protein Antibody. Den andra varianten av ledgångsreumatism saknar dessa antikroppar och kallas ACPA-negativ ledgångsreumatism.
<i>Confounder</i>	Störvariabel som behöver kontrolleras för i en statistisk modell för att kunna renodla effekten av den förklaringsvariabel som studeras.
<i>EIRA</i>	Epidemiologisk undersökning av riskfaktorer för Reumatoid Artrit (se mer information i faktarutan).
<i>GAM</i>	Generaliserade additiva modeller. En statistisk metod som tillåter införande av en utjämningsfunktion för geografisk plats som en variabel i en logistisk modell samt justering för potentiella störvariabler.
<i>Oddsquot</i>	OR (odds ratio) är ett mått som används för att beskriva graden av samband mellan variabler. Ett tal större än 1 anger en ökad risk och ett tal mindre än 1 en minskad risk jämfört med en referensgrupp, som har värdet 1. Oddskvoten är statistiskt signifikant (har sannolikt inte uppstått av slumpen) om konfidensintervallet (som mäter graden av osäkerhet) inte omfattar siffran 1.

Bilaga 1: Faktabakgrund

EIRA

EIRA är en studie om orsakerna till ledgångsreumatism. Förkortningen EIRA står för Epidemiologisk undersökning av riskfaktorer för Reumatoid Artrit (eller på engelska Epidemiologic Investigation of risk factors for Rheumatoid Arthritis).

Forskningsprojektet EIRA syftar till att förstå betydelsen av livsstils- och miljöfaktorer vid uppkomsten av folksjukdomen reumatoid artrit (RA), också kallad ledgångsreumatism. Genom att jämföra livsstils- och miljöfaktorer hos personer som har ledgångsreumatism med personer som inte har ledgångsreumatism kan vi lära oss vilka faktorer som ökar respektive minskar risken att insjukna. I framtiden kan den kunskap som framkommit från EIRA-studien hjälpa till att förebygga ledgångsreumatism i befolkningen, kanske i synnerhet hos familjer där sjukdomsrisken är hög. Förhoppningen är att kunskaperna också ska leda till förbättrad behandling mot sjukdomen.

De viktigaste fynden hittills:

- Rökning är den enskilt viktigaste riskfaktorn för ledgångsreumatism. Rökning under lång tid ger störst risk. Om man slutar röka inom 10 år efter rökdebut tycks risken fortfarande vara liten, men även för de som slutar röka efter lång tid minskar risken att insjukna i ledgångsreumatism.
- Rökare svarar sämre på läkemedel än de som aldrig rökt eller som slutat röka.
- Vaccinationer tycks inte ge någon ökad risk för ledgångsreumatism, och inte heller enskilda infektioner ökar risken för ledgångsreumatism.
- Ett regelbundet intag av fet fisk, minst en portion per vecka, kan minska risken att utveckla ledgångsreumatism.
- Alkohol i måttliga mängder kan minska risken för att drabbas av ledgångsreumatism.

