

## **Lantbrukarnas sjukdomar i rörelseapparaten** *Ett resultat av miljöbetingad kronisk inflammation?*

### **BAKGRUND**

Lantbrukare i Sverige och andra industrialiserade länder har låg sjuklighet och låg mortalitet. Risken för vanliga folksjukdomar som cancer och arteriosklerotisk hjärtsjukdom är lägre än i normalbefolkningen. Endast sjukdomar i rörelseapparaten tycks förekomma oftare hos bönder än hos andra yrkesarbetande (1).

Orsaken till lantbrukares ökade risk för sjukdomar i rörelseapparaten är inte klarlagd. Risken för sjukdom i skelett, leder och muskler har traditionellt relaterats till fysisk belastning, men nyare forskning har visat att besvär från rygg och leder med all sannolikhet också, eller kanske i huvudsak, har andra orsaker. Höftledsartros förekommer oftare hos bönder än hos andra, men risken att insjukna har snarare samband med djurkontakter än med fysisk belastning (2). I sin doktorsavhandling har Sara Holmberg visat att det finns en samvariation mellan ryggbesvär och besvär från luftvägar och mag-tarmkanal (3). Denna upptäckt ger nya perspektiv på lantbrukarnas sjukdomar i rörelseapparaten och väcker frågan om dessa i själva verket är resultatet av en kronisk systemisk inflammation. En sådan kan initieras och underhållas både av inre och yttre faktorer, t ex inflammationsframkallande agens i arbetsmiljön. Det är sedan länge känt att lantbrukare i högre grad än andra är exponerade för djurrelaterade smittämnen (4) som kan orsaka inflammatoriska processer i lederna. Det står också klart att många lantbrukare i sin arbetsmiljö exponeras för inflammationsframkallande bioaerosoler, dvs luftföroreningar som innehåller såväl olika typer av mikroorganismer som annat organiskt material av varierande karaktär. I vissa arbetsmoment kan exponeringen för bioaerosoler bli mycket hög, t ex vid spannmålshantering, arbete med slaktsvin, hantering av foderprodukter, arbete med höns o s v. Särskilt höga exponeringar under längre tid kan förväntas för t ex personer som arbetar i slaktsvinstallar, andra djurstallar eller i spannmålsmagasin. Knappast några andra yrkesgrupper är i så stor omfattning som lantbrukare exponerade för miljöer där biologiskt aktiva substanser förekommer.

Mot denna bakgrund har vi i detta projekt försökt identifiera nya biomarkörer för kronisk inflammation hos lantbrukare med olika hälsobesvär. Särskilt har vi undersökt om lantbrukare med besvär enbart från rörelseapparaten uppvisar förändringar i inflammationsmarkörer som inte uppträder hos lantbrukare med luftvägsbesvär. Om sådana markörer kan påvisas har vi funnit verktyg som på sikt kan ge ny information om vilka exponeringar som innebär risk för kronisk inflammation och sjukdomar i rörelseapparaten (5). Vi har också undersökt om lantbrukare har högre halter D-vitamin än andra, en hypotes som motiveras av lantbrukares kraftiga exponering för solljus och som – om den kan bekräftas – skulle kunna förklara den minskade risken för hjärt-kärlsjukdom.

### **MATERIAL OCH METODER**

**Undersökningsobjekt.** De undersökta lantbrukarna ingår i den studiekohort som etablerats i det s.k. FAJ-projektet, vilket startades 1989 i avsikt att kunna studera lantbrukares hälsotillstånd i relation till deras arbetsmiljöförhållanden och livsstil. Genom anslag från bl a Stiftelsen Lantbruksforskning har i FAJ-projektet fler än 1500 yrkesverksamma lantbrukare och kontroller från landsbygden kunnat undersökas och jämföras med avseende på hälsotillstånd, arbetsmiljöförhållanden, fysisk, psykisk och social funktionsförmåga, upplevd stress i arbetet, socialt nätverk mm. FAJ-materialet är en unik källa för fortsatt forskning kring lantbrukarnas sjukdomar och blir alltmer värdefullt efterhand som tiden går och sjukdomsutfallet blir allt påtagligare. Av särskilt intresse är att blodprover tagits från de undersökta

lantbrukarna och deras kontroller, vilket skapar förutsättningar att belysa den biologiska bakgrunden till lantbrukarnas sjuklighetsmönster och förklara sambanden mellan sjukdomsutfallet och miljöförhållandena. I det nu aktuella projektet har vi valt att ur FAJ-kohorten analysera blodprover från lantbrukare med hög exponering för bioaerosoler, dvs lantbrukare med 250 eller fler slaktsvin (produktion/år), lantbrukare som håller 20 suggor eller fler, och lantbrukare som håller 40 mjölkkor eller fler. Samtliga undersökta hade hälsobesvär från rörelseapparaten och/eller luftvägarna. Fyra undergrupper studerades: (1) lantbrukare med besvär bara från rörelseapparaten (n=5), (2) lantbrukare med arbetsrelaterade luftvägsbesvär (n=9), (3) lantbrukare med besvär från rörelseapparaten och bronkit (n=8), och (4) lantbrukare med besvär från rörelseapparaten och luftvägarna och bronkit (n=17). Samtidigt analyserades motsvarande åldersmatchade kontroller. Blodproverna togs 2002-2003 och har förvarats djupfrysta (som plasma) vid -70 C fram till analys.

**Separation av proteiner och analys av proteinmönster.** Plasmaproverna tinades och behandlades med ett albuminbortskaffande kit varefter de avsaltades, frystorkades och löstes upp i ureabuffertlösning. Provernas hela proteininnehåll (proteomet) analyserades därefter med tvådimensionell gelelektrofores (2DE), en kraftfull metod som inbringar en stor mängd data från en liten mängd biologiskt material. 2DE gör det möjligt att studera skillnader i uttryck hos ett stort antal proteiner samtidigt, exempelvis då man jämför plasmaprover från olika grupper (t ex lantbrukare och kontrollpersoner). Separationen av proteiner och analysen av proteinmönster utfördes på sätt som beskrivits i detalj tidigare [6]. Sammanfattningsvis applicerades i första dimensionen 50 µg prov i 18 cm immobilinnehållande gelremisor (isoelektrisk fokusering, pI 4-7) varefter proteinerna fördes över till SDS-polyakrylamidgeler (11-18%, 25x18x0,5cm) och separerades efter storlek. Separerade proteiner detekterades med silverfärgning eller fluorescensinfärgning (Sypro Ruby). Fluorescensinfärgning är kompatibel med masspektrometri och används vid identifiering av proteiner. Resultaten lästes sedan in via en CCD-kamera (1340x1040 pixels, 16-bit) i ett system som kan hantera såväl synliga som fluorescerande proteiner (Fluor-S MultiImager, Bio-Rad). 2DE -proteinmönstren utvärderades därefter med hjälp av en speciell mjukvara (PD Quest, Bio-Rad). Principen för denna mönsteranalys bygger på att positionen av vissa proteiner, som är gemensamma för alla prover, definieras i proteinmönstren och mjukvaran kan sedan användas för att peka ut kvantitativa och kvalitativa skillnader i proteininnehåll mellan olika prover. Kvantitativa data bearbetades i SPSS och en icke-parametrisk test (Mann-Whitney) användes för att peka ut vilka proteiner som i fråga om mängd skiljde sig signifikant ( $p < 0,1$ ) mellan de olika grupperna. För att identifiera proteiner vilkas halter i blodet var annorlunda hos lantbrukare jämfört med kontroller användes nano-vätskekromatografi kopplad till tandem masspektrometri (nLC-MS/MS) [7].

**Analys av vitamin D.** Plasmaproverna tinades och vitamin D-innehållet analyserades med högupplösande vätskekromatografi ([http://www.lio.se/upload/70688/vitamin\\_D\\_090422.pdf](http://www.lio.se/upload/70688/vitamin_D_090422.pdf)). En icke-parametrisk test (Mann-Whitney) användes för att utröna i vad mån halterna av vitamin D skiljde sig signifikant mellan lantbrukare och kontroller och mellan prover tagna vid olika tider på året.

## RESULTAT

**Plasmaproteinmönster hos lantbrukare och kontroller.** Figur 1 visar 2DE-mönstret av plasmaproteiner (plasmaproteomet) hos en lantbrukare. Mönstret är typiskt för human plasma och återfanns hos alla undersökta personer. 220 proteinfläckar kunde detekteras i alla prover. Kvantitativa data från dessa fläckar analyserades i SPSS (Mann Whitney) varvid signifikanta

skillnader mellan lantbrukare och kontroller noterades för totalt 54 proteiner; av dessa identifierades 33 med masspektrometri. Tabell 1 visar de 33 identifierade proteiner vilkas halter i blodet var annorlunda hos lantbrukare jämfört med kontroller. Halterna var antingen signifikant högre eller signifikant lägre än hos motsvarande kontroller (se Tabell 1).

Hos lantbrukare med enbart besvär från rörelseapparaten identifierades åtta proteiner av särskilt intresse (leucinrikt alfa2-glykoprotein, antitrombin III, vitamin D-bindande protein, en isoform av vardera kininogen, komplementfaktor B och serotransferrin samt två isoformer av alfa1-antitrypsin): halterna av dessa var signifikant högre eller lägre än hos motsvarande kontroller samtidigt som halterna hos lantbrukare med besvär både i rörelseapparaten och luftvägarna inte skiljde sig från dem hos kontrollerna (Tabell 1).

**Vitamin D-halter hos lantbrukare och kontroller.** Figur 2 visar halten av 25-hydroxy-vitamin D3 i plasma från lantbrukare och kontroller. Med tanke på att nivån av vitamin D i plasma varierar med årstiden har provtagningsdatum angivits; proverna togs således i november och februari både från lantbrukarna och kontrollerna. Som framgår av Tabell 2 var halterna i februariproverna lägre än i novemberproverna, vilket är ett förväntat resultat med tanke på årstidsvariationen. Någon statistiskt säkerställd skillnad mellan lantbrukare och kontroller sågs dock icke, varken i novemberproverna, februariproverna eller sammanslaget.

## DISKUSSION

Resultaten från denna undersökning indikerar att lantbrukare med hälsobesvär i många fall har systemisk inflammation i kroppen som kan spåras i blodprover. Totalt identifierades 33 plasmaproteiner vilkas halter i blodet var annorlunda hos lantbrukarna jämfört med kontrollerna; många av dessa proteiner är sedan tidigare kända för att ta del i inflammatoriska processer (Tabell 1). Andra är däremot mindre kända i inflammations-sammanhang, även om t ex lågt apolipoprotein AI misstänks ha betydelse för aterosklerosutveckling. I vår undersökning sågs förhöjda halter av apolipoprotein AI i samtliga undergrupper av lantbrukare, vilket är intressant med tanke på den lägre risken för aterosklerotisk hjärtkärlsjukdom. Orsaken till den förhöjda apoAI-nivån är dock oklar. Transgena möss med förhöjt apoAI är resistent mot endotoxin (8) och apoAI-innehållande lipoprotein (HDL, gott kolesterol) neutraliserar proinflammatoriska effekter av endotoxin hos människa (9). Uppreglering av apoAI kan således vara en skyddsmekanism mot endotoxin. Det är därför inte uteslutet att den förhöjda apoAI-nivån beror på kraftig exponering för endotoxininnehållande bioaerosoler hos de undersökta lantbrukarna. Den högre nivån av alfa1-B-glykoprotein hos lantbrukare med arbetsrelaterade luftvägsbesvär är likaledes svårtolkad, eftersom föga är känt om funktionen hos detta protein. Nivåerna i plasma har tidigare visats nedreglerade hos patienter med reumatoid artrit (RA) (10) och uppreglerade hos patienter med cancer (11), vilket visar att uttrycket av detta protein i plasma kan påverkas vid patologiska tillstånd. Samma förhållande gäller zink-alfa2-glykoprotein (11). För övrigt kan noteras att zink-alfa2-glykoprotein i plasma nedreglerades hos friska försökspersoner efter intag av långkedjiga omega 3-fettsyror som aktiverar antiinflammatoriska mekanismer (12). Fyndet att lantbrukare med arbetsrelaterade luftvägsbesvär uppvisade högre halter av en isoform av zink-alfa2-glykoprotein men samtidigt lägre halter av en annan väcker vidare frågor om hur de olika isoformerna relaterar till varandra.

Hos lantbrukare med enbart besvär från rörelseapparaten identifierades åtta potentiella biomarkörer för sjukdomsprocess i rörelseorganen: leucinrikt alfa2-glykoprotein, antitrombin III, vitamin D-bindande protein, en isoform av vardera kininogen, komplementfaktor B och serotransferrin samt två isoformer av alfa1-antitrypsin. Halterna av dessa var antingen högre

eller lägre än hos motsvarande kontroller samtidigt som halterna hos lantbrukare med besvär både i rörelseapparaten och luftvägarna inte skiljde sig från dem hos kontrollerna. Det finns därför anledning att diskutera vart och ett av dessa fynd och försöka relatera till resultat som publicerats av andra.

Högre halt av leucinrikt alfa2-glykoprotein (LRG). LRG har hög sekvenshomologi (33%) med en fosfolipas A2-hämmare av beta-typ (13) och skulle därför kunna tänkas modulera inflammation och smärta genom att hämma fosfolipas A2. I en nyligen publicerad artikel (14) visade dock LRG ingen fosfolipas A2-hämmande effekt. Eftersom fosfolipas A2 är en stor familj av enzymer är ytterligare studier nödvändiga för att klarlägga om LRG kan hämma någon eller några av de olika fosfolipas A2-former som ännu inte studerats.

En intressant observation är att LRG binder till cytokrom C (15,16). Nyare undersökningar har visat att cytokrom C kan inducera ledinflammation på försöksdjur och att neutrofila granulocyter är involverade i ledinflammationen (16). Man har vidare funnit att RA-patienter har lägre halter av cytokrom C i serum än friska samtidigt som halterna i ledvätska är signifikant lägre än i serum (16). Sannolikt återspeglar ledvätskan konsumtion av cytokrom C i ledvävnaden, men det är oklart hur detta går till. En möjlighet är att LRG (som bildas av neurofila granulocyter (17)) binder cytokrom C och därigenom fungerar som en inflammationsmodulator.

Högre halt av antitrombin III. Det är väl känt att trombin är proinflammatoriskt och kan inducera artrit på försöksdjur samtidigt som ledvätskan hos RA-patienter har högre halter trombin än normalt (18, 19). Uppreglering av antitrombin III borde därför verka antiinflammatoriskt och motverka artrit. En förhöjd halt antitrombin III behöver dock inte motsvaras av en ökning i trombinhämmande effekt. Vid RA innehåller ledvätskan förhöjda halter antitrombin III, men dess förmåga att hämma trombin är nedsatt (20), möjligen som ett resultat av citrullinering (21). Plasma hos RA-patienter innehåller höga halter citrullinerat antitrombin III, vilket sannolikt innebär att dess förmåga att hämma trombin är nedsatt.

Högre halt av en isoform av komplementfaktor B. Komplementfaktor B är essentiell för komplementaktivering via den alternativa vägen och spelar därmed en viktig roll vid en rad inflammatoriska reaktioner. Ett exempel är antikollagen-inducerad artrit på möss - en djurexperimentell modell för RA - där komplementaktivering via den alternativa vägen är absolut nödvändig för att åstadkomma inflammation och leddestruktion (22). Flera av de proinflammatoriska cytokinerna som anses viktiga vid ledinflammation hos människa har visats kunna öka bildningen av komplementfaktor B, t ex IL13 (23) och IL17 (24). Av särskilt intresse är observationen att komplementaktivering via den alternativa vägen sker vid muskelbelastning med åtföljande muskelinflammation (25).

Högre halt av en isoform av serotransferrin. Serotransferrin är primärt ett transportprotein för järn. Eftersom järn är involverat i bildningen av fria radikaler (reaktiva syre- och kväveföreningar) kan serotransferrin tänkas påverka radikalbildningen i olika vävnader och därmed graden av oxidativ stress-inducerade vävnadsförändringar. Ett exempel därvidlag är de förändringar som ses i skelettmuskelvävnad vid neuropatisk smärta hos försöksdjur (26). Vad den högre halten av en särskild serotransferrinisoform hos lantbrukare med enbart rörelsebesvär betyder är oklart.

Lägre halt av vitamin D-bindande protein. Vitamin D-bindande protein är primärt ett transportprotein för vitamin D och har inte tidigare satts i samband med inflammation och

smärta i rörelseorganen. Det kan dock noteras att detta protein är nedelegerat i plasma både hos försöksdjur som utvecklade systeminflammation (27) och hos patienter med kraftig endotoxinexponering (septisk chock) (28,29). Frågan väcks om den lägre plasmahalten av vitamin D-bindande protein hos lantbrukare med enbart rörelsebesvär står i samband med deras kraftiga exponering för endotoxininnehållande bioaerosoler.

Lägre halt av en isoform av kininogen. Kininogen är grundsubstrat för (brady) kinin och en välkänd inflammations- och smärtmediator (30). Försöksdjur (Lewisråttor) som saknar kininogen är obenägna att utveckla såväl systemisk inflammation (31) som ledinflammation (32) och kininogen spelar också en betydelsefull roll vid RA (33). Att lantbrukare med enbart rörelsebesvär uppvisade lägre plasmahalt av en särskild kininogenisoform tyder på att det kininogenerande systemet kan vara aktiverat, men föga är känt om de olika isoformerna och deras specifika roll vid inflammation och smärttillstånd hos människa.

Högre resp lägre halt av olika isoformer av alfa1-antitrypsin. Alfa1-antitrypsin har ett brett antiinflammatoriskt spektrum och kan modulera inflammatoriska processer i flertalet organ inklusive rörelseorganen. Således kan låg halt alfa1-antitrypsin bidra till uppkomsten av RA (34) och till muskuloskeletal besvär (35). Under senare tid har framförts hypotesen att fibromyalgi kan bero på alfa1-antitrypsinbrist (36): hypotesen baseras på en kraftigt symtomlindrande effekt av alfa1-antitrypsintillförsel hos två patienter med fibromyalgi och alfa1-antitrypsinbrist (37). Det är ännu för tidigt att bedöma alfa1-antitrypsins roll vid sjukdomar i rörelseorganen, särskilt som alfa1-antitrypsin uppträder i en lång rad olika isoformer med skillnader i struktur och, förmodligen, funktion. Fyndet att lantbrukare med enbart rörelsebesvär uppvisade högre halter av en isoform av alfa1-antitrypsin men samtidigt lägre halter av en annan (Tabell1) väcker vidare frågor om hur de olika isoformerna relaterar till varandra.

Sammantaget visar dessa resultat att bönder med besvär från rörelseapparaten har förändrade nivåer av biomarkörer i blodet som kan tolkas som tecken på pågående inflammation. Fyndet ger därmed stöd för att lantbrukarnas sjukdomar i rörelseapparaten kan vara resultatet av en kronisk systemisk inflammation. Fortsatta och utvidgade undersökningar är angelägna för att utröna om så är fallet. Den nu genomförda undersökningen kan ses som en pilotstudie, där ett litet antal bönder med kraftig exponering och uttalade hälsobesvär har undersökts. För att klarlägga orsaken till lantbrukarnas sjukdomar i rörelseapparaten måste fler individer och grupper undersökas och jämföras. Särskilt angeläget är att studera ett större antal bönder med enbart rörelsebesvär och att jämföra högexponerade och lågexponerade med sina respektive kontroller och även med varandra. På samma sätt måste ett större antal bönder med kombinationsbesvär undersökas och jämföras, liksom ett större antal bönder utan hälsobesvär över huvud taget. Prover för utvidgade studier finns tillgängliga i den biobank som visat sig användbar i det nu rapporterade pilotprojektet. Vi planerar därför fortsätta studierna.

Slutligen: Undersökningen gav inget belegg för att lantbrukare har högre halter vitamin D i blodet än andra. Hypotesen att lantbrukares låga risk för hjärtkärlsjukdom kan bero på höga halter vitamin D i blodet kunde därmed inte bekräftas. Vi planerar nu inte några fortsatta studier kring vitamin D hos lantbrukare, men framtiden får utvisa om denna fråga aktualiseras igen.

## **PUBLIKATIONER**

Ännu inga. Två vetenskapliga originalartiklar planeras. Dessutom kan resultaten komma att publiceras som abstracts från en eller flera vetenskapliga konferenser.

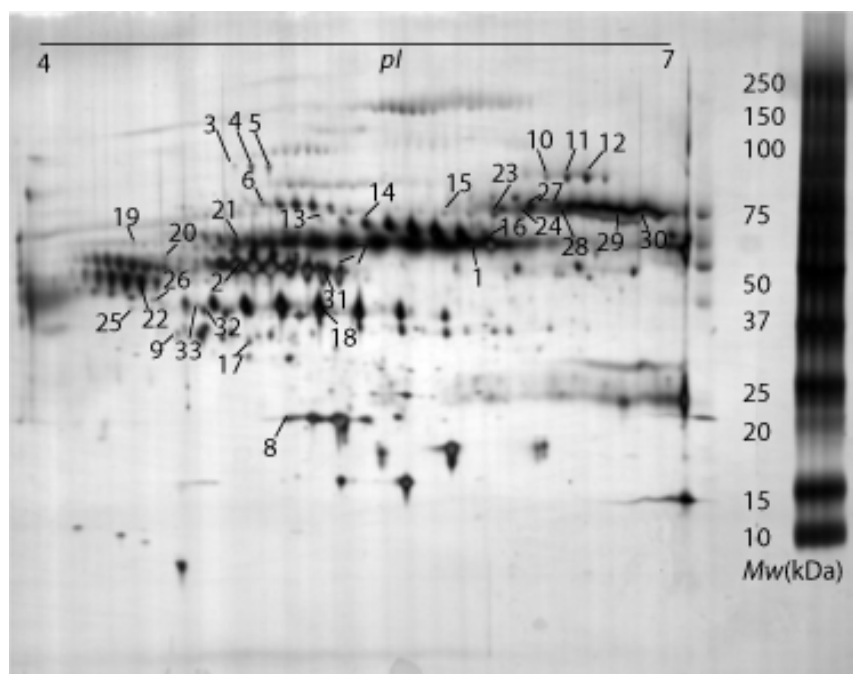
## ÖVRIG RESULTATFÖRMEDLING TILL NÄRINGEN

Detta pilotprojekt har en sådan karaktär att resultaten inte kan förväntas vinna en omgående direkt tillämpning i praktiskt arbetsmiljöarbete. Däremot förväntas resultaten kunna bli av största intresse för fortsatt forskning om hur bioaerosoler kan påverka olika system för inflammation. En kartläggning av sådana mekanismer kan på sikt förskjuta fokus när det gäller att förebygga besvär i rörelseapparaten hos kraftigt exponerade yrkesarbetare, däribland lantbrukare.

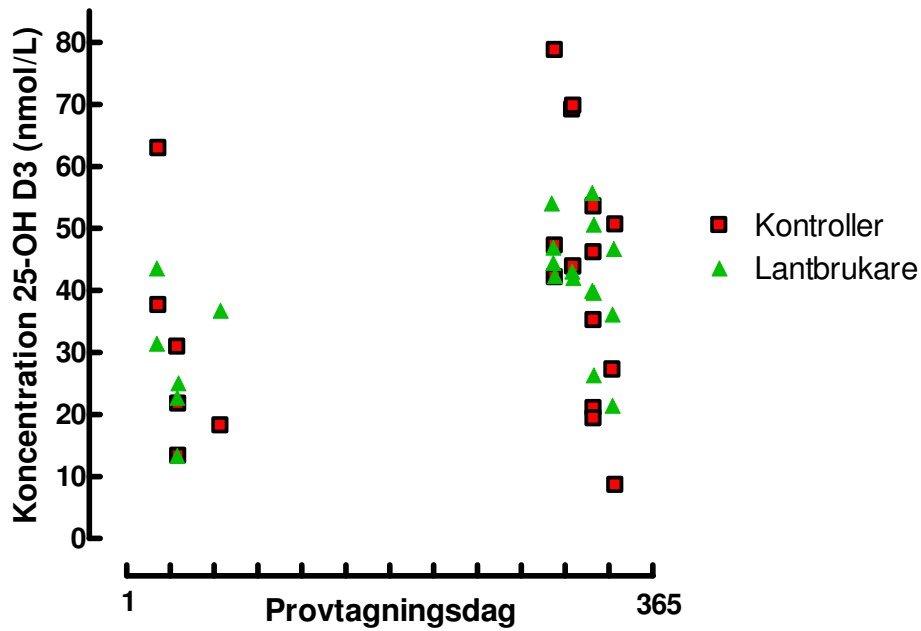
Vi utgår från att det finns ett intresse för näringen att följa den aktuella forskningen och vill gärna delta i lantbrukets konferenser där arbetsmiljöfrågor är aktuella. Vi vill också beskriva projektet och dess resultat i tidskrifter som har lantbrukets arbetsmiljöfrågor på agendan.

I ett senare skede när detta pilotprojekt kompletterats med en mer omfattande dokumentation av mekanismer för kronisk inflammation i rörelseapparaten kan det bli aktuellt att genomföra seminarier där resultaten kan presenteras och ge impulser för ett fortsatt och mera praktiskt arbetsmiljöarbete.

## FIGURER OCH TABELLER



*Figur 1.* 2DE-mönster av plasmaproteomet hos en lantbrukare. 50 ug totalt protein separerades genom isoelektrisk fokusering (pI 4-7) i första dimensionen och SDS-PAGE ( $M_r$  10-250 kDa) i andra dimensionen. För att kunna detektera proteiner i lägre koncentrationer behandlades plasmaprovet först med ett albuminbortskaffande kit (GE Healthcare). Proteinerna har visualiserats genom silverfärgning. Proteinerna 1-33 har identifierats med masspektrometri och anges i *Tabell 1*.



Figur 2. Halt av 25-hydroxyvitamin D3 i blodplasma från lantbrukare och kontroller. Provtagningsdag 1 = 1 januari ; 365 = 31 december

Tabell 2. Halt av 25-hydroxyvitamin D3 i blodplasma från lantbrukare och kontroller. Siffrorna anger medelvärde och standardavvikelse samt antalet individer inom parentes.

Grupp	Koncentration 25-hydroxyvitamin D3 (nmol/L)		
	November	Februari	Sammanlagt
Lantbrukare	42,1 ±9,5 (14)	28,8 ±10,7* (6)	38,0 ±11,5 (20)
Kontroller	43,7 ±23,4 (14)	30,8 ±18,0 (6)	39,8 ±20,2 (20)

\* p<0,05 jämfört med halt i november

*Tabell 1.* Proteiner vilkas halter i blodet var annorlunda hos lantbrukare jämfört med kontroller. Halterna av de olika proteinerna var antingen signifikant högre (↑) eller signifikant lägre (↓) än hos motsvarande kontroller (p-värdet anges vid resp pil). Fläcknumret har angetts för att markera att proteinet uppträder som en distinkt fläck i 2D-mönstret (se *Figur 1*), vilket är nödvändigt för att identifieringen och kvantiteringen skall bli säker. I kolumnen Funktion/Egenskap/Roll anges information som hämtats från proteindatabasen Swiss Prot (<http://www.expasy.org>); denna information - som inte får anses heltäckande - gäller proteinet som helhet och inte nödvändigtvis alla dess olika isoformer. Alla jämförelser är lantbrukare mot kontroller.

Rb+B+Lb: lantbrukare med rörelsebesvär och bronkit och luftvägsbesvär, n=17

Rb +B: lantbrukare med rörelsebesvär och bronkit, n=8

Rb: lantbrukare med enbart rörelsebesvär, n=5

ALb: lantbrukare med arbetsrelaterade luftvägsbesvär, n=9

Protein	Fläcknr /isoform	Egenskap/Funktion/Roll enligt proteindatabas	Rb+B+Lb	Rb+B	Rb	ALb
Albumin	1	Transportprotein Reglerar kolloidosmotiskt tryck				↓ 0.015
Alfa 1-antitrypsin		Akutfasreaktant Proteashämmare Serinproteashämmare Blodkoagulation				
	2				↑ 0.076	
	3				↓ 0.076	
	4			↓ 0.074	↓ 0.047	
	5			↓ 0.074	↓ 0.076	
Alfa 1-B-glykoprotein	6					↑ 0.021
Antitrombin III	7	Proteashämmare Serinproteashämmare Blodkoagulation			↑ 0.076	
Apolipoprotein AI	8	Transportprotein Lipidmetabolism	↑ 0.003	↑ 0.074	↑ 0.076	↑ 0.010
Clusterin	9	Apoptos Komplementaktiverin g Immunsystemet		↓ 0.036	↓ 0.076	
Komplementfaktor B		Komplementaktiverin g Proteasaktivitet Serinproteasaktivitet Immunsystemet				
	10				↑ 0.076	



	11					↑ 0.083
	12					↑ 0.074
Hemopexin		Transportprotein Järnhomöostas				
	13		↑ 0.032			
	14		↑ 0.044			↑ 0.050
	15		↑ 0.019	↑ 0.021	↑ 0.016	
	16		↑ 0.024	↑ 0.005	↑ 0.009	
Haptoglobin		Serinproteasaktivitet				
	17			↓ 0.059		
	18		↓ 0.035			↓ 0.083
Kininogen		Proteashämmare Vasodilaterande Blodkoagulation				
	19					↑ 0.068
	20		↓ 0.036	↓ 0.016	↓ 0.076	↓ 0.039
	21				↓ 0.076	
Alfa2-glykoprotein (leucinrikt)	22				↑ 0.047	
<i>N</i> -acetyl-muramoyl- <i>L</i> -alaninamidas		Värd-parasitinteraktion				
	23		↑ 0.048			
	24		↑ 0.078		↑ 0.047	
Protrombin		Akutfasreaktant Proteasaktivitet Serinproteasaktivitet Blodkoagulation				
	25					↑ 0.023
	26					↑ 0.014
Serotransferrin		Transportprotein Järntransport Jontransport				
	27				↑ 0.076	
	28					↑ 0.034
	29					↓ 0.060
	30		↓ 0.060	↓ 0.046	↓ 0.047	
Vitamin D-bindande protein	31	Transportprotein Vitamin D-transport			↓ 0.028	
Zink-Alfa2-glykoprotein		Lipidmetabolism				
	32					↑ 0.014
	33					↓ 0.006

## REFERENSER

1. Thelin N et al. Int J Occup Environ Health 2008.15:21-8
2. Thelin A et al. Am J Ind Med 2004.45(2): 202-9
3. Holmberg, S et al. Ann Agric Environ Med 2005.12(2): 261-8
4. Donham KJ, Thelin A. Agricultural Medicine. Blackwell Publishing; 2006
5. Bauer DC et al. Osteoarthritis Cartilage 2006.14(8): 723-7
6. Ghafouri B, et al. J Proteome Res 2006, 5: 330-338.
7. Sang Yun Cho, et al. Proteomics 2005, 5, 3386–3396
  
8. Pajkrt D et al. J Exp Med 1996 Nov 1;184(5):1601-8
9. Levine DM et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 1993 December 15; 90(24): 12040–44
10. Doherty NS et al. Electrophoresis 1998 Feb;19(2):355-63
11. Abdul-Rahman PS et al. Electrophoresis 2007 Jun;28(12):1989-96.
12. de Roos B et al. Proteomics 2008 May;8(10):1965-74)
13. Okumura K et al. J Biol Chem.1998 Jul 31;273(31):19469-75
14. Shirai R et al J Biol Chem. 2010 Jul 9;285(28):21607-14
15. Cummings C et al. Apoptosis 2006 Jul;11(7):1121-9
16. Pullerits R et al.. Rheumatology 2005; 44:32–39
17. O'Donnell LC et al. J Leukoc Biol. 2002 Sep;72(3):478-85
18. Ohba T et al. J Rheumatol 1996;23:1505–11
19. So AK et al. J Thromb Haemost 2003;1:2510–15
20. Jones HW et al . Ann Rheum Dis. 1998 Mar;57(3):162-5
21. Chang X et al . Rheumatology (Oxford). 2005 Mar;44(3):293-8
22. Banda NK et al J Immunol. 2006 Aug 1;177(3):1904-12
23. Katz Y et al. Clin Exp Immunol. 1995 Jul;101(1):150-6
24. Katz Y et al. Clin Exp Immunol. 2000 Apr;120(1):22-9
25. Frenette J et al. Am J Pathol. 2000 Jun;156(6):2103-10
26. Tan EC et al. J Surg Res. 2009 Mar;152(1):84-8
27. Kim JC et al. Proteomics 2008 Sep;8(17):3632-44
28. Hattori N et al. Shock. 2009 Oct;32(4):393-400
29. Jeng L et al. Transl Med. 2009 Apr 23;7:28
30. Ueno A et al. J Pharmacol Sci. 2003 Sep;93(1):1-20
31. Isordia-Salas I et al. Arch Med Res. 2004 Sep-Oct;35(5):369-77
32. Sainz IM et al. Arthritis Rheum. 2005 Aug;52(8):2549-52
33. Cassim B et al. Rheumatology (Oxford). 2009 May;48(5):490-6
34. Cox DW et al. Lancet. 1976 Jun 5;1(7971):1216-7
35. Duckers JM et al. Respir Res. 2010 Dec 7;11:173
36. Blanco LE et al. Med Hypotheses 2005;64(4):759-69
37. Blanco I et al. J Rheumatol. 2004 Oct;31(10):2082-5.