

---

# miljø og sundhed

Sundhedsstyrelsens Rådgivende Videnskabelige Udvalg for Miljø og Sundhed    Formidlingsblad 15. årgang, nr. 1, april 2009

---

Læs om

[ABO fænotyper og lungecancermortalitet](#)

[gen-miljøinteraktioner og lungekræft](#)

[organiske opløsningsmidler, rygning og kronisk bronkitis](#)

[hormonforstyrrende kemikalier og fedme](#)

[nyt center for hormonforstyrrende stoffer](#)

Se også

[kalender 2009/2010](#)

---

## Indhold

ABO fænotyper og prædiktorer for lungecancermortalitet - Copenhagen Male Study .....	3
Gen-miljøinteraktioner, der modificerer risikoen for lungekræft.....	6
Organiske opløsningsmidler, rygning og kronisk bronkitis. Et epidemiologisk studie blandt 3.387 mænd i Copenhagen Male Study .....	14
Review og dyrestudium: Kan hormonforstyrrende kemikalier øge risikoen for fedme?.....	20
Nyt center for hormonforstyrrende stoffer .....	29
PhD thesis report.....	31
Kalender 2009-2010.....	38

## Miljø og sundhed

Bladet henvender sig primært til forskere, beslutningstagere og administratorer, der beskæftiger sig med miljø og sundhed.

### Udgives af:

Sundhedsstyrelsens Rådgivende Videnskabelige Udvalg for Miljø og Sundhed

### Redaktion:

Steffen Loft (ansv.)  
Tina Kold Jensen  
Hilde Balling

15. årgang, nr. 1, april 2009.

Oplag 1.100, tilsendes gratis ved henvendelse til:

Anette Bindselev, Sundhedsstyrelsen  
anb@sst.dk

Eftertryk mod kildeangivelse.

Tryk:  
ISSN 1395-5241  
ISSN elektronisk 1601-4146  
<http://miljoogsundhed.sst.dk/blad/ms0901.pdf>

## Fedmeepidemien – også et miljømedicinsk problem?

Fedme forklares oftest med en kombination af et for højt kalorieindtag, nedsat fysisk aktivitet og en vis arvelig disposition for fedme.

Genetiske variationer har betydning hos det enkelte individ, men den hurtige stigning i forekomsten af fedme, der ses i de vestlige lande, tyder på, at miljøfaktorer er involveret.

I 2002 fremsatte Baillie-Hamilton som den første hypotesen om en sammenhæng mellem stigningen i forekomsten af fedme og de seneste 40 års stigende anvendelse af industrikemikalier, hvor udsættelse for fremmedstoffer i miljøet kan have skadet kroppens vægtskontrolmekanismer.

Hypotesen har medvirket til, at ny forskning er iværksat, således også i Danmark.

Mistanken retter sig især mod udsættelse for hormonforstyrrende stoffer på tidspunkter i udviklingen, hvor kroppen er særlig følsom.

I dette nummer skriver Boberg et al om deres forskning inden for området, der ligeledes indgår i det nye Center for Hormonforstyrrende Stoffer, som også omtales i aktuelle nummer. Fra forskningsrådet er der i 2008 ydet bevilninger til projekter inden for kemikalier og fedme.

Resultaterne af den hidtidige forskning kan på nuværende tidspunkt kun betragtes som indikationer på en mulig sammenhæng mellem udsættelse for hormonforstyrrende stoffer og udvikling af fedme.

Kan fremtidig forskning bekræfte og styrke hypotesen om kemikaliers betydning for udvikling af fedme, vil det tilføre fedmeforebyggelsen en ny dimension.

Hilde Balling

---

# ABO fænotyper og prædiktorer for lungecancermortalitet - Copenhagen Male Study<sup>1</sup>

*Af Poul Suadicani, Arbejds- og Miljømedicinsk Afdeling, Bispebjerg Hospital.*

---

## Baggrund

Inflammation og genetisk sårbarhed har indflydelse på risikoen for at udvikle lungecancer (2-5). Tidligere undersøgelser peger på, at det inflammatoriske respons kan være afhængig af ABO fænotypen (6;7). Vi ønskede derfor at teste den hypotese, at sammenhængen mellem risikofaktorer relateret til livsstil og risikofaktorer relateret til erhverv, dvs. fysiske og kemiske eksponeringer, og risiko for død af lungecancer kunne være afhængig af ABO fænotype.

## Design

Sekstenårs prospektiv undersøgelse med kontrol for potentielle risikofaktorer/ konfoundere.

**Fysisk placering:** The Copenhagen Male Study.

**Materiale:** 3.346 mænd (etniske danskere) i alderen 53-74 år, gennemsnit 63 år.

**Primært udfald:** Lungecancermortalitet.

## Resultater

Overordnet døde 170 mænd (5,1 %) af lungecancer i forløbsperioden 1985-86 til ultimo 2001. Blandt mænd med fænotype O døde 5,9 %, blandt mænd med fænotype A var den kumulative incidens 4,9 %, og blandt mænd med fænotype B eller AB (der blev slået sammen pga. materialestørrelse) var incidensen 3,2 %. I en aldersjusteret Cox proportional hazards regressionsmodel var den relative risiko (hazard ratio) for fænotype O sammenlignet med fænotype A 1,18 (95 % sikkerhedsgrænser, 0,86-3,55), og sammenlignet med fænotype B/AB mænd var den relative risiko 2,05 (1,18-3,55).

Tabel 1 viser baselinekarakteristika for mænd, der senere døde af lungecancer, sammenlignet

med andre (døde af anden årsag / i live ved forløbsperiodens slutning) for de primære fænotyper O og A. Blandt 505 mænd med fænotyperne B eller AB døde kun 16 mænd af lungecancer og ingen af de undersøgte risikofaktorer var statistisk sikkert relateret til lungecancerdød. Der var en udtalt forskel i flere risikofaktorer sammenhæng med lungecancer. For både fænotype O og fænotype A mænd var rygekarakteristika stærkt associeret med lungecancer; sammenhængen var stærkest for fænotype O. Kun en mand (1,2 %) af de 84, der døde af lungecancer var aldrigryger, hvorimod 7 af 70 (10 %) var aldrigrygere blandt mænd med fænotype A,  $p=0,02$ .

Fænotype O mænd, der døde pga. lungecancer, havde et højere totalt alkoholforbrug end andre; dette var ikke tilfældet for mænd med fænotype A. Ved univariat analyse af alkoholtipe blandt mænd med fænotype O fandtes spiritusindtagelse at have den stærkeste association til lungecancerdød.

Blandt fænotype O mænd, der døde pga. lungecancer, angav 28,6 %, at de havde et højere saltforbrug end andre. Blandt fænotype O mænd, der ikke døde af lungecancer, var det kun 11,9 %, der svarede, at de havde et højt saltforbrug ( $p < 0,001$ ). Blandt fænotype O mænd angav 66,7 % af dem, der døde af lungecancer, at de ikke undgik fed mad, sammenlignet med kun 48,6 % blandt dem, der undgik lungecancerdød – ligeledes en klart signifikant forskel. Blandt fænotype A mænd var der ingen forskel i selvrapporert saltforbrug mellem dem, der døde af lungecancer, og andre. Derimod var andelen, der angav, at de ikke undgik fed mad, blandt gruppen, der døde af lungecancer, på samme niveau som for mænd med fænotype O, 65,7 %, og signifikant højere end blandt non-cases.

Tabel 1. Livsstilskarakteristika blandt mænd, der døde pga. lungecancer, og andre (overlevende / døde af anden årsag) i perioden 1985/1986 – 2001 i relation til ABO fænotype.

	O		A	
	Lungecancer	Andre	Lungecancer	Andre
Personer n	84	1342	70	1345
<b>Alder år</b>	63,6±4,8	62,8±5,2	63,6±5,8	62,9±5,2
<b>Rygekarakteristika</b>				
Pakkeår (kumulativ rygning)	38,2±19,9	27,1±26,1 <sup>##</sup>	36,5±23,4	29,0±25,2 <sup>§</sup>
Ryger 1985/86	79,3	54,6 <sup>##</sup>	72,9	53,5 <sup>##</sup>
Aldrigryger	1,2	11,8 <sup>##</sup>	10,0	11,0
<b>Alkoholvaner</b>				
Totalforbrug				
0 genstande·uge <sup>-1</sup>	7,1	11,1 <sup>f</sup>	14,3	10,9
1–21 genstande·uge <sup>-1</sup>	51,2	62,8 <sup>f</sup>	61,4	59,7
≥22 genstande·uge <sup>-1</sup>	41,7	26,1 <sup>f</sup>	24,3	29,4
Øl	79,8	73,7	77,1	74,3
Vin	64,3	54,1 <sup>+</sup>	48,6	53,7
Spiritus	66,7	51,6 <sup>f</sup>	57,1	52,4
<b>Diætetiske faktorer</b>				
Salt <sup>#</sup>	28,6	11,9 <sup>##</sup>	10,0	11,8
Fedt <sup>¶</sup>	66,7	48,6 <sup>##</sup>	65,7	53,3 <sup>*</sup>
<b>Langvarig erhvervsmæssig støveksposering</b>	15,9	8,4 <sup>§</sup>	2,9	6,1

Data præsenteres som gennemsnit±SD eller procent. #: bruger mere end andre; ¶: undgår ikke fed mad. +: p = 0,07; §: p ≤ 0,05; f: p ≤ 0,01, er en overordnet p-værdi, der viser, at lungecancerdød var signifikant forskelligt fordelt i de tre grupper; ##: p ≤ 0,001 (der er anvendt uparret t-test eller Chi<sup>2</sup>-test, hvor det er relevant).

Sammenhængen mellem langtidsudsættelse (flere gange ugentligt i minimum fem år) for 10 potentielt respirable erhvervsrelaterede faktorer blev undersøgt. Justeret for alder var udsættelse for uorganisk støv (cement, støv i forbindelse med bygningsnedrivning, mineralfibre, etc.) associeret med en fordoblet risiko for lungecancerdød. Støveksposering blev derfor inddraget i analyserne. Som vist i tabel 1, var støveksposering associeret med lungecancerisiko blandt mænd med fænotype O - ikke blandt fænotype A mænd.

Ved multivariabel Cox analyse fandtes, at blandt fænotype O mænd var kumulativ tobaksrygning (pakkeår) den faktor, der var statistisk stærkest associeret med lungecancerdød. Udover tobak fandtes statistisk sikre selvstændige

sammenhænge til selv vurderet højt saltindtag, langtidsudsættelse for uorganisk støv, højt fedtindtag, og højt alkoholforbrug (statistisk stærkest for vin). I en tilsvarende analyse af fænotype A var kun kumulativ tobaksrygning og stigende alder prædiktive for lungecancerdød. Der var en signifikant interaktion mellem ABO fænotype (O eller A) og højt saltindtag, højt vinforbrug, og langtidsudsættelse for uorganisk støv.

Figur 1 viser sammenhængen mellem højt saltindtag, højt alkoholindtag (> 21 genstande/uge), langtidseksponering for uorganisk støv og lungecancermortalitet blandt mænd med fænotype O. Tilstedeværelsen af en eller flere af disse faktorer var konsistent associeret med øget risiko for lungecancermortalitet.

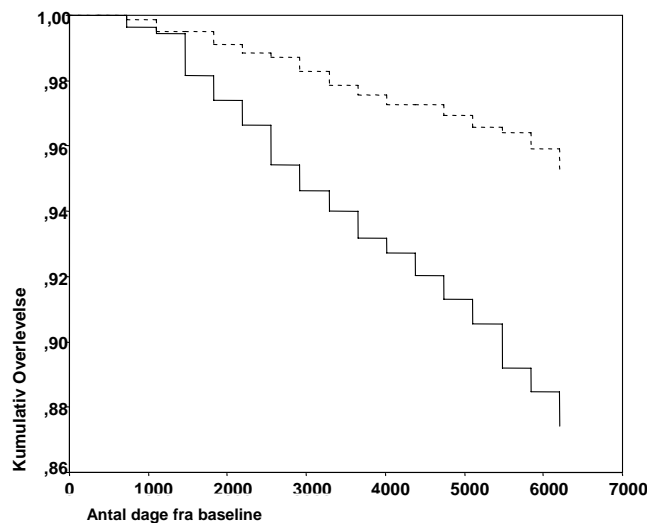


Fig. 1. Dødsfald pga. lungecancer gennem forløbsperiodens 16 år blandt mænd med fænotype O med en eller flere (—) eller ingen (·····) af de følgende risikofaktorer: højt saltindtag, højt alkoholforbrug, og langtidsudsættelse for uorganisk støv.  $p < 0,001$ .

### Kommentar & perspektiv

Denne undersøgelse er en af mange, der påviser, at risikoen for lungecancer(død) primært er relateret til tobakshistorie, men den første undersøgelse, der viser, at risikoen blandt de 42 % mænd med fænotype O modificeres stærkt af fire andre faktorer: højt saltindtag, højt alkoholindtag, erhvervsmæssig støveksposering og højt fedtindtag. Som det diskuteres i originalartiklen (1) har alle disse faktorer været associeret med inflammation. Undersøgelsens resultater bør udfordres enten i andre observationelle kohortestudier eller i klinisk-eksperimentelle undersøgelser af immunologiske, histopatologiske eller andre relevante parametre, hvor man undersøger forskelle i responsen mellem ABO fænotyper ved eksponering for en eller flere af de identificerede ikkerygerrelaterede risikofaktorer. Sådanne forskelle vil måske rumme nøglen til en bedre forståelse af såvel sygdommens ætiologi som dens patogenese.

Yderligere oplysninger: Poul Suadicani.

[ps11@bbh.regionh.dk](mailto:ps11@bbh.regionh.dk)

### Referencer

1. Suadicani P, Hein HO, Gyntelberg F. *ABO phenotypes and inflammation-related predictors of lung cancer mortality: the Copenhagen Male Study – a 16-year follow-up*. Eur Respir J 2007;30:13-20.
2. Ardies CM. *Inflammation as cause for scar cancers of the lung*. Integr Cancer Ther 2003;2: 238–46.
3. Philip M, Rowley DA, Schreiber H. *Inflammation as a tumor promoter in cancer induction*. Semin Cancer Biol 2004;14:433–9.
4. Knaapen AM, Borm PJ, Albrecht C, Schins RP. *Inhaled particles and lung cancer. Part A: mechanisms*. Int J Cancer 2004;109:799–809.
5. Emmendoerffer A, Hecht M, Boeker T, Mueller M, Heinrich U. *Role of inflammation in chemical-induced lung cancer*. Toxicol Lett 2000;112–113:185–91.
6. Suadicani P, Hein HO, Gyntelberg F. *Airborne occupational exposure, ABO phenotype, and risk of obesity*. Int J Obes 2005;29:689-96.
7. 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.

---

# Gen-miljøinteraktioner, der modificerer risikoen for lungekræft

Af Ulla Vogel<sup>1,2</sup>, Jane Christensen<sup>3</sup>, Håkan Wallin<sup>2</sup>, Søren Friis<sup>3</sup>, Bjørn A. Nexø<sup>4</sup>, Ole Raaschou-Nielsen<sup>3</sup>, Kim Overvad<sup>5</sup>, Anne Tjønneland<sup>3</sup>

---

**Resultater fra projektet "Inflammation and environment-gene interactions as risk factor for several cancer forms in genetic epidemiology (ENGAGE)" indikerer, at et genetisk bestemt højt inflammatorisk respons øger risikoen for lungekræft, samt at individer med det højeste inflammatoriske respons har størst gavnlig effekt af antiinflammatorisk medicin.**

Kroniske inflammatoriske tilstande øger risikoen for kræftudvikling i mange organer. For eksempel øger *Helicobacter Pylori* infektioner risikoen for mavekræft, tuberkulose øger risikoen for lungekræft, og kronisk betændelse i tarmen øger risikoen for tyktarmskræft.

En række miljø- og livsstilsfaktorer inducerer eller undertrykker et systemisk inflammatorisk respons. Rygning og luftforurening inducerer et inflammatorisk respons, mens antiinflammatorisk medicin og alkohol dæmper et inflammatorisk respons.

## Genetiske ændringer, der modificerer det inflammatoriske respons

Der findes en række naturligt forekommende genetiske variationer, der modificerer et inflammatorisk respons. I de fleste tilfælde er der tale om enkeltnukleotid forandringer (polymorfier) i promoterregionen, som ændrer bindingen af et regulatorisk protein. Promoterpoly-

morfien *IL1B* T-31C ændrer transskriptionsniveauet af *IL1B* *in vitro*, således at bærere af den haplotype, som indeholder den variante C-allel har det højeste transskriptionsniveau af *IL1B* (1). Et højt *IL1B* niveau menes at øge kræft risikoen. Promoterpolymorfien *IL10* C-592A danner en haplotype med to andre polymorfier, G-1082A og C-819T, som er associeret med ændringer i *IL10* niveauet (2). Bærere af den variante allel har det laveste *IL10* niveau (3). Da *IL10* er et inflammationsdæmpende cytokin, vil vi forvente, at et lavere *IL10* niveau øger kræft risikoen.

Et andet eksempel er polymorfien *COX-2* A-1195G. Det er en A til G nukleotidændring i promoterregionen af genet *COX-2*. Polymorfien ødelægger et bindingssted for transskriptionsfaktoren cMYB, en vigtig faktor for det inflammatoriske respons, som derfor kun kan bindes til A-allelen (4). *COX-2* genet koder for et enzym i syntesen af prostaglandiner, som induceres af inflammatoriske og neoplastiske (kræftudvikling) tilstande, og overproduktion af *COX-2* enzymet menes at spille en vigtig rolle i transformationen af en normal celle til en kræftcelle.

## Hypotese

Vi ønskede at undersøge, om genetiske modifikationer af det inflammatoriske respons påvirker risikoen for at udvikle kræft. Derudover ønskede vi at undersøge, om der er interaktioner mellem gener og miljø- og livsstilsfaktorer, der ændrer et inflammatorisk respons. En sådan interaktion vil give information om, hvordan forskellige miljøfaktorer virker kræftfremkaldende samt give information om særligt modtagelige eller modstandsdygtige undergrupper af befolkningen. Vores udgangshypo-

---

1 DTU Fødevarerinstitutionen  
2 Det Nationale Forskningscenter for Arbejdsmiljø  
3 Institut for Epidemiologisk Kræftforskning, Kræftens Bekæmpelse  
4 Institut for Human Genetik, Aarhus Universitet.  
5 Afdeling for Klinisk Epidemiologi, Aalborg Sygehus, Aarhus Universitetshospital

---

teser var, at genetiske ændringer, der giver et lavere inflammatorisk respons, er forbundet med en nedsat risiko for kræft, samt at der er interaktion mellem miljøpåvirkninger, der modificerer et inflammatorisk respons, og regulatoriske genetiske variationer.

## Kost, Kræft og Helbred

I ”Kost, Kræft og Helbred” kohorten har Kræftens Bekæmpelse indsamlet blodprøver fra mere end 57.000 danskere i alderen 50-64 år i perioden 1993-1997. Deltagerne har også besvaret et stort spørgeskema. Vi har etableret fire kræftstudiegrupper i ”Kost, Kræft og Helbred” kohorten. De er beskrevet i tabel 1. Vi bestemte genotype for en række polymorfier i otte gener for de fire studiegrupper. Denne artikel omhandler resultaterne for lungekræft.

Vi undersøgte effekten af udvalgte regulatoriske polymorfier i følgende gener: *COX-2* G-1195A, *COX-2* T8473C, *IL1 $\beta$*  T-31C, *IL6* G-174C, *IL8* T-251A, *IL10* C-592A og *PPAR $\gamma$*  Pro<sup>12</sup>Ala. Vi fandt ingen effekter for *IL6* G-174C, *IL8* T-251A, hvorfor de ikke er omtalt yderligere.

## Lungekræftkohorten

Lungekræftstudiegruppen bestod af 430 personer, som havde fået diagnosticeret lungekræft efter inklusion i kohorten, og en sammenligningsgruppe, kaldet en subkohorte, som bestod af en tilfældig stikprøve på 800 personer fra ”Kost, Kræft og Helbred” kohorten. I tabel 2 vises forskellige karakteristika for cases og subkohorten. Cases var ældre end personerne i subkohorten, havde røget mere og i længere tid og havde en højere frekvens af erhvervsmæssig eksponering for kræftfremkaldende stoffer. Erhvervsmæssig eksponering for kræftfremkaldende stoffer var således associeret med en 1,7 gange øget risiko for lungekræft (95 % konfidensinterval (CI): 1,15-2,54). Til sammenligning havde rygere, som havde røget 15 g tobak om dagen i 10 år 4,7 gange højere risiko for at få lungekræft end ikkerygere (95 % CI: 1,25-17,93).

## Effekt af funktionelle polymorfier i inflammationsgener

Vi fandt ingen stærke associationer mellem de udvalgte polymorfier og risiko for lungekræft (tabel 3). Der var en tendens til, at bærere af den variante allel af *IL1 $\beta$*  T-31C havde øget risiko for lungekræft (IRR=1,51, 95 % CI: 1,08-2,12), og at heterozygote, men ikke homozygote, bærere af den variante allel af *IL-10* C-592A havde øget risiko for lungekræft.

## Interaktion med rygning

Den mulige interaktion med rygning blev undersøgt på flere forskellige måder, idet interaktion med rygevarighed, rygeintensitet og status blev undersøgt hver for sig. Vi fandt bemærkelsesværdig lidt interaktion med rygning. De to polymorfier i *COX-2* havde størst effekt i gruppen af ikkerygere, hvor bærere af den variante allel af *Cox-2* A-1195G havde lavere risiko for lungekræft end homozygote vildtypebærere, mens bærere af den variante allel af *Cox-2* T8473C havde øget risiko for lungekræft. Ikkeryger gruppen var meget lille, især blandt cases, og derfor er tallene mere usikre end for de andre grupper.

Derudover fandt vi en klar tendens til at bærere af de variante alleler af *IL1 $\beta$*  T-31C og *IL-10* C-592A havde højest risiko for lungekræft hos rygere og lavest hos ikkerygere. Det er foreneligt med, at rygning inducerer begge cytokiner, og hypotesen at jo højere niveau, man har af det skadelige *IL1 $\beta$* , jo højere risiko, og jo mindre niveau, man har af det inflammationshæmmende *IL10*, jo højere risiko.

## Interaktion med ikkesteroid antiinflammatorisk medicin (NSAID)

Bærere af den variante allel af *Cox-2* A-1195G havde lavere risiko (IRR=0,54, 95 % CI: 0,34-0,85) for lungekræft end bærere af vildtypeallelen. Til gengæld var det kun bærere af vildtypeallelen, som havde lavere risiko ved NSAID brug. Det kunne fortolkes sådan, at polymorfien sænker transskriptionsniveauet af *COX-2*, og derfor nedsætter risikoen for lungekræft.

Tabel 1. De 4 studiegrupper.

Studiegruppe	Cases	Kontroller	Kriterier for kontroludvælgelse
Brystkræft efter menopause	423	423	Kvinder, matchet på alder, menopause status og brug af hormoner i overgangsalderen
Basalcelle hudkræft	317	317	Match på køn og alder
Lungekræft	430	800	Tilfældig stikprøve af kohorten
Tyktarmskræft	400	800	Som for lungekræft

Tabel 2. Lungekræft studiegruppen.

	Cases (n = 403)		Subkohorte (n = 744)		IRR <sup>a</sup>	95 % CI
	N (%)	Median (5 – 95 %)	N (%)	Median (5 – 95 %)		
Alder						
50-55 år	117 (29)		351 (47)			
56-60 år	130 (32)		221 (30)			
61-70 år	156 (39)		172 (23)			
Køn						
Mænd	218 (54)		413 (56)			
Kvinder	185 (46)		331 (44)			
Histologi						
Adenokarcinom	138 (34)		-			
Planocellulært karcinom	94 (23)		-			
Småcellet karcinom	70 (17)		-			
Anden eller ukendt	101 (25)		-			
Uddannelse						
Lav	201 (50)		248 (33)		1,00	-
Mellem	153 (38)		328 (44)		1,24	(0,84-1,82)
Lang	49 (12)		168 (23)		1,08	(0,62-1,90)
Rygestatus						
Aldrig	14 (3)		259 (35)		1,00	-
Eksryger <sup>b</sup>	56 (14)		228 (31)		2,31	(0,68-7,79)
Ryger <sup>c</sup>	333 (73)		257 (35)		4,73	(1,25-17,93)
Rygevarighed (år)		41 (27-49)		31 (5-47)	1,59	(1,18-2,14)
Rygeintensitet (g/dag)		20 (7-45)		18 (3-37)	1,67	(1,23-2,28)
Tid siden rygestop (år)		5 (0-31)		17 (1-35)	0,68	(0,42-1,10)
Frugt og grønt (g/dag)		224 (63-674)		326 (100-748)	0,92	(0,84-1,02)
Erhvervsmæssig eksponering	176 (44)		213 (29)		1,71	(1,15-2,54)
NSAID brug	123 (31)		229 (31)		0,95	(0,66-1,35)

<sup>a</sup> Gensidigt justeret

<sup>b</sup> IRR for eksrygere, som holdt op for 10 år siden

<sup>c</sup> IRR for rygere, som ryger 15 gram/dag i 10 år



Tabel 3. Risiko for lungekræft i relation til udvalgte polymorfier.

Polymorfi	N <sub>cases</sub>	N <sub>kontroller</sub>	IRR <sup>a</sup>	95 % CI	IRR <sup>b</sup>	95 % CI	
<i>Cox-2 A-1195G</i>							
AA	262	467	1,00	-	1,00	-	0,47
AG	124	253	0,87	(0,66-1,15)	0,79	(0,55-1,15)	
GG	17	24	0,96	(0,49-1,90)	0,98	(0,40-2,40)	
AG og GG	141	277	0,88	(0,68-1,15)	0,81	(0,57-1,16)	
<i>Cox-2 T8473C</i>							
TT	182	310	1,00	-	1,00	-	0,32
CT	183	341	0,97	(0,74-1,28)	0,97	(0,67-1,39)	
CC	38	93	0,77	(0,50-1,19)	0,67	(0,40-1,14)	
CT og CC	221	434	0,93	(0,72-1,21)	0,90	(0,64-1,26)	
<i>IL1β T-31C</i>							
TT	158	350	1,00	-	1,00	-	0,05
CT	209	310	1,57	(1,19-2,05)	1,55	(1,10-2,20)	
CC	36	84	1,07	(0,69-1,68)	1,29	(0,73-2,29)	
CT og CC	245	394	1,47	(1,13-1,90)	1,51	(1,08-2,12)	
<i>IL-10 C-592A</i>							
CC	241	452	1,00	-	1,00	-	0,001
AC	149	250	1,17	(0,89-1,54)	1,89	(1,32-2,71)	
AA	13	42	0,66	(0,34-1,29)	0,63	(0,26-1,53)	
AC og AA	162	292	1,10	(0,85-1,43)	1,60	(1,13-2,27)	

<sup>a</sup> Justeret for køn og alder

<sup>b</sup> Tillige justeret for rygning (intensitet, varighed, status, tid siden stop), uddannelse, indtag af frugt og grønt, og erhvervsmæssig eksponering for kræftfremkaldende stoffer

Inflammationshæmmende medicin sænker også mængden af COX-2 enzym hos vildtypebærere, men sænker ikke det allerede lave niveau hos variantbærere yderligere.

Der var interaktion mellem *IL1β* T-31C polymorfien og NSAID brug på den måde, at bærere af den variante allel af polymorfien kun havde større risiko for lungekræft, hvis de ikke tog inflammationsdæmpende medicin. Da den variante allel giver anledning til det største inflammatoriske respons, giver dette resultat god mening. Der var størst risiko for lungekræft i den gruppe, der havde det største inflammatoriske respons, og det var samtidig den gruppe, hvor der fandtes størst beskyttende effekt af at bruge inflammationshæmmende medicin.

### *IL1B og IL10*

Chen et al (1) har meget overbevisende vist, at den haplotype, som indeholder den variante allel af *IL1B* T-31C havde det højeste *IL1β* transskriptionsniveau både i basalniveau og efter induktion. Vi fandt, at bærere af den variante allel af *IL1B* T-31C havde højere risiko for lungekræft, især når *IL1β* niveauet måtte formodes at være højt, dvs. i fravær af NSAID brug og hos rygere. I tabel 3 kan man se genotypfordelingen hos danskere. Her fremgår det, at 53 % af danskere vil være bærere af den variante allel og altså have forhøjet risiko for lungekræft hvis de ryger.

Tabel 4. Risiko for lungekræft i relation til udvalgte polymorfer afhængig af rygestatus.

Polymorfi	N <sub>cases</sub> /N <sub>kontroller</sub>		IRR <sup>a</sup> (95 % CI)				IRR <sup>b</sup> (95 % CI)			
	Aldrig	Eks	Rygere	Ikkerygere	Eksrygere	Rygere	Ikkerygere	Eksrygere	Rygere	
<i>Cox-2 A-1195G</i>										
AA	11/166	35/131	216/170	1,00	-	1,00	-	1,00	-	
AG og GG	3/93	21/97	17/87	0,46	(0,12-1,69)	0,83	(0,45-1,55)	1,03	(0,71-1,49)	
<i>Cox-2 T8473C</i>										
TT	2/119	30/92	150/99	1,00	-	1,00	-	1,00	-	
CT og CC	12/140	26/136	183/158	6,10	(1,33-27,91)	0,57	(0,31-1,05)	0,84	(0,59-1,21)	
<i>IL1β T-31C</i>										
TT	7/131	22/106	129/113	1,00	-	1,00	-	1,00	-	
CT og CC	7/128	34/122	204/144	1,10	(0,37-3,27)	1,22	(0,65-2,27)	1,52	(1,06-2,18)	
<i>IL-10 C-592A</i>										
CC	8/153	30/133	203/166	1,00	-	1,00	-	1,00	-	
AC og AA	6/106	26/95	130/91	1,04	(0,35-3,10)	1,34	(0,73-2,46)	1,30	(0,90-1,87)	

<sup>a</sup> Justeret for køn og alder

<sup>b</sup> Tillige justeret for uddannelse, indtag af frugt og grønt og erhvervsmæssig eksponering for kræftfremkaldende stoffer

Table 5. Risiko for lungekræft i relation til udvalgte polymorfer og brug af NSAID.

Polymorfi	N <sub>cases</sub> /N <sub>kontroller</sub>		IRR <sup>a</sup> 95 % CI		IRR <sup>b</sup> 95 % CI		p-værdi <sup>c</sup>				
	NSAID	JA	NEJ	NSAID	JA	NSAID					
<i>Cox-2 A-1195G</i>	NEJ	JA	NEJ	NSAID	JA	NSAID	JA				
AA	186/314	74/148	1,00	-	0,87	(0,61-1,23)	1,00	-	0,64	(0,41-1,00)	0,000003
AG og GG	90/194	49/81	0,76	(0,55-1,06)	1,04	(0,68-1,58)	0,54	(0,34-0,85)	1,05	(0,61-1,79)	
<i>IL1β T-31C</i>											
TT	104/240	52/104	1,00	-	1,18	(0,77-1,81)	1,00	-	1,29	(0,73-2,29)	0,02
CT og CC	172/268	71/125	1,56	(1,14-2,15)	1,45	(0,98-2,14)	1,74	(1,14-2,63)	1,30	(0,78-2,16)	
<i>IL-10 C-592A</i>											
CC	159/312	80/135	1,00	-	1,14	(0,80-1,63)	1,00	-	1,09	(0,69-1,72)	0,13
AC og AA	117/196	43/94	1,19	(0,87-1,63)	1,01	(0,66-1,56)	1,77	(1,18-2,67)	1,36	(0,77-2,40)	

<sup>a</sup> Justeret for køn og alder

<sup>b</sup> Tillige justeret for rygning (intensitet, varighed, status, tid siden stop), uddannelse, indtag af frugt og grønt, og erhvervsmæssig eksponering for kræftfremkaldende stoffer

<sup>c</sup> p-værdi for interaktion i fuldt justerede analyser

---

Det er vist, at mus, som har fået fjernet *IL-10* genet, har 5 gange højere mutationsfrekvens end vildtypemus (5). Vores resultater viser, at variant allelbærere, som må formodes at have lave IL10 niveauer, har forhøjet risiko for lungekræft. Vores resultater tyder altså på, at polymorfien har størst betydning, når IL10 niveauet må formodes at være højest, dvs. i fravær af NSAID brug og hos rygere.

### Cox-2 polymorfier

Udsættelse for cigaretrøgskondensat giver øget *COX-2* ekspression i humane lungefibroblaster (6). Sanak et al. viste, at homozygote bærere af den variante C-allel havde næsten 20 gange højere niveau af *COX-2* produktet prostaglandin E<sub>2</sub> og 7-10 gange højere niveau af prostaglandin D<sub>2</sub> både i aktiverede og i ikke-aktiverede monocytter, hvilket indikerer, at C-allelbærere tilsyneladende har meget højere *COX-2* enzymniveauer end T-allelbærere (7). I studier med matching på rygning er det tidligere vist, at bærere af den variante allel af *COX-2* T8473C havde lavere lungekræftisiko end homozygote vildtypebærere (8;9). Vores resultater er i overensstemmelse med disse resultater, selv om det er vanskeligt at forklare, at høje *COX-2* niveauer skulle virke beskyttende mod lungekræft. Det er imidlertid vist, at prostaglandin D<sub>2</sub> inducerer apoptose i humane celler (10). Blandt ikkerygere, som må formodes at have et lavere *COX-2* niveau end rygere, havde variant allelbærere af *COX-2* T8473C forhøjet kræftisiko som forventet.

Vi fandt interaktion mellem *COX-2* A-1195G og brug af NSAID. Det er som nævnt ovenfor tidligere vist, at A-allellen, men ikke G-allellen, er i stand til at binde transskriptionsfaktoren c-MYB (4). c-MYB er et oncogen, som spiller en stor rolle i lungekræft (11-13). Der er fundet adskillige c-MYB bindingssites i promoterregionen af *COX-2* (14). Endvidere hæmmes *COX-2* transskription af NSAID (15). Vores resultater kunne tyde på, at transaktivering af c-MYB bliver modificeret af NSAID midler.

### Styrker og svagheder

Vores studiepopulation af cases med lungekræft og subkohortemedlemmer kommer alle fra "Kost, Kræft og Helbred" kohorten, hvilket sammen med komplet follow-up af alle deltagere minimerer risikoen for selektionsbias. Information om livsstilsfaktorer var indsamlet ved studiestart, dvs. før cases fik deres cancerdiagnose, hvilket minimerer risikoen for differential eksponeringsmisklassifikation mellem cases og kontrolpersoner. Cases var generelt ældre end subkohortemedlemmerne ved rekruttering til "Kost, Kræft og Helbred" kohorten. Dette beror på, at subkohorten var en tilfældig stikprøve af kohorten, hvorimod cases var defineret ved deres alder på diagnosetidspunktet. Vi justerede følgelig alle risikoestimerer for alder. Endelig kan det i lyset af de mange statistiske tests, som vi har foretaget, ikke udelukkes, at de enkelte fund i undersøgelsen beror på statistisk tilfældighed.

Vores resultater understreger, at der fortsat er behov for at afdække de meget komplekse interaktioner mellem genetiske variationer og livsstilsfaktorer i relation til kræft. Resultaterne viser også, at genetisk epidemiologi kan være med til at give ny viden om, hvilke gener og biologiske reaktionsveje, der er involveret i kræftudvikling.

ENGAGE projektet er støttet af Indenrigs- og Sundhedsministeriets Miljømedicinske Forskningscenters fond og NovoNordisk Fonden.

Yderligere oplysninger: Ulla Vogel.

[ulbvo@food.dtu.dk](mailto:ulbvo@food.dtu.dk)

### Referencer

1. Chen H, Wilkins LM, Aziz N, Cannings C, Wyllie DH, Bingle C, Rogus J, Beck JD, Offenbacher S, Cork MJ, Rafie-Kolpin M, Hsieh CM, Kornman KS, Duff GW. *Single nucleotide polymorphisms in the human interleukin-1B gene affect transcription according to haplotype context*, Hum Mol Genet 2006;15: 519-29.

- 
2. Kilpinen S, Huhtala H, Hurme M. *The combination of the interleukin-1alpha (IL-1alpha-889) genotype and the interleukin-10 (IL-10 ATA) haplotype is associated with increased interleukin-10 (IL-10) plasma levels in healthy individuals.* Eur Cytokine Netw 2002;13:66-71.
  3. Macarthur M, Sharp L, Hold GL, Little J, Omar EM El. *The role of cytokine gene polymorphisms in colorectal cancer and their interaction with aspirin use in the northeast of Scotland.* Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2005;14:1613-8.
  4. Zhang X, Miao X, Tan W, Ning B, Liu Z, Hong Y, Song W, Guo Y, Zhang X, Shen Y, Qiang B, Kadlubar FF, Lin D. *Identification of functional genetic variants in cyclooxygenase-2 and their association with risk of esophageal cancer.* Gastroenterology 2005;129:565-76.
  5. Sato Y, Takahashi S, Kinouchi Y, Shiraki M, Endo K, Matsumura Y, Kakuta Y, Tosa M, Motida A, Abe H, Imai G, Yokoyama H, Nomura E, Negoro K, Takagi S, Aihara H, Masumura K, Nohmi T, Shimosegawa T. *IL-10 deficiency leads to somatic mutations in a model of IBD.* Carcinogenesis 2006;27:1068-73.
  6. Martey CA, Pollock SJ, Turner CK, O'Reilly KM, Baglole CJ, Phipps RP, Sime PJ. *Cigarette smoke induces cyclooxygenase-2 and microsomal prostaglandin E2 synthase in human lung fibroblasts: implications for lung inflammation and cancer.* Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2004;287:L981-L991.
  7. Sanak M, Szczeklik W, Szczeklik A. *Association of COX-2 gene haplotypes with prostaglandins production in bronchial asthma.* J Allergy Clin Immunol 2005;116:221-3.
  8. Campa D, Zienolddiny S, Maggini V, Skaug V, Haugen A, Canzian F. *Association of a common polymorphism in the cyclooxygenase 2 gene with risk of non-small cell lung cancer.* Carcinogenesis 2004;25:229-35.
  9. Sørensen M, Autrup H, Tjønneland A, Overvad K, Raaschou-Nielsen O. *A genetic polymorphism in prostaglandin synthase 2 (8473, T->C) and the risk of lung cancer.* Cancer Lett 2005;226:49-54.
  10. Chen YC, Shen SC, Tsai SH. *Prostaglandin D(2) and J(2) induce apoptosis in human leukemia cells via activation of the caspase 3 cascade and production of reactive oxygen species.* Biochim Biophys Acta 2005;1743:291-304.
  11. Liao Z, Milas L. *COX-2 and its inhibition as a molecular target in the prevention and treatment of lung cancer.* Expert Rev Anticancer Ther 2004;4:543-60.
  12. Brown JR, DuBois RN. *Cyclooxygenase as a target in lung cancer.* Clin Cancer Res 2004;10:4266s-4269s.
  13. Sandler AB, Dubinett SM. *COX-2 inhibition and lung cancer.* Semin Oncol 2004;31:45-52.
  14. Ramsay RG, Friend A, Vizantios Y, Freeman R, Sicurella C, Hammett F, Armes J, Venter D. *Cyclooxygenase-2, a colorectal cancer non-steroidal anti-inflammatory drug target, is regulated by c-MYB.* Cancer Res 2000;60:1805-9.
  15. Yuan CJ, Mandal AK, Zhang Z, Mukherjee AB. *Transcriptional regulation of cyclooxygenase-2 gene expression: novel effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs.* Cancer Res 2000;60:1084-91.
-

---

# Organiske opløsningsmidler, rygning og kronisk bronkitis. Et epidemiologisk studie blandt 3.387 mænd i Copenhagen Male Study.

Af Niels Ebbelhøj, Hans-Ole Hein, Poul Suadicani, Finn Gyntelberg, Arbejds- og Miljømedicinsk Afdeling, Bispebjerg Hospital

---

## Baggrund

At rygning er en risikofaktor for udvikling af kronisk bronkitis (KB) har været kendt længe, men der er stigende opmærksomhed om andre årsager til KB og specielt på risikoen forbundet med kombineret eksponering for rygning og forskellige erhvervsmæssige faktorer (1,2).

Målet med denne undersøgelse var at beskrive interaktionen mellem rygning og lang tids erhvervsmæssig udsættelse for organiske opløsningsmidler og betydningen for prævalensen af KB i en population af midaldrende mænd.

## Materiale og metoder

Copenhagen Male Study (3) blev grundlagt i 1970 som et prospektivt kohortestudie med henblik på at undersøge risikofaktorer for udvikling af kardiovaskulære lidelser. 5.249 mænd i alderen 40-59 (median 48) år blev inkluderet. I 1985-86 blev alle overlevende fra 1970 undersøgelsen opsporet, på nær 34 emigranter, og 3.387 mødte til genundersøgelse (75 %). Denne population var nu 63 år gamle (range 53-74). Efterundersøgelsen fandt sted på Københavns Amts Sygehus i Glostrup og blev udført af Hans Ole Hein, Arbejds- og Miljømedicinsk Klinik, Bispebjerg Hospital.

### Spørgeskema

Spørgeskemaet omfattede en række spørgsmål om helbred, livsstil og arbejdsmæssig udsættelse for organiske opløsningsmidler, maling og lak, støv, kulde og træk (4). ”Har du været udsat for.... ofte (flere gange om ugen) i nuværende eller tidligere job?” Og skulle besvares med ja eller nej. ”Hvis ja, i hvor mange

år?” ”Har du været udsat for organiske opløsningsmidler (triklorethylen, tetraklorethan, etc.)?” Endvidere spurgte vi til udsættelse for ”dampe fra maling eller lak”.

Halvdelen af de, der havde været udsat for organiske opløsningsmidler rapporterede også udsættelse for maling og lak, og en lille gruppe kun for maling og lak.

I denne undersøgelse blev de, der rapporterede udsættelse for organiske opløsningsmidler, betegnet ”eksponerede”. Til sammenligningsgruppe er valgt de, der ikke rapporterede udsættelse for nogen af delene.

Til analyserne er valgt de, der rapporterede udsættelse i 5 år eller mere, og til sammenligningsgruppe de, der ikke rapporterede udsættelse for organiske opløsningsmidler.

At dømme efter jobklassifikation, firma og selvrapporteret udsættelse har opløsningsmidlerne mest drejet sig om klorerede opløsningsmidler til affedtning i metalindustrien, og for mekanikernes vedkommende også benzin.

Diagnosen KB blev baseret på British Medical Research Councils spørgeskema om luftvejs-symptomer (5). Hoste med opspyt mindst 3 måneder om året i mindst 2 år blev klassificeret som KB. Af 3.208 mænd med brugbare spørgeskemaoplysninger blev 461 (14,4 %) klassificeret som havende KB.

Prævalensen var 5,3 % blandt aldrigrygere, og 7,0 %, 4,7 % og 7,7 % blandt mænd, der holdt op med at ryge for hhv. >15, 5-10 og < 5 år siden. Blandt aktuelle rygere var prævalensen

Tabel 1. Bivariate analyser af livsstil, arbejdsmæssig eksponering, sociale og sociodemografiske karakteristika i relation til prævalens af kronisk bronkitis blandt mænd med eller uden erhvervmæssig udsættelse for organiske opløsningsmidler. 3.208 mænd i København i årene 1970-86.

	<b>KB</b> n=461 (14,4 %)	<b>Ikke KB</b> n=2747 (85,6 %)	P <sup>a)</sup>
<b>Livstilsfaktorer:</b>			
Aktuel rygning, %	80,5 %	51,0 %	<0,001
Tidligere rygning, %	13,4 %	35,3 %	<0,001
Kun rygere:			
Inhalation vs. ikke, %	81,2 %	71,8 %	0,001
Mængde tobak, g/d (SD)	17,2(7,9)	14,9(7,7)	<0,001
Alkoholforbrug:			
Abstinens, %	12,0 %	10,7 %	
Moderat (1-21 genstande/uge), %	51,7 %	60,4 %	
Mere end moderat (22-35 genstande/uge), %	21,5 %	18,6 %	0,003
Stort forbrug (>35 genstande/uge), %	14,8 %	10,3 %	
Lav fysisk aktivitet i fritid (LTPA), %	52,0 %	47,3 %	0,07
<b>Lang tids erhvervmæssig udsættelse:</b>			
Organiske opløsningsmidler, %	13,7 %	8,3 %	<0,001
Maling (lak, fernis), %	7,4 %	5,1 %	0,05
Kulde og træk, %	58,7 %	46,0 %	<0,001
Støv, %	12,2 %	6,7 %	<0,001
<b>Kliniske/parakliniske variable:</b>			
Højde, cm (SD)	174 (6)	173 (6)	0,03
Højde, niveauer			
Lav (-169 cm), %	30,5 %	22,6 %	
Mellem (170-175 cm), %	36,0 %	37,8 %	0,001
Høj (175 + cm), %	33,5 %	39,6	
Serum kotinin, ng/ml (SD)	325 (229)	198 (233)	<0,001
Kun rygere:			
Serum kotinin, ng/ml (SD)	393 (194)	341 (201)	<0,001
<b>Sociodemografiske karakteristika:</b>			
Lav social klasse (klasse IV/V), %	57,7 %	49,9 %	0,002
Pensioneret, %	53,4 %	45,6	0,005
Alder, år, mean (SD)	63,2(5,1)	62,8(5,2)	0,21

<sup>a)</sup> Chi-square test for kategoriske data, Student-T test for lineære data.

Tabel 2. Univariante analyser af livsstil, erhvervsmæssig udsættelse, kliniske og sociodemografiske karakteristika for mænd *med* og *uden* KB og *med* og *uden* en anamnese med lang tids udsættelse for organiske opløsningsmidler. 3.208 mænd i København i årene 1970-86.

	<b>KB</b> n=63 (21,6 %)	<b>Ikke KB</b> n=229 (78,4 %)	P <sup>a)</sup>	<b>KB</b> n=398 (13,6 %)	<b>Ikke KB</b> n=2518 (86,4 %)	P <sup>a)</sup>
<b>Livsstilsfaktorer:</b>	<b>Opløsnings-</b>	<b>eksponerede</b>		<b>Ikke</b>	<b>eksponerede</b>	
	<b>middel</b>					
Aktuel rygning, %	84,1 %	43,0 %	<0,001	79,9 %	51,7 %	<0,001
Kun rygere:						
Inhalation vs. ikke, %	81,1 %	75,0 %	0,42	81,2 %	71,5 %	0,001
Mængde tobak, g/d (SD)	17,3(7,1)	14,9(7,9)	0,07	17,2(8,0)	14,9(7,7)	<0,001
Alkoholforbrug:						
Abstinens, %	9,5 %	11,5 %		12,3 %	10,0 %	
Moderat (1-21 genstande/uge), %	54,0 %	59,5 %		51,4 %	60,5 %	
Mere end moderat (22-35 genstande/uge), %	19,0 %	19,8 %	0,33	21,9 %	18,5 %	0,006
Stort forbrug (>35 genstande/uge), %	17,5 %	9,3 %		14,4 %	10,4 %	
Lav fysisk aktivitet i fritid (LTPA), %	56,5 %	42,7 %	0,05	51,3 %	47,8 %	0,21
<b>Lang tids erhvervsmæssig udsættelse:</b>						
Maling (lak, fernis), %	45,0 %	40,0 %	0,62	56,1 %	43,7 %	<0,001
Kulde og træk, %	74,2 %	71,7 %	0,75	10,4 %	5,5 %	<0,001
Støv, %	24,1 %	19,7 %	0,47			
<b>Kliniske/parakliniske variable:</b>						
Højde, cm (SD)	171 (7)	173 (6)	0,005	174 (6)	173 (6)	0,03
Højde, niveauer						
Lav (-169 cm), %	47,6 %	24,2 %		27,7 %	22,4 %	
Mellem (170-175 cm), %	31,7 %	44,5 %	0,001	36,7 %	37,2 %	0,06
Høj (175 + cm), %	20,6 %	31,3 %		35,6 %	40,3 %	
Serum kotinin, ng/ml (SD)	352 (220)	159 (194)	<0,001	325 (229)	198 (233)	<0,001
Kun rygere:						
Serum kotinin, ng/ml (SD)	394 (189)	312 (176)	<0,01	393 (196)	343 (203)	<0,001
<b>Sociodemografiske karakteristika:</b>						
Lav social klasse (klasse IV/V), %	84,1 %	86,0 %	0,69	53,5 %	46,6 %	0,01
Pensioneret, %	61,9 %	60,3 %	0,89	52,0 %	45,0 %	0,009
Alder, år, mean (SD)	63,2(5,4)	63,0(5,0)	0,70	63,2(5,1)	62,8(5,2)	0,24

<sup>a)</sup> Chi-square test for kategoriske data, Student-T test for lineære data.



Tabel 3. Alle mænd. Odds Ratio (OR) for KB med livsstil, kliniske og sociodemografiske karakteristika inklusiv interaktionsled mellem langtidsudsættelse for opløsningsmidler og rygning blandt 3.208 mænd i København i årene 1970-86.

	<i>OR (95 % CI)</i>
Aktuel rygning vs. ikke	2,3 (1,6-3,3)
Interaktionsled rygning*opløsningsmiddeludsat dvs.	
Aktuel rygning og langtidsudsættelse for opløsningsmidler vs. alle andre	3,4 (1,8-6,1)
Inhalation vs. ikke	1,6 (1,2-2,2)
Pensioneret vs. ikke	1,4 (1,1-1,8)
Lang tids erhvervsmæssig udsættelse for kulde og træk vs. ikke	1,4 (1,1-1,7)
Lang tids erhvervsmæssig udsættelse for støv vs. ikke	1,6 (1,1-2,5)
Alkoholforbrug:	
Abstinens	1
Moderat (1-21 genstande/uge)	0,9 (0,6-1,3)
Mere end moderat (22-35 genstande/uge)	1,1 (0,7-1,7)
Stort forbrug (>35 genstande/uge)	1,5 (0,94-2,3)
Højde:	
Lav (-169 cm)	1
Mellem (170-175 cm)	0,8 (0,6-1,07)
Høj (175 + cm)	0,7 (0,5-0,97)

Variable med  $p > 0,10$  er ikke inkluderet i den endelige model.

Inkluderet i analysen: rygning, inhalation, alkoholforbrug, pensionsstatus, højde, langtidsudsættelse for kulde og træk, langtidsudsættelse for støv og interaktionsleddet mellem opløsningsmiddeludsættelse og rygning.

Variable er ordnet efter den statistiske styrke af associationen med KB efter multivariat justering i en logistisk regressionsmodel med baglæns elimination af variable.

af KB 20,3 %, hvorfor analyserne dikotomiserede studiepopulationen i aktuelle rygere vs. resten. I en tidligere undersøgelse er der fundet god korrelation i dette materiale mellem angivelsen af tobaksforbrug og S-cotinin (6).

## Resultater

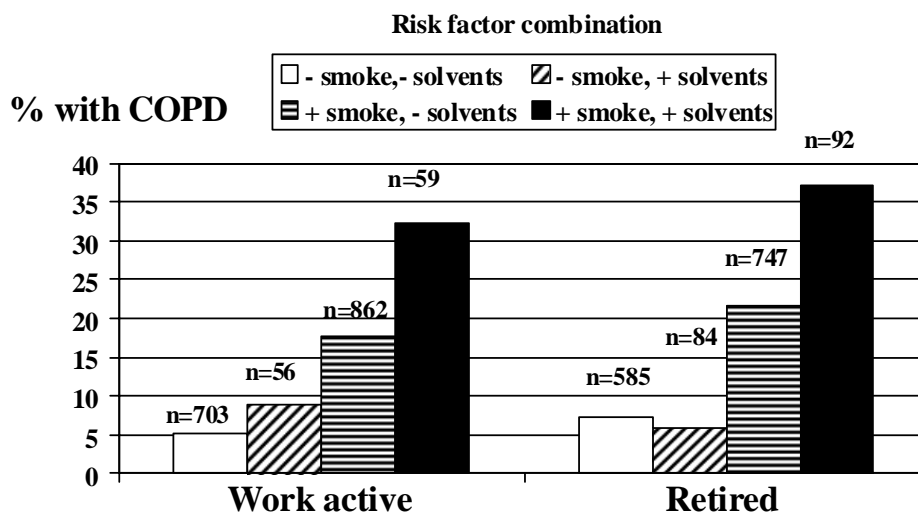
Tabel 1 viser populationen på 461 mænd med og 2.747 mænd uden KB. Som ventet er rygning den dominerende risikofaktor for KB, men også en række andre variable er associerede til KB. Tidligere rygning og alder var derimod ikke risikofaktorer.

Tabel 2 viser univariate analyser blandt opløsningsmiddeleksponerede og ueksponerede. I

begge grupper associerer rygning og højde til KB, blandt de ueksponerede også udsættelse for kulde og træk, alkoholindtag, lav socialklasse og pensionering.

Tabel 3 viser odds ratio for associationen for KB til livsstilsfaktorer og miljøfaktorer. De stærkest associerede er aktuel rygning, og især interaktionen mellem aktuel rygning og nuværende eller tidligere udsættelse for opløsningsmidler.

Figur 1 viser odds ratio for KB relateret til rygestatus og opløsningsmiddeludsættelse blandt mænd, der hhv. stadig arbejder eller er gået på pension.



Figur 1. Prævalensen af kronisk bronkitis sammenholdt med rygestatus og langtidsudsættelse for organiske opløsningsmidler hos erhvervsaktive og pensionerede mænd.

## Diskussion

Som ventet finder vi rygning som den dominerende risikofaktor for KB.

I litteraturen har andre mistænkte risikofaktorer kun vist en effekt blandt den lille gruppe af ikkerygere, og de har derfor traditionelt kun i begrænset omfang været anset for uafhængige risikofaktorer (2).

Interaktionen mellem rygning og erhvervs-mæssig udsættelse har hidtil kun været sporadisk beskrevet i litteraturen, men vores undersøgelse demonstrerer en meget stærk association mellem den kombinerede udsættelse og KB.

Organiske opløsningsmidler er en stor gruppe af biologisk aktive kemikalier med overvejende fedtopløsende og irritative effekter. De eksponerede grupper i denne undersøgelse bestod overvejende af mekanikere og en stor gruppe ufaglærte på værksteder hos DSB, i militæret og hos Post Danmark. De har anvendt klorerede opløsningsmidler til affedning, men også dampe fra andre opløsningsmidler er indgået i eksponeringen. Eksklusionen af en lille gruppe, der kun angav udsættelse for ”dampe fra lak og maling” giver en

lille fortynding af den estimerede effekt af opløsningsmidler, men vil ikke grundlæggende ændre på resultatet.

I tværsnitsundersøgelser med retrospektive eksponeringsoplysninger er der altid en risiko for bias. Eksponeringsoplysningerne er tidligere valideret (7), og der er god overensstemmelse mellem job, branche og de angivne eksponeringsoplysninger. Yderligere er diagnosen KB stillet på baggrund af et velvalideret spørgeskema og tobaksforbruget kontrolleret ved S-cotinin (6).

Social konfounding kan være et problem i undersøgelsen, idet udsættelsen for opløsningsmidler er meget ulige fordelt blandt blue- og white-collar ansatte. Derfor reanalyserede vi data kun for socialgruppe 4 og 5, som havde den største opløsningsmiddeludsættelse, uden at det ændrede ved resultaterne. Vi anser derfor ikke social konfounding for at have nogen stor effekt på resultatet af undersøgelsen.

KB er hovedsageligt en inflammatorisk lidelse, og en additiv effekt af flere nox'er er derfor meget plausibel. Vores eksponeringsoplysninger er livstidsprævalenser og da interaktionen med rygning er ens blandt pensionerede og stadigt erhvervsaktive, kunne det tyde på, at

---

der sker en irreversibel skade på lungeepitelet. Det er i modsætning til effekten af rygning, som i andre studier er fundet at aftage med tiden efter rygeophør.

Konklusionen på undersøgelsen er, at rygende mænd med langtidsudsættelse for organiske opløsningsmidler har en stærkt øget risiko for udvikling af kronisk bronkitis, og at interaktionen mellem rygning og en erhvervsmæssig eksponering måske har været undervurderet.

Forebyggelsen er allerede godt i gang, idet udsættelsen for opløsningsmidler på arbejdspladser er nedbragt betydeligt, og andelen af rygere er for nedadgående. I den sammenhæng er det uheldigt, at grupper med det dårligste arbejdsmiljø er de sidste til at holde op med at ryge.

Denne artikel bygger på:

Ebbehøj NE, Hein HO, Suadicani P, Gyntelberg F. *Occupational Organic Solvent Exposure, Smoking, and Prevalence of Chronic Obstructive Pulmonary Disease - An Epidemiological Study of 3387 Men*. J Occup Environ Med 2008;50:730-5.

Yderligere oplysninger: Niels Ebbehøj.  
[ne01@bbh.regionh.dk](mailto:ne01@bbh.regionh.dk)

## Referencer

1. Cohen BH, Ball WC Jr, Brashears S et al. *Risk factors in chronic obstructive pulmonary disease (COPD)*. Am J Epidemiol 1977;105:223-32.
2. Heederik D, Kromhout H, Burema J et al. *Occupational exposure and 25 year incidence rate of non-specific lung disease: the Zutphen study*. Int J Epidemiol 1990;19:945-952.
3. Gyntelberg F. *Physical fitness and coronary heart disease in male residents in Copenhagen aged 40-59*. Dan Med Bull 1973;20:1-4.
4. Suadicani P, Hein HO, Meyer HW, Gyntelberg F. *Exposure to cold and draught, alcohol consumption, and the NS-phenotype are associated with chronic bronchitis*. Occup Environ Health 2001;58:160-4.

5. Fletcher CM, Elmes PC, Fairbairn AS et al. *The significance of respiratory symptoms and the diagnoses of chronic bronchitis in a working population*. BMJ 1959;257-66.
6. Suadicani P, Hein HO, Gyntelberg F. *Serum validated tobacco use and social inequalities in risk of ischaemic heart disease*. Int J Epidemiol 1994;23:293-300.
7. 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.

## Ny kandidatuddannelse i miljøkemi og sundhed

Mange tusinde kemikalier påvirker miljøet i et moderne samfund. Den nye kandidatuddannelse i miljøkemi og sundhed beskæftiger sig med de mulige følgevirkninger, det kan have for miljøet og for menneskers sundhed.

Uddannelsen er tværfaglig og består af obligatoriske og valgfri kurser. Uddannelsen er forankret på Det Biovidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet, men undervisningen foregår på flere forskellige fakulteter. Undervisningen foregår på engelsk.

Uddannelsen er sammensat af fagområderne:

- Miljøkemi
- Økotoxikologi
- Human toksikologi
- Epidemiologi
- Risikovurdering

Ansøgere med en bachelorgrad fra Det Biovidenskabelige Fakultet skal søge inden 1. juni for studiestart i september.

For yderligere oplysninger se:

<http://www.life.ku.dk/uddannelse>

og vælg ”Kandidatuddannelser” og derefter ”Miljøkemi og sundhed”.

---

# Review og dyrestudium: Kan hormonforstyrrende kemikalier øge risikoen for fedme?

Af Julie Boberg, Marta Axelstad og Christine Nellemann, DTU Fødevareinstituttet.

---

## Review

### *Hormonforstyrrende stoffer og fedme*

Hormonforstyrrende stoffer i miljøet kan påvirke reproduktionen og give misdannelser hos forsøgsdyr og har muligvis samme effekter hos mennesker. I de senere år har man diskuteret, om hormonforstyrrende stoffer i miljøet også bidrager til udvikling af fedme og insulinresistens (1-3). Da forekomsten af fedme blandt danske børn stiger alarmerende (4), må det undersøges, om fedme skyldes andet end stigende kalorieindtag og faldende energiforbrug. Visse undersøgelser tyder på, at fedme kan opfattes som en udviklingskade og at mennesket er sårbar over for hormonforstyrrende stoffer i miljøet ("environmental obesogens") ved eksponering i særlige perioder af udviklingen. Især fosterperioden kan være følsom over for påvirkning med kemikalier, der medvirker til "programmering" af metabolismen og øger risikoen for fedme og metaboliske sygdomme senere i livet.

Vores indgangsvinkel til undersøgelse af sammenhænge mellem miljøforurenende kemikalier og fedme var at studere udvalgte hormonforstyrrende stoffers påvirkning af peroxisome proliferator activated receptors (PPARs) samt påvirkning af blodniveauet af de metabolismerelaterede hormoner leptin og insulin hos rottefostre. I det følgende gennemgår vi nyere litteratur om, hvordan kemikalier kan påvirke fedme og reproduktion via interaktion med PPARs og ændringer i leptinniveauet.

I tabel 1 ses en oversigt over mulige sammenhænge mellem kemikalier og fedme. De angivne kemikalier vides også at påvirke kønshormonbalancen hos forsøgsdyr, særligt ved eksponering i fostertilværelsen og under udvik-

lingen. Effekten på kønshormonerne er til dels uafhængig af mekanismen bag stoffernes metaboliske påvirkninger, men der er også klare sammenhænge mellem fedme og reproduktion. Således kan overvægt hos mænd påvirke testikelfunktionen og føre til dårlig sædkvalitet og lav produktion af testosteron, mens et lavt testosteronniveau kan medvirke til insulinresistens (5). Hos kvinder ses overvægt i barndommen at føre til tidlig pubertet og nedsat fertilitet, mens reduktion af østrogenniveauet, f.eks. ved menopausen, kan føre til fedme (6).

### *PPARs og fedme*

De fedmefremmende effekter af kemikalierne nævnt i tabel 1 kan skyldes interaktion med kernereceptorer, f.eks. PPARs. Der kendes 3 subtyper af PPARs,  $\alpha$ ,  $\gamma$  og  $\delta$ , som regulerer faktorer af betydning for fedtmetabolisme, kolesteroltransport og steroidsyntese, men er også vist at have betydning for reguleringen af celledød og proliferation. PPARs interagerer med andre kernereceptorer som retinoidreceptoren, thyroïdreceptoren og østrogenreceptorerne ved fælles binding til targetgenerne. Kemikalier, der interagerer med PPARs, kan således tænkes at påvirke PPAR-regulerede gener samt modulere andre hormonreceptorers effekter.

Sammenhængen mellem PPAR aktivering og fedme er kompleks, idet PPAR aktiverende stoffer kan virke fedmefremmende og på samme tid modvirke fedmerelaterede sygdomme. For eksempel aktiveres PPAR $\gamma$  af lægemidlet rosiglitazon, der anvendes til behandling af diabetes, da det øger insulinfølsomheden. Samtidig medfører behandlingen en øget risiko for fedme (28).

Tabel 1: Miljøforurenende kemiske stoffer er vist at virke fedmefremmende i dyreforsøg eller er associerede med fedme og fedmerelaterede sygdomme hos mennesker. I cellebaserede forsøg er det vist, at visse stoffer fremmer differentiering af fedtceller (adipocytter) eller aktiverer peroxisome proliferator activated receptors (PPARs). Flere af stofferne påvirker samtidig produktion eller virkning af kønshormoner.

	Effekt in vivo	Akkumulering i fedtvæv	Adipocyt differentiering <i>in vitro</i>	PPAR aktivering (+) eller hæmning (-)	Påvirkning af kønshormoner
<b>Polychlorerede biphenyler (PCB)</b>	Associeret med diabetes hos mennesker (7-10) og mus (11)	+	+(11)	-(12)	
<b>DDE/DDT</b>	Associeret med diabetes hos mennesker (8)	+	+(13)		Androgen receptor antagonist (14)
<b>Dioxin (TCDD)</b>	Associeret med diabetes hos mennesker (10)	+	+(15)		Testosteron-hæmmende hos rottefostre (16)
<b>Hexachlorbenzen (HCB)</b>	Associeret med overvægt hos børn (17)	+			
<b>Perfluorerede forbindelser (PFOA/PFOS)</b>	Nedsat fødselsvægt hos børn (18) og mus (19)	-		+(20)	Testosteron-hæmmende hos voksne rotter (21)
<b>Organotin, tributyltin (TBT)</b>	Fedme hos voksne mus (22)	+	+(22)	+(22)	Aromatasehæmmer: øger testosteron, mindsker østrogen (1)
<b>Bisphenol A</b>	Overvægt hos mus (23)	-	+(24)		Østrogenlignende
<b>Phthalater</b>	Associeret med abdominal fedme og insulinresistens hos mænd (25)	-	+(26)	+(20;26)	Testosteron-hæmmende hos rottefostre
<b>Diethylstilbestrol (DES)</b>	Fedme hos voksne mus (27)	-			Østrogenlignende

### PPARs og reproduktion

PPARs regulerer også en række gener af betydning for omdannelsen af kolesterol til kønshormoner, blandt andet testosteron. PPAR aktiverende stoffer, f.eks. rosiglitazon, hæmmer testosteronproduktionen hos mennesker (29;30), ligesom visse miljøforurenende kemikalier kan nedsætte testosteronproduktion hos forsøgsdyr. Visse phthalater, der anvendes som plastblødgørere, kan både aktivere PPARs og hæmme testosteronproduktionen hos forsøgs-

dyr, og der ses i nogen grad sammenhæng mellem phthalaternes evne til at aktivere PPARs og deres antiandrogene effekt (31). Gazouli et al. (2002) viste, at PPAR agonister, blandt andet en phthalat, hæmmer testosteronproduktion hos vildtype mus, men ikke hos PPAR $\alpha$  knockout mus (32). Dette tyder på, at den testosteronhæmmende effekt skyldes interaktion med PPAR $\alpha$ .

I forsøget beskrevet neden for undersøgte vi, hvordan fire PPAR agonister, heraf en phtha-

---

lat, påvirkede maskulinisering og testosteronproduktion hos rottefostre (se også (33;34)). Desuden undersøgte vi, om stofferne ændrede produktionen af de fedmerelaterede hormoner insulin og leptin.

### *Leptin og fedme*

Insulin og leptin er med til at regulere kroppens omsætning af næringsstoffer, og ændringer i disse hormoner tidligt i livet kan påvirke, hvordan kroppens metabolisme er ”programmeret” senere i livet. Leptin produceres i fedtvæv og regulerer appetit og fedtmetabolisme via cytokinreceptorer i hypothalamus (35). Leptin menes også at være af betydning for ”programmering” tidligt i livet af den metaboliske kapacitet senere i livet. Dyreforsøg har vist, at lave leptinniveauer i fostertilværelsen kan føre til øget risiko for fedme og insulinresistens senere hen (36;37). Derfor undersøgte vi, om miljøforurenende kemikalier kan påvirke rottefostres blodniveauer af insulin og leptin (34).

### *Leptin og reproduktion*

Leptin kan desuden være et af forbindelsesledene mellem fedme og reproduktion, idet leptin er vist at hæmme steroidsyntese både i testikler og ovarier i dyreforsøg og *in vitro* undersøgelser. Produktionen af kønshormoner hæmmes således via nedregulering af gener involveret i steroidsyntese (38). Det er ikke afklaret, om det høje leptinniveau, der ses i blodet hos svært overvægtige mænd, er årsag til den lave testosteronproduktion, der samtidig ses hos disse mænd (38).

### *Opsummering*

Meget tyder på komplekse sammenhænge mellem kemisk påvirkning af kønshormoner, fedtproducerende hormoner og PPARs på den ene side og effekter på reproduktion og fedme på den anden.

Vi har i et dyreforsøg med drægtige rotter undersøgt PPAR agonister for effekter på såvel kønshormoner som metaboliske hormoner i fostertilværelsen.

## Dyrestudium: PPAR-agonisters effekt på leptin, insulin og testosteron hos rottefostre (33;34)

### *Formål*

Vi undersøgte Diisobutylphthalate (DiBP), der anvendes som plastblødgører, perfluorooctanoat (PFOA), der anvendes til overfladebehandling, og butylparaben, et konserveringsmiddel i creme og kosmetik. Disse stoffer vides at kunne hæmme testosteronproduktionen hos rotter i forskellige aldersgrupper, og vi ville undersøge, om de også hæmmer testosteronproduktion hos hanrottefostre og dermed kan påvirke reproduktionssystemets udvikling. Flere phthalater er klassificerede som helbredsskadelige på grund af reproduktionsskader, som netop er forårsaget af en hæmning af testosteronproduktion hos rottefostre. Da stofferne også er PPAR agonister, undersøgte vi samtidig effekten af lægemidlet rosiglitazon, der også er en PPAR agonist og vides at kunne påvirke testosteronproduktionen (29;30). Foruden testosteron-effekten målt blodniveauet af leptin og insulin hos afkommet for at undersøge, om tidlig påvirkning med disse kemikalier kan medvirke til at ændre ”programmeringen” af det metaboliske system ved ændringer i hormonniveauerne.

### *Metode*

5 grupper à 8 drægtige Wistar rotter blev doseret fra dag 7 af drægtigheden (gestationsdag 7, GD 7) til GD 21 med DiBP, butylparaben, PFOA eller rosiglitazon (henholdsvis 600, 100, 20 og 1 mg/kg kropsvægt/dag). Hormonniveauer og kønsudvikling hos afkommet blev undersøgt på GD 21, dvs. kort inden forventet fødsel, da dette er det bedste tidspunkt at se en eventuel påvirkning af testosteronproduktion. Desuden blev 2 grupper à 8 drægtige Wistar rotter doseret fra GD 7 til 19, og afkommet blev undersøgt for hormonniveauer og kønsudvikling på GD 19. Testosteronniveau i blod og testikler samt testosteronproduktion i testikler *ex vivo* (testosteron produceret af testikel ved inkubation 3 timer) blev målt med fluorescens immunoassay som beskrevet i (39). Som et mål

for antiandrogen påvirkning af reproduktionssystemet målt anogenitalafstand, dvs. afstanden fra anus til genitalierne, som beskrevet i (33). Anogenitalafstanden er ca. dobbelt så lang hos hanner sammenlignet med hunner og kan forandres ved påvirkning med antiandrogene stoffer, dvs. stoffer, der modvirker dannelse eller funktion af de mandlige kønshormoner. Leptin og insulin blev målt i blod med Luminex multiplex assay (34).

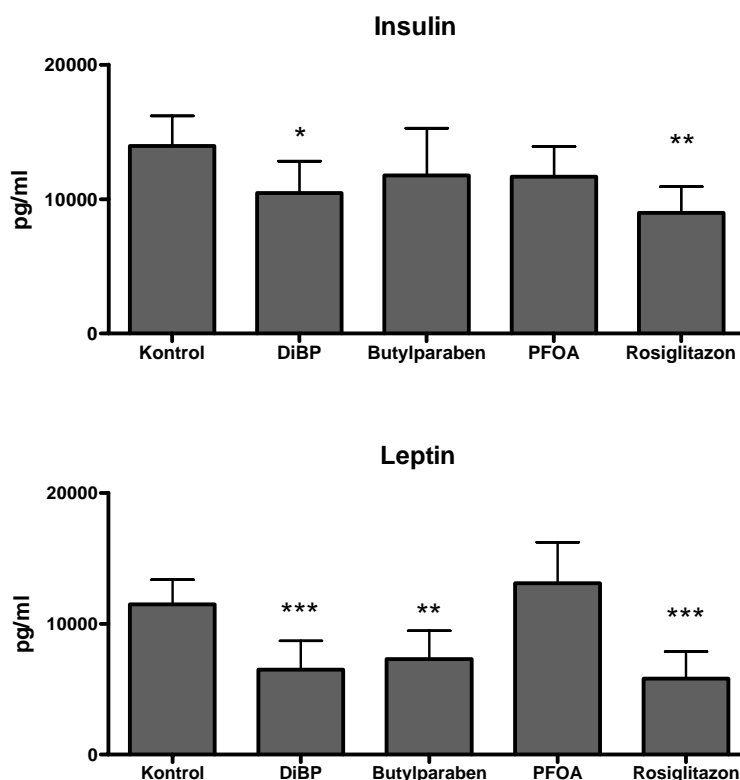
### Resultater

DiBP, butylparaben og rosiglitazon reducerede plasmaleptin hos både han- og hunfostre (figur 1). DiBP og rosiglitazon reducerede desuden fostrenes plasmainsulin (figur 1). Hos hanner reducerede DiBP testosteronproduktion og testosteronniveauet i testikler på GD 21 (figur 2). Desuden mindskede DiBP anogenitalafstan-

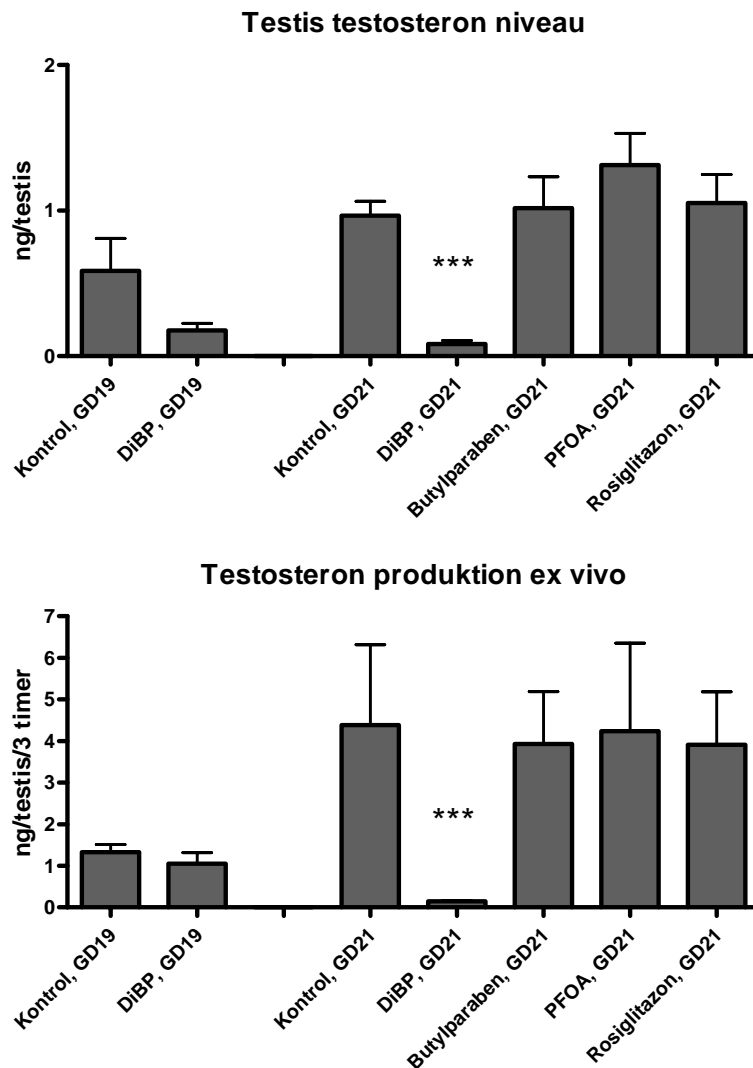
den både på GD 19 og 21, et tegn på demaskulinisering (figur 3). Hos hunner øgede DiBP anogenitalafstanden (fig. 3). Anogenitalafstand (ikke vist) og testosteronniveau samt -produktion (fig. 2) blev ikke ændret ved ekspone- ring for butylparaben, PFOA og rosiglitazon.

### Diskussion

Studiet viste, at DiBP og butylparaben reducerede leptinniveauet hos fostre på samme måde som rosiglitazon. Leptin produceres af fedtvævet og afspejler kroppens fedtmængde, men i dette forsøg er det lave leptinniveau uafhængigt af kropsvægt, da der ikke ses ændring i kropsvægt hos dyr doseret med butylparaben eller rosiglitazon. Dog har afkom doseret med DiBP en let (10 %, ikke statistisk signifikant) reduceret kropsvægt sammenlignet med kontrol- dyr.



Figur 1. Plasma insulin og plasma leptin hos han- og hunrotter GD 21. Middel + S.D. (n = 6–8). \*: p < 0.05; \*\*: p < 0.01; \*\*\*: p < 0.001 ved sammenligning med kontrol.



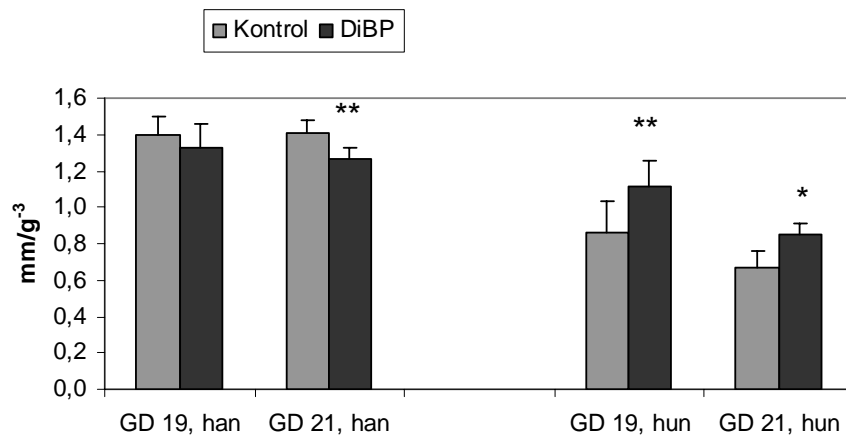
Figur 2. Testosteronniveau i testikler og testosteronproduktion i testikler *ex vivo* GD 19 og 21. Middel + S.D. (n = 6–8). \*\*\*:  $p < 0.001$  ved sammenligning med kontrol.

Det lave leptinniveau er interessant, da leptin spiller en vigtig rolle i den udviklingsmæssige programmering af fedme og insulinresistens (37). Unger af underernærede drægtige rotter har lave leptinniveauer omkring fødselstidspunktet og bliver fede med forhøjede leptin- og insulin-niveauer som voksne, særligt i kombination med overernæring. Leptins betydning understreges af, at vægt, leptin- og insulin-niveau normaliseres senere i livet, hvis disse rotter får leptintilskud kort efter fødslen (37).

Vores forsøg fortæller ikke noget om de sene effekter af dosering med DiBP, butylparaben og rosiglitazon, men det kan tænkes, at det lave leptinniveau hos fostrene fører til øget risiko for fedme og fedmerelaterede sygdomme senere i livet. I overensstemmelse med hypotesen om "environmental obesogens" kan det tænkes, at også menneskers eksponering for parabener og phthalater i fostertilværelsen er en medvirkende årsag til den stigende udvikling af fedme og livsstilssygdomme. Undersøgelser



### Anogenital afstand / kropsvægt<sup>3</sup>



Figur 3. Anogenitalafstand / kropsvægt<sup>3</sup> GD 19 og 21. \*: p < 0.05; \*\*: p < 0.01 ved sammenligning med kontrol.

har vist, at PPAR $\gamma$ - og PPAR $\alpha$  agonister reducerer leptinniveauet hos overernærede voksne rotter, men ikke ændrer insulin- eller leptinniveauet hos normalvægtige rotter (40). Dermed tyder resultaterne af vores studie på, at rotter i fosterperioden er mere sårbare over for kemikalieinducerede forandringer i insulin- og leptinniveau end i senere perioder i livet.

Både DiBP og rosiglitazon reducerer insulin-niveauet hos fostrene, hvilket tyder på en fælles virkningsmekanisme. Betydningen af lavt insuliniveau i fosterlivet kendes ikke, men det er i dyremodeller for intrauterin væksthæmning vist, at rottefostre med lavt insuliniveau har nedsat glucoseoptagelse og senere i livet udvikler insulinresistens (41). Hos mennesker har man fundet associationer mellem høj phthalateksponering, insulinresistens og fedme (25), men der kræves yderligere undersøgelser for at påvise, om der er årsagssammenhænge mellem tidlig phthalateksponering og senere insulinresistens.

Testosteronniveau og -produktion var lavere hos DiBP-eksponerede hanfostre end hos kontroller både på GD 19 og 21, ligesom anogenitalafstanden var kortere. En kortere anogenitalafstand er tegn på demaskulinisering af hanner og ses også ved eksponering af rotter for andre

phthalater som di-n-butylphthalat og diethylhexylphthalat (42). I forbindelse med det lave testosteronniveau hos DiBP-eksponerede dyr sås også en nedregulering af gener involveret i steroidsyntesen (34). Visse af disse gener er reguleret af PPARs, men det er uafklaret, om PPAR aktivering er årsag til testosteronhæmningen.

Ingen af de andre testede kemikalier påvirkede testosteron eller anogenitalafstand hos rotteungerne, selvom disse kemikalier i andre studier (i samme doser) har påvirket testosteronproduktion hos unge forsøgsdyr (21;43). Dermed forekommer fostrene at være mindre sårbare over for kemisk påvirkning af testosteronproduktion end unge rotter. Dette kan skyldes, at der er forskelle mellem fostre doseret in utero og direkte doserede unge dyr med hensyn til optagelse, fordeling og metabolisme af stofferne. Det er muligt, at andre doser eller doseringsveje vil vise antiandrogene effekter af disse stoffer.

Hunfostre eksponeret for DiBP havde en kortere anogenitalafstand end kontroller, hvilket tyder på en maskulinisering af disse hunner. Hos mennesker forekommer ”maskulinisering” i form af højt androgenniveau sammen med fedme, insulinresistens og dårlig frugtbarhed

---

hos kvinder med polycystisk ovarie syndrom (PCOS). PCOS kan skyldes forhøjet androgen-niveau i fostertilværelsen (44). En interessant hypotese er, at phthalater og andre kemikalier via en forøgelse af androgenniveauet i fosterlivet kan medføre symptomerne på PCOS. Faktisk er det i dyremodeller og celleforsøg vist, at visse phthalater også påvirker ovariefunktionen (45). Da PCOS hos nogle kvinder er relateret til en genetisk polymorfi i PPAR $\gamma$ -genet (46), er det nærliggende at forestille sig, at kemiske forstyrrelser af PPAR funktion i fostertilværelsen kan forårsage PCOS-lignende effekter. Disse sammenhænge er dog ikke bevist og kræver yderligere studier af, hvordan miljøforurenende eller endogene PPAR aktiverende stoffer påvirker hunfosterets balance mellem de hanlige og hunlige kønshormoner såvel som insulinbalancen.

### Opsummering

DiBP, butylparaben og rosiglitazon påvirker således leptinniveauet hos rottefostre, hvilket kan tænkes at medvirke til ændret ”programmering” af metabolismen med risiko for fedme senere i livet. DiBP virker samtidig antiandrogen ved at hæmme produktionen af testosteron. Disse studier løfter kun en flig af sløret for mulige sammenhænge mellem hormonforstyrrende kemikalier, nedsat frugtbarhed og fedme, men rejser samtidig en række spørgsmål, der kræver yderligere undersøgelser. Samlet set bidrager resultaterne af disse undersøgelser til den øgede bekymring for menneskets eksponering for phthalater og parabener, da de afslører nye effekter af eksponering for disse stoffer.

### Perspektiver

Der er efterhånden forståelse for, at fedme ikke kun er et spørgsmål om ubalance mellem kost og motion. Hvis hormonforstyrrende kemikalier i miljøet kan påvirke den tidlige udvikling og øge risikoen for fedme, vil det være muligt at forebygge en del af fedmeepidemien ved regulering fra myndighedernes side. Kemikaliregulering kan dermed anvendes som middel i kampen mod fedme, hvis de ”skyldige” kemikalier kan erstattes af sikrere alternativer.

Projektet er støttet af Nordisk Ministerråd og Statens Sundhedsvidenskabelige Forskningsråd (bevilling nr. 22-03-0198 og 2107-04-0006).

Yderligere oplysninger: Julie Boberg.  
[jubo@food.dtu.dk](mailto:jubo@food.dtu.dk)

### Referencer

1. Grun F, Blumberg B. *Environmental obesogens: organotins and endocrine disruption via nuclear receptor signaling*. Endocrinology 2006;147:S50-S55.
2. Heindel JJ. *Endocrine disruptors and the obesity epidemic*. Toxicol Sci 2001;76:247-9.
3. Newbold RR, Padilla-Banks E, Jefferson WN, Heindel JJ. *Effects of endocrine disruptors on obesity*. Int J Androl 2008;31:201-8.
4. Matthiessen J, Velsing GM, Fagt S, Biltoft-Jensen A, Stockmarr A, Andersen JS, Trolle E. *Prevalence and trends in overweight and obesity among children and adolescents in Denmark*. Scand J Public Health 2008;36:153-160.
5. Goulis DG, Tarlatzis BC. *Metabolic syndrome and reproduction: I. testicular function*. Gynecol Endocrinol 2008;24:33-9.
6. Jasik CB, Lustig RH. *Adolescent obesity and puberty: the “perfect storm”*. Ann N Y Acad Sci 2008;1135:265-79.
7. Codru N, Schymura MJ, Negoita S, Rej R, Carpenter DO. *Diabetes in relation to serum levels of polychlorinated biphenyls and chlorinated pesticides in adult Native Americans*. Environ Health Perspect 2007;115:1442-7.
8. Everett CJ, Frithsen IL, Diaz VA, Koopman RJ, Simpson WM Jr, Mainous AG 3<sup>rd</sup>. *Association of a polychlorinated dibenzo-p-dioxin, a polychlorinated biphenyl, and DDT with diabetes in the 1999-2002 National Health and Nutrition Examination Survey*. Environ Res 2007;103:413-8.
9. Vasiliu O, Cameron L, Gardiner J, Deguire P, Karmaus W. *Polybrominated biphenyls, polychlorinated biphenyls, body weight, and incidence of adult-onset diabetes mellitus*. Epidemiology 2006;17:352-9.

- 
10. Carpenter DO. *Environmental contaminants as risk factors for developing diabetes*. Rev Environ Health 2008;23:59-74.
  11. Arsenescu V, Arsenescu RI, King V, Swanson H, Cassis LA. *Polychlorinated biphenyl-77 induces adipocyte differentiation and pro-inflammatory adipokines and promotes obesity and atherosclerosis*. Environ Health Perspect 2008;116:761-8.
  12. Arzuaga X, Reiterer G, Majkova Z, Kilgore MW, Toborek M, Hennig B. *PPARalpha ligands reduce PCB-induced endothelial activation: possible interactions in inflammation and atherosclerosis*. Cardiovasc Toxicol 2007; 7:264-72.
  13. Moreno-Aliaga MJ, Matsumura F. *Effects of 1,1,1-trichloro-2,2-bis(p-chlorophenyl)-ethane (p,p'-DDT) on 3T3-L1 and 3T3-F442A adipocyte differentiation*. Biochem Pharmacol 2002; 63:997-1007.
  14. Kelce WR, Stone CR, Laws SC, Gray LE, Kemppainen JA, Wilson EM. *Persistent DDT metabolite p,p'-DDE is a potent androgen receptor antagonist*. Nature 1995;375:581-5.
  15. li w, Vogel CF, Fujiyoshi P, Matsumura F. *Development of a human adipocyte model derived from human mesenchymal stem cells (hMSC) as a tool for toxicological studies on the action of TCDD*. Biol Chem 2008;389:169-77.
  16. Adamsson A, Simanainen U, Viluksela M, Paranko J, Toppari J. *The effects of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin on foetal male rat steroidogenesis*. Int J Androl 2008.
  17. Smink A, Ribas-Fito N, Garcia R, Torrent M, Mendez MA, Grimalt JO, Sunyer J. *Exposure to hexachlorobenzene during pregnancy increases the risk of overweight in children aged 6 years*. Acta Paediatr 2008;97:1465-9.
  18. Fei C, McLaughlin JK, Tarone RE, Olsen J. *Fetal growth indicators and perfluorinated chemicals: a study in the Danish National Birth Cohort*. Am J Epidemiol 2008;168:66-72.
  19. Wolf CJ, Fenton SE, Schmid JE, Calafat AM, Kuklennyik Z, Bryant XA, Thibodeaux J, Das KP, White SS, Lau CS, Abbott BD. *Developmental toxicity of perfluorooctanoic acid in the CD-1 mouse after cross-foster and restricted gestational exposures*. Toxicol Sci 2007;95: 462-73.
  20. Maloney EK, Waxman DJ. *trans-Activation of PPARalpha and PPARgamma by structurally diverse environmental chemicals*. Toxicol Appl Pharmacol 1999;161:209-18.
  21. Cook JC, Murray SM, Frame SR, Hurtt ME. *Induction of Leydig cell adenomas by ammonium perfluorooctanoate: a possible endocrine-related mechanism*. Toxicol Appl Pharmacol 1992;113:209-17.
  22. Grun F, Watanabe H, Zamanian Z, Maeda L, Arima K, Cubacha R, Gardiner DM, Kanno J, Iguchi T, Blumberg B. *Endocrine-disrupting organotin compounds are potent inducers of adipogenesis in vertebrates*. Mol Endocrinol 2006;20:2141-55.
  23. Miyawaki J, Sakayama K, Kato H, Yamamoto H, Masuno H. *Perinatal and postnatal exposure to bisphenol a increases adipose tissue mass and serum cholesterol level in mice*. J Atheroscler Thromb 2007;14:245-52.
  24. Masuno H, Kidani T, Sekiya K, Sakayama K, Shiosaka T, Yamamoto H, Honda K. *Bisphenol A in combination with insulin can accelerate the conversion of 3T3-L1 fibroblasts to adipocytes*. J Lipid Res 2002;43:676-84.
  25. Stahlhut RW, van WE, Dye TD, Cook S, Swan SH. *Concentrations of urinary phthalate metabolites are associated with increased waist circumference and insulin resistance in adult U.S. males*. Environ Health Perspect 2007;115:876-882.
  26. Feige JN, Gelman L, Rossi D, Zoete V, Metivier R, Tudor C, Anghel SI, Grosdidier A, Lathion C, Engelborghs Y, Michielin O, Wahli W, Desvergne B. *The endocrine disruptor monoethyl-hexyl-phthalate is a selective peroxisome proliferator-activated receptor gamma modulator that promotes adipogenesis*. J Biol Chem 2007;282:19152-66.
-

- 
27. Newbold RR, Padilla-Banks E, Snyder RJ, Jefferson WN. *Perinatal exposure to environmental estrogens and the development of obesity*. Mol Nutr Food Res 2007;51:912-7.
  28. Carey DG, Cowin GJ, Galloway GJ, Jones NP, Richards JC, Biswas N, Doddrell DM. *Effect of rosiglitazone on insulin sensitivity and body composition in type 2 diabetic patients [corrected]*. Obes Res 2002;10:1008-15.
  29. Vierhapper H, Nowotny P, Waldhausl W. *Reduced production rates of testosterone and dihydrotestosterone in healthy men treated with rosiglitazone*. Metabolism 2003;52:230-2.
  30. Carruthers M, Trinick TR, Jankowska E, Traish AM. *Are the adverse effects of glitazones linked to induced testosterone deficiency?* Cardiovasc Diabetol 2008;7:30.
  31. Corton JC, Lapinskas PJ. *Peroxisome proliferator-activated receptors: mediators of phthalate ester-induced effects in the male reproductive tract?* Toxicol Sci 2005;83:4-17.
  32. Gazouli M, Yao ZX, Boujrad N, Corton JC, Culty M, Papadopoulos V. *Effect of peroxisome proliferators on Leydig cell peripheral-type benzodiazepine receptor gene expression, hormone-stimulated cholesterol transport, and steroidogenesis: role of the peroxisome proliferator-activator receptor alpha*. Endocrinology 2002;143:2571-83.
  33. Borch J, Axelstad M, Vinggaard AM, Dalgaard M. *Diisobutyl phthalate has comparable anti-androgenic effects to di-n-butyl phthalate in fetal rat testis*. Toxicol Lett 2006;163:183-90.
  34. Boberg J, Metzdorff S, Wortzinger R, Axelstad M, Brokken L, Vinggaard AM, Dalgaard M, Nellemann C. *Impact of diisobutyl phthalate and other PPAR agonists on steroidogenesis and plasma insulin and leptin levels in fetal rats*. Toxicology 2008;250:75-81.
  35. Villanueva EC, Myers MG Jr. *Leptin receptor signaling and the regulation of mammalian physiology*. Int J Obes (Lond) 2008;32(7):S8-12.
  36. Djiane J, Attig L. *Role of leptin during perinatal metabolic programming and obesity*. J Physiol Pharmacol 2008;59(1):55-63.
  37. Vickers MH. *Developmental programming and adult obesity: the role of leptin*. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes 2007;14:17-22.
  38. Tena-Sempere M, Barreiro ML. *Leptin in male reproduction: the testis paradigm*. Mol Cell Endocrinol 2002;188:9-13.
  39. Taxvig C, Hass U, Axelstad M, Dalgaard M, Boberg J, Andeasen HR, Vinggaard AM. *Endocrine-disrupting activities in vivo of the fungicides tebuconazole and epoxiconazole*. Toxicol Sci 2007;100:464-73.
  40. Toruner F, Akbay E, Cakir N, Sancak B, Elbeg S, Taneri F, Akturk M, Karakoc A, Ayzav G, Arslan M. *Effects of PPARgamma and PPARalpha agonists on serum leptin levels in diet-induced obese rats*. Horm Metab Res 2004;36:226-30.
  41. Holemans K, Aerts L, Van Assche FA. *Lifetime consequences of abnormal fetal pancreatic development*. J Physiol 2003;547:11-20.
  42. Gray LE Jr, Ostby J, Furr J, Price M, Veeramachaneni DN, Parks L. *Perinatal exposure to the phthalates DEHP, BBP, and DINP, but not DEP, DMP, or DOTP, alters sexual differentiation of the male rat*. Toxicol Sci 2000;58:350-65.
  43. Oishi S. *Effects of butylparaben on the male reproductive system in rats*. Toxicol Ind Health 2001;17:31-9.
  44. Xita N, Tsatsoulis A. *Review: fetal programming of polycystic ovary syndrome by androgen excess: evidence from experimental, clinical, and genetic association studies*. J Clin Endocrinol Metab 2006;91:1660-6.
  45. Lovekamp-Swan T, Davis BJ. *Mechanisms of phthalate ester toxicity in the female reproductive system*. Environ Health Perspect 2003;111:139-45.
  46. Korhonen S, Heinonen S, Hiltunen M, Helisalmi S, Hippelainen M, Koivunen R, Tapanainen JS, Laakso M. *Polymorphism in the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma gene in women with polycystic ovary syndrome*. Hum Reprod 2003;18:540-3.
-

---

# Nyt center for hormonforstyrrende stoffer

Af Pia Juul Nielsen, Miljøstyrelsen

---

**Et nyt "Center for Hormonforstyrrende Stoffer" åbnede den 1. december 2008 med base på Rigshospitalets Afdeling for Vækst og Reproduktion. Forskningsleder Anna-Maria Andersson er centerleder og bistås af en centerledelse, som står for den daglige drift af centret, koordinering af projekter, kontakten til myndighederne og den faglige videndeling. Centret vil bl.a. oprette en hjemmeside, der kan bidrage til videnuddeling og netværksdannelse for forskere inden for området.**

## Baggrund

Hormonforstyrrende stoffer er ofte på dagsordenen, både i den offentlige debat og i videnskabelige sammenhænge. Siden "østrogenhypotesen" blev fremsat af Skakkebæk og Sharpe tilbage i 1993, har vi fået mere og mere viden både om stoffer, virkningsmekanismer og effekter. I dag taler vi derfor generelt om stoffer med hormonforstyrrende egenskaber og ikke kun om stoffer med østrogenlignende egenskaber. Vi har længe været klar over stoffernes mulige effekter på reproduktionssystemet hos mennesker og dyr, men nu er der også fokus på, at stofferne kan medføre mange andre effekter. Udover mistanken om at de medvirker til nedsat forplantningsevne, mistænkes stofferne også for at kunne medvirke til udvikling af kræft, hjerte-kar-sygdomme, fedme og diabetes. De menes også at kunne påvirke immunsystemet og hjernens udvikling.

I dag er det kun ganske få kemiske stoffer, som vi med sikkerhed ved virker hormonforstyrrende - det er typisk stoffer, som har medført reproduktionsskader eller kræft som følge af hormonpåvirkning/forstyrrelse. En stor del af den viden, vi har om hormonforstyrrende stoffer, er altså stadig baseret på mistanker, fordi der endnu ikke findes tilstrækkeligt omfattende testmetoder til at påvise stoffers hormonfor-

styrrende egenskaber. Men det er også fordi vi endnu ikke kender alle de effekter, stofferne kan medføre, ligesom vi heller ikke kender effekterne af de lave koncentrationer, vi bliver udsat for i dagligdagen - ofte som en kombination af mange forskellige hormonforstyrrende stoffer.

## Politisk aftale

Hormonforstyrrende stoffer har gennem mange år været et område med stor politisk fokus, og der er et stort ønske om at gøre en indsats. Men vores begrænsede viden gør det stadig svært at målrette indsatsen. Det er baggrunden for, at regeringen og Dansk Folkeparti, med tilslutning fra Det Radikale Venstre og Ny Alliance, i foråret 2008 indgik en aftale om at oprette et nyt center for hormonforstyrrende stoffer. Der er tale om et helt særligt initiativ med videnuddelingsprojekter specifikt rettet mod myndighedernes arbejde, og ikke et egentligt forskningsinitiativ med forskningsrådsbedømmelse.

## Organisering af centret

Center for Hormonforstyrrende Stoffer er oprettet som et center uden mure, der danner rammen om et tværgående forskningsnetværk, der skal opsamle viden samt overvåge og forske i hormonforstyrrende stoffer målrettet myndighedernes forebyggende arbejde. Miljøstyrelsen har meget gode erfaringer med denne konstruktion for myndighedsrettet videnuddeling fra Videncenter for Allergi og Videncenter for Duft- og Kemikalieoverfølsomhed.

I løbet af sommer og efterår 2008 har centerledelse og projekter under centret været i EU-udbud over 2 omgange, fordi ingen af projektansøgningerne i første omgang opfyldte de formelle betingelser for EU-udbud. Udbudsmaterialet fremhævede, at videnuddelingen ønskedes målrettet til brug for myndighedernes forebyggende arbejde inden for nogle nærmere

---

specificerede emner. Blandt andet indgik en redegørelse for mulige årsagssammenhænge for misdannelser hos drengebørn (kryptorkisme), herunder eksponering for miljøfaktorer og kilder hertil og sammenligning med forhold i andre europæiske lande. Varetagelse af centerledelse og i størrelsesordenen 3-6 projekter blev udbudt uafhængigt af hinanden, men det fremgik af udbudsmaterialet, at det ville være hensigtsmæssigt, hvis centerledelsen blev varetaget af en institution, som også udfører nogle af projekterne.

På baggrund af de indkomne ansøgninger og de detaljerede tildelingskriterier har Miljøstyrelsen i samarbejde med Sundhedsstyrelsen udvalgt centerledelse og 5 projekter, der indgår i centret. Ved udvælgelsen af projekter er der især lagt vægt på projektets relevans i forhold til myndighedernes forebyggende arbejde, herunder muligheder for regulering af hormonforstyrrende stoffer.

Følgende 5 projekter indgår i centret:

- ”Eksponering af fostre, børn og voksne til hormonforstyrrende stoffer: Mulig betydning for udvikling af kryptorkisme, hypospadi og fedme, dårlig sædkvalitet, nedsat fertilitet og andre hormonsygdomme”, herunder en udredning om mulige årsagssammenhænge for misdannelser hos drengebørn, Anders Juul, Afd. for Vækst og Reproduktion, Rigshospitalet.
- ”Kombinationseffekter af hormonforstyrrende stoffer, herunder pesticider”, Ulla Hass, Afdeling for Toksikologi og Risikovurdering, DTU Fødevareinstituttet.
- ”Undersøgelse af hormonforstyrrende kemikalier i vandløb”, Pia Lassen, Afdelingen for Miljøkemi og Mikrobiologi, Danmarks Miljøundersøgelser, Aarhus Universitet.
- ”Kryptorkisme og hypospadi: Ætiologisk betydning af prænatal miljøeksponering for phthalater og tobaksrøg: Et biomarkørstudie med måling af phthalater og kotinin i fostervand”, Morten Søndergaard Jensen, Arbejdsmedicinsk Klinik, Århus Universitetshospital.

- ”Hormonlignende xenobiotika og kvinders reproduktion: Effekt af phthalater”, Gunnar Vase Toft, Arbejdsmedicinsk Klinik, Århus Universitetshospital.

Ud over centerleder Anna-Maria Andersson består centerledelsen også af professor Anders Juul og professor Niels Erik Skakkebæk fra Rigshospitalet, seniorforsker Ulla Hass fra DTU Fødevareinstituttet, professor Philippe Grandjean og professor Poul Bjerregaard fra Syddansk Universitet samt professor Bent Halling-Sørensen fra Farmaceutisk Fakultet på Københavns Universitet. Alle er internationalt anerkendte for mange års videnskabeligt arbejde på området.

Centrets arbejde bliver fulgt af en styregruppe, der skal fungere som rådgiver for centret samt følge og vurdere centrets arbejde i forhold til den indgåede kontrakt. Medlemmer af styregruppen er:

- Pia Juul Nielsen (formand), Marie Louise Holmer og Flemming Ingerslev, Miljøstyrelsen.
- Hilde Balling, Sundhedsstyrelsen
- Anna-Maria Andersson, (centerleder), Rigshospitalet.
- Institutleder Mette Madsen, Institut for Folkesundhedsvidenskab, Københavns Universitet.
- Professor Poul Bjerregaard, Biologisk Institut, Syddansk Universitet.
- Lektor Kresten Ole Kusk, Institut for Miljø og Ressourcer, Danmarks Tekniske Universitet.
- Lektor og centerleder Eva C. Bonefeld-Jørgensen, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Afdeling for Miljø- og Arbejdsmedicin, Aarhus Universitet.

Center for Hormonforstyrrende Stoffer er finansieret over en 2-årig bevilling på finansloven for 2008. Der er afsat ca. 5,4 mio. kr. til centerledelse og projekter.

Yderligere information: Pia Juul Nielsen.  
[pjn@mst.dk](mailto:pjn@mst.dk)

---

## **Transmission of sulphonamide resistance genes in *Escherichia coli* from animals to humans and its consequences on human health**

By M.Sc. Biology, PhD Margarita Trobos, National Center for Antimicrobials and Infection Control (Statens Serum Institut) & Department of Disease Biology (Faculty of Life Sciences, University of Copenhagen).

E-mail: [margaritatrobos@gmail.com](mailto:margaritatrobos@gmail.com)

### **PhD thesis report**

The PhD defence took place on December 18<sup>th</sup> 2008. The assessment committee: Prof. Luca Guardabassi, Prof. Henrik Wegener and Prof. Bruno González-Zorn. The project supervisors: Prof. John Olsen, Senior Scientist Anette Hammerum and Prof. Niels Frimodt-Møller.

The study was supported by a Marie Curie grant from the European Union: TRAINAU programme (Training Risk-Assessment In Non-human Antibiotic Usage). The thesis can be acquired in PDF format by contacting the author.

Antibiotics are vital for the treatment of human infections, and the current rise worldwide in resistance may lead to life threatening treatment failures. The role of food animals as a source of resistant bacteria in man is not well understood. Is food a way of acquisition of resistant bacteria or resistance genes?

*Escherichia coli* is a bacterium, which is part of the intestinal flora of humans and animals, but also causes the majority of the urinary tract infections. The human intestinal tract is the main source of *E. coli* causing these infections. Sulphonamides are a type of antimicrobial agent used to treat urinary tract infections in humans; but are also used by veterinarians for the treatment of animal diseases. Consumption of antimicrobial agents by food animals selects resistant bacteria in their intestinal tract that can be transmitted to humans through the food supply. Resistant *E. coli* from animal sources

may represent a pool of resistance that can become a future problem in the treatment of urinary tract infections in humans.

In my PhD project, I have studied the possible consequences on human health of the colonization, gene transfer and human infection with sulphonamide resistant *Escherichia coli* of animal origin.

Twelve healthy human volunteers participated in my project. They ingested *E. coli* of animal and human origin. Natural transfer of resistance to two antimicrobial agents (sulphonamides and ampicillin) was demonstrated between *E. coli* bacteria in the human intestine. An *E. coli* of pig origin colonized the gut of the volunteers for more than two weeks. Consequently, if food containing a resistant bacterium is ingested in sufficient amounts and the bacterium colonizes the human gut, there is a possibility that it will transfer its resistance genes to the bacteria of the intestinal flora. This could lead to increased resistance levels and possible treatment failures.

I also studied the prevalence of sulphonamide resistance genes (*sul1*, *sul2* and *sul3*) among 160 *E. coli* isolates from healthy humans, humans with urinary tract infections, Danish broilers and their meat, and imported broiler meat. *Sul2* was the most commonly found gene. In order to determine if this gene transfers between sources, I compared its sequence among 68 *E. coli* isolated from animals, humans and food from different geographical regions (Denmark and Norway) and from different years. I only found few (mainly two) variants of the gene. The same Multilocus Sequence Type (MLST) and *sul2* sequence type of *E. coli* were detected in isolates of both animal and human origins.

These two studies demonstrated that the same type of *E. coli* carrying identical sulphonamide resistance genes colonize animals, food, healthy humans and diseased humans, suggesting frequent transfer between these sources. These findings suggest that antibiotic resistance genes may transfer between animals and

---

humans and that animal strains may be implicated in human infections such as urinary tract infections and septicaemia.

According to these results, it could be possible that antimicrobial resistant bacteria are carried through food from food animals to humans. Therefore it is important to use antibiotics prudently, not only in human medicine, but also in the veterinary practice. Resistant bacteria can reach humans via food products, leading to a risk of infection and treatment failure. The data obtained in this thesis raise important questions about the potential impact of antibiotic use in animals on human health and the possible entry of resistant pathogens into the food chain.



---

## Set på internet

### Rapporter

Der kan linkes til rapporter m.m. i den elektroniske udgave af miljø og sundhed på adressen:

<http://miljoogsundhed.sst.dk/blad/ms0901.pdf>

### Arbejds miljø

*Arbejds miljø i åbne kontorer - forskningens bud på problemer og løsninger.* BAR FOKA, Slots- og Ejendomsstyrelsen, 2008.

[http://www.arbejds miljo web.dk/Din\\_arbejdsplads/Kontoromraadet/Materiale\\_kontoromraadet/i\\_aabne\\_kontorer.aspx](http://www.arbejds miljo web.dk/Din_arbejdsplads/Kontoromraadet/Materiale_kontoromraadet/i_aabne_kontorer.aspx)

*Overvågning af arbejds miljø og arbejds miljø indsats i Danmark 2006-2010.* Overvågningsrapport 2007, Arbejdstilsynet, februar 2009.

<http://www.at.dk/sw66000.asp>

### Biomonitoring

To rapporter i relation til udvælgelse af kemiske stoffer i forbindelse med biomonitoring i Californien, Office of Environmental Health Hazard Assessment (OEHHA), februar 2009.

- *Staff Responses to State Government Query on Chemicals for Biomonitoring*

- *Results of Public Participation Activities on What Chemicals Should Be Biomonitoried in California*

<http://www.oehha.ca.gov/multimedia/biomon/cecpb022309.html>

### Bromerede flammehæmmere

*Hexabromocyclododecane (HBCDD) - a brominated flame retardant of "Very High concern".* Ny brochure om flammehæmmeren HBCDD, Force Technology, januar 2009.

[http://www.forcetechnology.com/da/Header/News/News/090109\\_miljoefarligflammehaemmer.htm](http://www.forcetechnology.com/da/Header/News/News/090109_miljoefarligflammehaemmer.htm)

### Børn

*A Children's Environment and Health Strategy for the United Kingdom.* Health Protection Agency, 2009.

<http://www.hpa.org.uk/webw/HPAweb&Page&HPAwebAutoListName/Page/1204707136075>

*Children's Exposure to Elemental Mercury: A National Review of Exposure Events.* The Agency for Toxic Substances and Disease Registry - Centers for Disease Control and Prevention, februar 2009.

[http://www.atsdr.cdc.gov/mercury/mercury\\_report.html](http://www.atsdr.cdc.gov/mercury/mercury_report.html)

### Indeklima

*Rapporter fra EnVIE-projektet om indeklimaets betydning for sundhed.* ENVIE Co-ordination Action on Indoor Air Quality and Health Effects.

<http://www.envie-iaq.eu/finalreports.html>

---

*Sundhedsmæssig vurdering af PCB-holdige bygningsfuger. Orientering fra Miljøstyrelsen, 1, 2009.*  
<http://www.mst.dk/Udgivelser/Publikationer/2009/04/978-87-7052-901-3.htm>

### **Kemiske stoffer og produkter**

*Cadmium in food. Scientific opinion of the Panel on Contaminants in the Food Chain.* European Food Safety Authority, januar 2009.

[http://www.efsa.europa.eu/EFSA/efsa\\_locale-1178620753812\\_1211902396126.htm](http://www.efsa.europa.eu/EFSA/efsa_locale-1178620753812_1211902396126.htm)

*Contaminants in the traditional Greenland diet - Supplementary data.* NERI Technical report no. 704. Danmarks Miljøundersøgelser, 2009.

<http://www2.dmu.dk/Pub/FR704.pdf>

*Health effects of addition and combustion of fuel additives: Quick scan and deepening of a selective additive set.* National Institute for Public Health and the Environment (RIVM), 2008.

<http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/630160001.html>

*Health impact assessment of policy measures for chemicals in non-food consumer products.* National Institute for Public Health and the Environment (RIVM), 2008.

<http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/320015001.html>

### **Klimaændringer**

*Germany in the midst of climate change – Adaption is necessary.* Umwelt Bundesamt, 2008.

[http://www.umweltbundesamt.de/uba-info-medien-e/mysql\\_medien.php?anfrage=Kennummer&Suchwort=3500](http://www.umweltbundesamt.de/uba-info-medien-e/mysql_medien.php?anfrage=Kennummer&Suchwort=3500)

### **Kræft**

*Policy and Action for Cancer Prevention - Food, Nutrition and Physical Activity: a Global Perspective.* World Cancer Research Fund and American Institute for Cancer Research, 2009.

[http://www.aicr.org/site/PageServer?pagename=res\\_policy\\_report](http://www.aicr.org/site/PageServer?pagename=res_policy_report)

### **Luftforurening**

*A Methodology for Cost-Benefit Analysis of Ambient Air Pollution Health Impacts.* Australian Government Department of the Environment, Water, Heritage and the Arts, januar 2009.

<http://www.environment.gov.au/atmosphere/airquality/publications/cost-benefit-analysis.html>

*Air pollution by ozone across Europe during summer 2008.* Technical report No 2/2009, Det Europæiske Miljøagentur.

<http://www.eea.europa.eu/publications/air-pollution-by-ozone-across-europe-during-summer-2008-1>

*Air Pollution. From a local to a global perspective.* Ny international lærebog om luftforurening. Se DMUs hjemmeside.

<http://www.dmu.dk/Nyheder/textbook.htm>

*Health Effects of Real-World Exposure to Diesel Exhaust in Persons with Asthma.* Report no. 138, Health Effects Institute, 2009.

<http://pubs.healtheffects.org/view.php?id=297>

---

---

*Spatial assessment of PM<sub>10</sub> and ozone concentrations in Europe (2005)*. Technical report No 1/2009, Det Europæiske Miljøagentur.

<http://www.eea.europa.eu/publications/spatial-assessment-of-pm10-and-ozone-concentrations-in-europe-2005-1>

*Technical Background Report to the Global Atmospheric Mercury Assessment*. Arctic Monitoring and Assessment Programme / UNEP, 2008.

<http://www.amap.no/> - se under "publications online".

*The Influence of Improved Air Quality on Mortality Risks in Erfurt, Germany*. Report no. 137, Health Effects Institute, 2009.

<http://pubs.healtheffects.org/view.php?id=299>

## Nanomaterialer

*Best Practices Guide to Synthetic Nanoparticle Risk Management*. IRSST, CSST og NanoQuébec, januar 2009.

<http://www.irsst.qc.ca/en/home.html>

*Current Intelligence Bulletin 60: Interim Guidance for Medical Screening and Hazard Surveillance for Workers Potentially Exposed to Engineered Nanoparticles*. NIOSH Publication No. 2009-116, The National Institute for Occupational Safety and Health, Centers for Disease Control and Prevention, USA, februar 2009.

<http://www.cdc.gov/niosh/docs/2009-116/>

*Opinion on: Risk Assessment of Products of nanotechnologies*. Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks (SCENIHR), januar 2009.

[http://ec.europa.eu/health/ph\\_risk/committees/04\\_scenihhr/scenihhr\\_opinions\\_en.htm#nano](http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/04_scenihhr/scenihhr_opinions_en.htm#nano)

*PEN 16 - Nanotechnology: The Social and Ethical Issues*. Woodrow Wilson International Centre for Scholars - Project on Emerging Nanotechnologies, januar 2009.

[http://www.nanotechproject.org/news/archive/ethical\\_evaluations\\_nanotechnology/](http://www.nanotechproject.org/news/archive/ethical_evaluations_nanotechnology/)

*Scientific Opinion: The Potential Risks Arising from Nanoscience and Nanotechnologies on Food and Feed Safety*. European Food Safety Authority, februar 2009.

[http://www.efsa.europa.eu/EFSA/efsa\\_locale-1178620753812\\_1211902361968.htm](http://www.efsa.europa.eu/EFSA/efsa_locale-1178620753812_1211902361968.htm)

To rapporter på SAFENANOs hjemmeside:

- *An outline scoping study to determine whether high aspect ratio nanoparticles (HARN) should raise the same concerns as do asbestos fibres*. Institute of Occupational Medicine, Edinburgh, august 2008.

<http://www.safenano.org/Uploads/HARN.pdf>

- *EMERGNANO – A First Global Review of Environment, Health & Safety Research into Nanomaterials*. Institute of Occupational Health, Edinburgh, marts 2009.

<http://www.safenano.org/EMERGNANOinDetail.aspx>

*Uptake and Inflammatory Effects of Nanoparticles in a Human Vascular Endothelial Cell Line*. Research Report no. 136, The Health Effects Institute, januar 2009.

<http://pubs.healtheffects.org/view.php?id=296>

---

## Zoonoser

*The Community Summary Report on Trends and Sources of Zoonoses and Zoonotic Agents in the European Union in 2007.* European Food Safety Authority and European Centre for Disease Prevention and Control, januar 2009.

[http://www.efsa.europa.eu/EFSA/efsa\\_locale-1178620753812\\_1211902269834.htm](http://www.efsa.europa.eu/EFSA/efsa_locale-1178620753812_1211902269834.htm)

## Andre rapporter

*EEA Signals 2009, key environmental issues facing Europe.* European Environment Agency (EEA), 2009.

<http://www.eea.europa.eu/publications/signals-2009>

*En milliard til strategisk forskning i 2009 – en præsentation af forskningstemaer.* Det Strategiske Forskningsråd, Forsknings- og Innovationsstyrelsen, februar 2009.

<http://fi.dk/publikationer/2009/en-milliard-til-strategisk-forskning-2009>

*ERC Grant Schemes. Guide for Applicants.* European Research Council, december 2008.

[http://erc.europa.eu/pdf/ERC\\_Guide\\_for\\_Applicants.pdf](http://erc.europa.eu/pdf/ERC_Guide_for_Applicants.pdf)

*EuroCenters kursuskatalog 2009.* Forsknings- og Innovationsstyrelsen.

<http://fi.dk/publikationer/2009/eurocenters-kursuskatalog-2009>

*Har du et godt forskningsprojekt?* Det Strategiske Forskningsråd, Forsknings- og Innovationsstyrelsen, februar 2009.

<http://fi.dk/publikationer/2009/har-du-et-godt-forskningsprojekt>

*Miljø og helse - en forskningsbasert kunnskapsbase.* Folkehelseinstituttet i Norge, 2009. Vælg ”E-bøger” og derefter ”miljø og helse”

<http://www.fhi.no>

*Strategisk forskning - principper og virkemidler.* Det Strategiske Forskningsråd, Forsknings- og Innovationsstyrelsen, december 2008.

<http://fi.dk/publikationer/2009/strategisk-forskning-2013-principper-og-virkemidler/strategisk-forskning-2013-principper-og-virkemidler>

*Vækst med omtanke. Regeringens strategi for bæredygtig udvikling.* Regeringen, marts 2009.

<http://www.mim.dk/NR/rdonlyres/BA3FDA05-5C48-462A-9F0E-7E4F410CC782/0/StrategiforbæredygtigudviklingVækstmedomtanke.pdf>

## Abstracts, proceedings og præsentationer fra konferencer

*Highlights from the Nordic ERC Conference.* Rapport fra NordForsks seminar 2. december 2008 i Stockholm.

<http://www.nordforsk.org/news.cfm?path=3>

*Opinion paper on endocrine disruption.* Outcome of CASCADE Open Forum 2008, 2. oktober i Bruxelles.

<http://www.cascadenet.org/projectweb/portalproject/Index.html>

*Präsentationen zum Kongress: Human-Biomonitoring - Möglichkeiten und Grenzen für Politik und Gesellschaft.* Informationsstelle Human-Biomonitoring, Helmholtz Zentrum München.

<http://www.helmholtz-muenchen.de/infostelle-humanbiomonitoring/>

---

## Nyhedsbreve

*CASCADE magazine.* CASCADE - Chemicals as contaminants in the food chain - a Network of Excellence for research, risk assessment and education.

<http://www.cascadenet.org/>

*Environment, Health and Safety News.* OECD.

<http://www.oecd.org>

Vælg "By Topic", "Health" (Society) og derefter "Chemical Safety".

*EU-Information nr. 1 - januar 2009.* Forsknings- og Innovationsstyrelsen.

<http://fi.dk/publikationer/2009/eu-information-nr.-1-2013-januar-2009/eu-information-nr.-1-2013-januar-2009>

*European Agency for Safety and Health at Work.*

<http://osha.europa.eu/en/publications/newsletter/>

*Nyhedsbrev fra HEIMTSA-projektet.* Norsk institutt for luftforskning.

[http://www.nilu.no/index.cfm?ac=news&text\\_id=31895&folder\\_id=4316&view=text](http://www.nilu.no/index.cfm?ac=news&text_id=31895&folder_id=4316&view=text)

*OECD Health Update.*

<http://www.oecd.org/health/update>

*The Bridge,* WHO/Europe.

[http://www.euro.who.int/AboutWHO/Bridge/20080207\\_1](http://www.euro.who.int/AboutWHO/Bridge/20080207_1)

## Hjemmesider

*A collection of videos about Europe's environment.* Det Europæiske Miljøagentur.

<http://www.eea.europa.eu/multimedia>

*Critical Windows of Development – Prenatal Origins of Endocrine Disruption.* The Endocrine Disruption Exchange (TEDX).

<http://www.endocrinedisruption.com/prenatal.criticalwindows.overview.php>

*InformAll Database.* Om fødevareallergener.

<http://foodallergens.ifr.ac.uk/>

*Mobile-phone related experimental studies of the broader category "medical/biological".* EMF-portal.

<http://www.emf-portal.de/overview.php?l=e>

*OECD Quantitative Structure-Activity Relationships (Q)SARs Project.* OECD hjemmeside med (Q)SAR Application Toolbox.

<http://www.oecd.org>

Vælg "By Topic", "Health" (Society), "Chemical Safety" og derefter "Chemicals Hazard/Risk Assessment".

*Panel on contaminants in the food chain (CONTAM).* Videnskabeligt udvalg, som yder råd og vejledning vedr. forurenende stoffer i fødekæden.

[http://www.efsa.europa.eu/EFSA/ScientificPanels/efsa\\_locale-1178620753812\\_CONTAM.htm](http://www.efsa.europa.eu/EFSA/ScientificPanels/efsa_locale-1178620753812_CONTAM.htm)

---

## Kalender 2009

Der kan laves links til møder og konferencer via adressen:

<http://miljoogsundhed.sst.dk/kalender/index.html>

### Maj

4.-9. maj: ESF Research Conference: The Impact of the Environment on Innate Immunity: the Threat of Diseases, Innsbruck, Østrig.

6.-7. maj: Bernstein Symposium: Air Toxics: Transcending Boundaries, Ann Arbor, Michigan, USA.

10.-14. maj: International Society for Aerosols in Medicine: ISAM 2009 - 17th International Congress, Monterey, Californien, USA.

11.-14. maj: NIVA: Occupational hazards and reproductive health, Naantali, Finland.

12.-15. maj: XXIX International Congress of the European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists, Stockholm, Sverige.

18.-19. maj: Endocrine Disrupters: Postgraduate Course: Effects on human reproductive function, København.

18.-20. maj: Effective Risk Communication: Theory, Tools, and Practical Skills for Communicating About Risk, Boston, Massachusetts, USA.

18.-22. maj: 17th International Conference on Environmental Bioindicators, Moskva, Rusland.

19.-20. maj: EFCA International Symposium - Ultrafine particles 2009: Sources, Effects, Risks and Mitigation Strategies, Bruxelles, Belgien.

20.-22. maj: 5th Copenhagen Workshop on Endocrine Disrupters.

27.-28. maj: 1st International Radiation Proteomics Workshop, München, Tyskland.

30. maj - 5. juni: 3<sup>rd</sup> ASM Conference on DNA Repair and Mutagenesis: From Molecular Structure to Human Disease, Whistler, Canada.

### Juni

2.-4. juni: ETTAP 2009: 17th Transport and Air Pollution symposium and 3rd Environment and Transport Symposium, Toulouse, Frankrig.

3.-4. juni: Workshop: A biological meaning of oxidatively damaged DNA, Bydgoszcz, Polen.

4.-5. juni: Environmental Effects on Nanoparticles and Nanomaterials, Birmingham, UK.

4.-5. juni: First Lorenzo Tomatis Conference on Environment and Cancer, Torino, Italien.

7.-10. juni: 3rd WHO International Congress on Children's Health and the Environment - From Research and Knowledge to Policy and Action, Busan, Korea.

7.-12. juni: 9th International Conference on Mercury as a Global Pollutant, Guiyang, Kina.

9.-11. juni: International Conference on the Environmental Implications and Applications of Nanotechnology, Amherst, Massachusetts, USA.

14.-17. juni: ICCE 2009 - 12th EuCheMS International Conference on Chemistry and the Environment, Stockholm, Sverige.

14.-17. juni: OEESC 2009 - 4th International Conference on Occupational and Environmental Exposures of Skin to Chemicals, Edinburgh, Skotland.

14.-18. juni: Nanotechnology for the Study of Cellular and Molecular Interactions, Barga, Italien.

14.-19. juni: BIOEM 2009 - Joint Meeting of The Bioelectromagnetics Society and the European Bioelectromagnetics Association, Davos, Schweiz.

15.-19. juni: European Educational Programme in Epidemiology: Design and statistical analysis of genetic epidemiology studies (one week course), Firenze, Italien.

15.-19. juni: International Short Course: Molecular Epidemiology, Utrecht, Holland.

21.-25. juni: Society of Toxicologic Pathology - 28th Annual Symposium, Washington, DC, USA.

21.-26. juni: 19th Goldschmidt Conference: Challenges to Our Volatile Planet, Davos, Schweiz.

---

21.-26. juni: Gordon Research Conference: Mycotoxins and Phycotoxins, New London, New Hampshire, USA.

22.-24. juni: Internationalt ph.d.-kursus i nanotoksikologi, Århus.

22.-24. juni: Urban Transport 2009 – Fifteenth International Conference on Urban Transport and the Environment, Bologna, Italien.

22.-25. juni: TAC2-2009: 2nd International Conference on Transport, Atmosphere and Climate, Aachen, Tyskland og Maastricht, Holland.

22.-26. juni: International Short Course: Genetic Epidemiology, Utrecht, Holland.

22. juni - 10. juli: European Educational Programme in Epidemiology: 22nd Residential Summer Course in Epidemiology (three week main course), Firenze, Italien.

23.-25. juni: Second International Conference on Energy and Sustainability, Bologna, Italien.

28. juni - 1. juli: Society for Risk Analysis Europe 2009 Annual Meeting, Karlstad, Sverige.

28. juni - 2. juli: FEMS 2009 - 3rd Congress of European Microbiologists, Göteborg, Sverige.

29. juni - 10. juli: International Short Course: Environmental and Occupational Epidemiology, Utrecht, Holland.

## Juli

4.-8. juli: Fifth International Symposium on Computational Methods in Toxicology and Pharmacology Integrating Internet Resources, Istanbul, Tyrkiet.

5.-10. juli: Gordon Research Conference: Radiation & Climate, New London, USA.

6.-12. juli: 5th Summer School of Environmental Chemistry and Ecotoxicology 2009, RECETOX, Masaryk University, Brno, Tjekkiet.  
For yderligere oplysninger, se under "contacts".

7.-25. juli: Food Safety Risk Analysis - Professional Development Training Program - Individual Courses, Joint Institute for Food Safety and Applied Nutrition (JIFSAN), University of Maryland, USA.

12.-17. juli: Gordon Research Conference: Applied and Environmental Biology - From Single Cells to the Environment, South Hadley, Massachusetts, USA.

13.-16. juli: 10th International Conference on the Biogeochemistry of Trace Elements: Frontiers in trace elements - research and education, Chihuahua, Chih, Mexico.

20.-22. juli: Air Pollution 2009 - Seventeenth International Conference on Modelling, Monitoring and Management of Air Pollution, Tallinn, Estland.

25.-30. juli: 30th International Symposium on Free Radicals, Savonlinna, Finland.

## August

2.-6. august: 19th International Symposium on Shiftwork and Working Time: Health and Well-being in the 24-h Society, San Servolo Island, Venedig, Italien.

2.-7. august: 42<sup>nd</sup> IUPAC Congress: Chemistry Solutions, Glasgow, UK.

4.-8. august: WCEH 2009 - 1st World Congress of Environmental History: Local Livelihoods and Global Challenges: Understanding Human Interaction with the Environment, København.

9.-14. august: Gordon Research Conference: Epigenetics: The Role of the Environment and Epigenetic Mechanisms in Behaviour, Health, and Disease, Holderness, New Hampshire, USA.

9.-14. august: Gordon Research Conference: Drinking Water Disinfection By-Products, South Hadley, Massachusetts, USA.

17.-19. august: 5<sup>th</sup> International Workshop on Genotoxicity, Basel, Schweiz.

17.-28. august: Utrecht Summer School in Toxicology and Environmental Health, Utrecht, Holland.

20.-25. august: 39<sup>th</sup> Annual EEMS Meeting and 10th International Conference on Environmental Mutagens (ICEM): The Renaissance of Environmental Mutagenesis, Firenze, Italien.

23.-28. august: Dioxin 2009, Beijing, Kina.

---

23.-28. august: Gordon Research Conference: Atmospheric Chemistry, Waterville Valley, New Hampshire, USA.

25.-29. august: ISEE Dublin 2009: Environment, Food and Global Health, Dublin, Irland.

26.-29. august: EUROEPI 2009, Warszawa, Polen.

26.-29. august: 4th International Conference on Nanotechnology - Occupational and Environmental Health, Paasitorni, Helsinki, Finland.

30. august - 3. september: Bacillus-ACT 2009: The International Bacillus anthracis, B. cereus, and B. thuringiensis Conference, Santa Fe, New Mexico.

31. august - 2. september: NAM 2009 - 54th Nordic Work Environment Meeting, Espoo, Finland.

## September

6.-9. september: 4th International Conference on the Environmental Effects of Nanoparticles and Nanomaterials, Wien, Østrig.

6.-10. september: 7th Congress of Toxicology in Developing Countries, Sun City, Sydafrika.

6.-10. september: ISDB 2009 - 16th International Society for Developmental Biologists Congress, Edinburgh, Skotland.

6.-11. september: EAC 2009 - European Aerosol Conference 2009, Karlsruhe, Tyskland.

7.-11. september: Benzene 2009 - Health Effects and Mechanisms of Bone Marrow Toxicity Implications for t-AML and the Mode of Action Framework, München, Tyskland.

7.-11. september: ISSAOS 2009 - International Summer School on Atmospheric and Oceanic Sciences: Climate Change and Impacts on Natural and Protected Areas, L'Aquila, Italien.

8.-13. september: ESF Research Conference: Nanocarbons: From Physicochemical and Biological Properties to Biomedical and Environmental Effects, Acquafredda di Maratea, Italien.

10.-11. september: ICCEF 2009 - The 12th International Conference on Combined Actions and Combined Effects of Environmental Factors, Hakusan, Japan.

13.-16. september: EUROTOX 2009 - 46th Congress of the European Societies of Toxicology, Dresden, Tyskland.

13.-17. september: Healthy Buildings 2009, Syracuse, New York, USA.

16.-17. september: Measuring Air Pollutants by Diffusive Sampling and Other Low Cost Monitoring Techniques, Krakow, Polen.

20.-24. september: ISPAC 22 – 22<sup>nd</sup> International Symposium on Polycyclic Aromatic Compounds, Charleston, South Carolina, USA.

20.-25. september: ESF Research Conference - Gene expression to neurobiology and behaviour: Human brain development and developmental disorders, Sant Feliu de Guixols, Spanien.

21.-23. september: Environmental Health Risk 2009 - Fifth International Conference on the Impact of Environmental Factors on Health, New Forest, England.

23.-25. september: Disaster Management 2009 - First International Conference on Disaster Management and Human Health Risk: Reducing Risk, Improving Outcomes, New Forest, England.

27.-30. september: Fifth International Conference on Work Environment and Cardiovascular Diseases: "New Paradigms for New Systems of Work: A Challenge for the Quality of Work Life", Krakow, Polen. Se under "new".

28. september - 2. oktober: NIVA: Obstructive Airway Diseases in the Workplace: Asthma and COPD Saltsjöbaden, Sverige.

30. september - 3. oktober: Reproductive Health 2009, Los Angeles, Californien, USA.

## Oktober

2.-16. oktober: Course on Food and airborne fungi, Utrecht, Holland.

5.-9. oktober: 3rd ASM Conference on Salmonella: Biology, Pathogenesis and Prevention, Aix-en-Provence, Frankrig.

12.-16. oktober: NIVA: Indoor Air Quality: Links with Health, Environmental Perception and Productivity, Uppsala, Sverige.



---

13.-17. oktober: Legionella 2009, Paris, Frankrig.

21.-27. oktober: NIVA: Introduction to Occupational Epidemiology, Gentofte.

23. oktober: Food Allergy: A Global Perspective, Welwyn Garden City, England.

## November

1.-5. november: International Society for Exposure Sciences (ISES) Annual Meeting, Minneapolis, USA.

5.-6. November: The Annual AICR Research Conference on Food, Nutrition, Physical Activity and Cancer, Washington DC, USA.

5.-8. november: Work, Stress and Health 2009: Global Concerns and Approaches - The 8<sup>th</sup> International Conference on Occupational Stress and Health, San Juan, Puerto Rico.

12.-13. november: NOSA Aerosol Symposium 2009, Lund, Sverige.

19.-22. november: 6th World Congress on Developmental Origins of Health and Disease, Santiago, Chile.

## December

6.-10. december: WAC 2009 - 21st World Allergy Congress, Buenos Aires, Argentina.

## Kalender 2010

22.-26. marts: Air Pollution and Health: Bridging the Gap from Sources to Health Outcomes, San Diego, Californien, USA.

Maj: 3<sup>rd</sup> International Conference on Nanotoxicology, Edinburgh, UK.

11.-15. juli: IUTOX 2010 - XII International Congress of Toxicology, Barcelona, Spanien.

22.-27. august: 14<sup>th</sup> International Congress of Immunology "Defeating Infection, Autoimmunity, Allergy and Cancer", Kobe, Japan.

28. august - 1. september: ISES/ISEE 2010: Technology, Environmental Sustainability and Health, Seoul, Sydkorea.

29. august - 2. september: Twenty-Second Conference of the International Society for Environmental Epidemiology, Seoul, Korea.

4.-8. september: International Society for the Study of Xenobiotics. 9<sup>th</sup> International ISSX Meeting, Istanbul, Tyrkiet.

5.-10. september: IFEH 11th World Congress on Environmental Health: Global Health Protection From Sea to Sky, Vancouver, Canada.

15.-18. september: ESCD-GERDA Strasbourg 2010: 10th Congress of the European Society of Contact Dermatitis, Strasbourg, Frankrig.

26.-29. september: International Conference on Nutrigenomics (INCON) and 10th International Conference on Mechanisms of Antimutagenesis and Anticarcinogenesis (10th ICMAA), Guarujá, Brasilien.

29. september - 2. oktober: 10<sup>th</sup> Congress of the European Society of Contact Dermatitis, Strasbourg, Frankrig.

10.-13. oktober: Fourth Central and Eastern European Conference on Health and the Environment, Prag, Tjekkiet.

NB! Bidrag til kalenderen modtages gerne, [hib@sst.dk](mailto:hib@sst.dk)

Skriv til **miljø og sundhed**

skriv om forskningsresultater

skriv til synspunkt

skriv et mødereferat

send nye rapporter

husk også kalenderen

Ring, skriv eller send en e-mail til:

Hilde Balling  
Sundhedsstyrelsen  
Islands Brygge 67  
2300 København S  
tlf. 72 22 74 00, lokal 77 76  
fax 72 22 74 11  
e-mail [hib@sst.dk](mailto:hib@sst.dk)

<http://miljoogsundhed.sst.dk>

også hvis du bare har en god idé!