

1430

Cancerrelaterade biokemiska parametrar för glasbruksarbetare

Projektet har koncentrerats kring frågan om glasbruksarbetares exponering för carcinogena metaller eller andra carcinogener innebär att de i ökad utsträckning också utsätts för s k reaktiva syreföreningar. Ett sätt att uppskatta effekten av reaktiva syreföreningar är att mäta graden av oxidativ skada på arvsmassan (DNA) och eventuell ansamling av s k lipidperoxidationsprodukter. I det nu genomförda projektet har därför arbetare undersökts med avseende på tecken på oxidativ DNA-skada och ökad lipidperoxidation. Blodprov har tagits från totalt 94 arbetare vid 4 olika glasbruk. Proven har analyserats med avseende på 8hydroxydeoxyguanosin (8OHdG) i vita blodkroppar samt lipidperoxidationsprodukter (malonaldehyd) i plasma. Dessa personer har dels arbetat i den utsatta hyttmiljön, dels i övriga yrkeskategorier inom glasbruken. Resultaten visar att de exponerade glasbruksarbetarna har en signifikant högre halt 8OHdG jämfört med de oexponerade arbetarna. Det ger på så sätt belegg för att glasbruksarbetare exponeras för agens som kan ge upphov till oxidativ DNA-skada.

Det bör framhållas att 8OHdG-bestämningen är helt ny och ej tidigare tillämpad metodik för bestämning av oxidativ DNA-skada hos människa. Mycket forskning återstår för att klarlägga relationerna mellan 8OHdG och faktisk sjukdomsrisk.

BAKGRUND

Tidigare studier vid avdelningen för yrkesmedicin i Linköping har visat på överrisk för glasbruksarbetare att avlida i lungcancer, mag-tarmcancer och hjärt-kärlsjukdom. I det nu genomförda projektet har avsikten varit att mer i detalj utreda orsaks-sambanden bakom den funna översjukligheten så att åtgärder så småningom kan föreslås. Som ett led i detta arbete har cancerrelaterade biokemiska parametrar hos de exponerade glasbruksarbetarna studerats. D v s vissa laboratorieparametrar som anses kunna förebåda en cancerutveckling och som därmed skulle kunna ge upplysning om eventuella risker i dagens arbetsmiljö. Med hänsyn till glasproduktionens hantverksmässiga prägel kan befaras

att dagens miljö ganska väl överensstämmer med tidigare förhållanden, särskilt för glasblåsare. Detta gör det nödvändigt att söka nå noggrannast möjliga kunskap om vilka förhållanden som direkt kan tänkas innebära cancerrisk.

BESKRIVNING AV PROJEKTARBETET

I projektet har dels arbetare i den utsatta hyttmiljön, dels personer tillhörande övriga yrkeskategorier inom glasbruken undersökts. Personalen har dessutom studerats vid några olika glasbruk för att försöka belysa inverkan av skillnader i exponering vid olika typer av glasproduktion. Prov har tagits från totalt 94 arbetare vid 4 olika glasbruk.

Projektet har koncentrerats kring frågan huruvida

glasbruksarbetares exponering för carcinogena metaller eller andra carcinogener innebär att de i ökad utsträckning också utsätts för s k reaktiva syreföreningar. Dessa föreningar kan skada, inte bara själva arvsmassan utan, också de olika membranerna i kroppens celler.

Ett sätt att uppskatta effekten av reaktiva syreföreningar är att mäta graden av oxidativ skada på arvsmassan (DNA) och eventuell ansamling av s k lipidperoxidationsprodukter, det senare ämnen som bildas i samband med de reaktiva syreföreningarnas verkan i cellmembraner. Nyligen genomförda undersökningar har visat att personer med yrkesmässig exponering för bly kan ha högre halter än normalt av lipidperoxidationsprodukter i serum.

UNDERSÖKNINGENS UPPLÄGGNING

I det nu genomförda projektet har arbetare undersökts med avseende på tecken på oxidativ DNA-skada och ökad lipidperoxidation. Blodprov har tagits på glasbruksarbetare sysselsatta med olika moment inom glastillverkningen samt från kontorspersonal på samma glasbruk, d v s personer som ej arbetar i tillverkningsprocessen. Totalt 94 arbetare ingår i undersökningen. I anslutning till provtagningen har de anställda besvarat ett frågeformulär med frågor om ålder, arbetsuppgifter, anställningstid, tidigare yrken samt rökvanor. Blodproven har analyserats med avseende på 8hydroxydeoxyguanosin (8OHdG) i vita blodkroppar samt lipidperoxidationsprodukter (malondialdehyd) i plasma. Som ett mått på exponeringen har också bly, krom, nickel och mangan analyserats i blodproverna.

METODER

Blodprovsanalys

För att analysera 8OHdG i vita blodkroppar har först DNA frampreparerats genom att 10 ml blod lyserats, centrifugerats och tvättats så att kärnor från de vita blodkropparna kunnat samlas upp.

Kärnfraktionen har sedan lyserats och genom olika extraktions- och reningssteg har DNA preparerats fram, digererats och slutligen analyserats för 8OHdG med högupplösande vätskekromatografi. För bestämning av lipidperoxidationsprodukter i plasma har tiobarbitursyra-metodiken använts. Metallanalyserna har utförts med atomabsorptionspektrofotometri.

Statistisk bearbetning

Svar som erhållits i frågeformulären liksom medelvärden och standardavvikelser från de biokemiska analyserna har bearbetats statistiskt med hjälp av programmet EPINFO för persondatorer. Signifikant skillnad mellan grupperna har beräknats med hjälp av Students t-test eller Kruskal-Wallis variations-

analys. Detta beroende på om data varit normfördelade eller icke. Signifikansen i skillnader har beräknats som p-värden.

RESULTAT

Nivåerna av mangan, nickel och krom i de analyserade blodproverna var i de flesta fall under detektionsgränsen. I tabell 1 visas fördelningen av några variabler från enkätstudien i de fyra olika glasbruken.

TABELL 1. Fördelningen av olika variabler i det undersökta materialet (anställda vid fyra olika glasbruk, A-D).

| | Glasbruk | | | | |
|----------------------|----------|----|----|----|----|
| | A | B | C | D | |
| Antal | 17 | 17 | 31 | 29 | |
| Ålder (medelvärde) | | 49 | 40 | 46 | 42 |
| Kvinnor (%) | | 29 | 24 | 19 | 14 |
| Män (%) | | 71 | 76 | 81 | 86 |
| Exponerade (%) | | 88 | 65 | 71 | 69 |
| Anställningstid (år) | | 18 | 10 | 20 | 17 |
| Rökare (%) | | 41 | 29 | 42 | 45 |
| Ex-rökare (%) | | 30 | 41 | 23 | 11 |
| Snusare (%) | | 18 | 24 | 23 | 18 |

Fördelningen av olika variabler från enkätstudien och medelvärden från de biologiska analyserna hos de exponerade och oexponerade arbetarna visas nedan i tabell 2.

TABELL 2. Fördelningen av olika variabler erhållna via frågeformulär samt cancerrelaterade biokemiska parametrar hos exponerade och oexponerade glasbruksarbetare. Signifikant skillnad mellan grupperna indikeras med p-värden.

| | Exponerade | Oexponerade | |
|--------------------------------------|------------|-------------|------|
| Antal | 68 | 26 | |
| Ålder (medelvärde) | 44 | 47 | |
| Kvinnor (%) | 7 | 54 | |
| Män (%) | 93 | 46 | |
| Anställningstid (år) | 16 | 19 | |
| Rökare (%) | 46 | 27 | |
| Ex-rökare (%) | 25 | 27 | |
| Snusare (%) | 27 | 4 | |
| Bly i blod ^a | 0,86 | p=0,00013 | 0,38 |
| Malondialdehyd i plasma ^a | 0,59 | | 0,57 |
| 8OHdG ^b | 3,3 | p=0,030 | 2,5 |

^a µmol/l ^b antal per 100 000 deoxyguanosiner

I tabell 3 visas koncentrationerna av bly i blod och malondialdehyd i plasma samt nivån av 8OHdG i DNA från helblod. Värdena anges som medel-

TABELL 3. Cancerrelaterade biokemiska parametrar hos arbetare vid fyra olika glasbruk (A–D). Värdena är medelvärden \pm standardavvikelse.

| | Glasbruk | | | |
|--------------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| | A | B | C | D |
| Bly i blod ^a | 0,28 \pm 0,10 | 0,98 \pm 0,67 | 0,69 \pm 0,35 | 0,91 \pm 0,48 |
| Malondialdehyd i plasma ^a | 0,52 \pm 0,04 | 0,54 \pm 0,05 | 0,61 \pm 0,04 | 0,63 \pm 0,11 |
| 8OHdG ^b | 5,2 \pm 1,5 | 3,4 \pm 1,8 | 2,7 \pm 0,9 | 2,1 \pm 0,5 |

^a $\mu\text{mol/l}$

^b antal per 100 000 deoxyguanosiner

värden tillsammans med standardavvikelser i de fyra glasbruken.

I tabell 4 nedan visas nivåerna av bly i blod, malondialdehyd i plasma och 8OHdG i helblod hos de olika kategorierna av exponerade och oexponerade arbetare. På grund av den irreguljära fördelningen av sådana variabler som kön och rökvanor, vilka kan vara av betydelse för eventuell cancerrisk och grad av DNA-skada, har materialet stratifierats på dessa variabler. Detta medför att nivån för 8OHdG bland de exponerade och oexponerade arbetarna har beräknats för varje stratum. I de flesta strata sågs fortfarande en högre halt 8OHdG bland de exponerade glasbruksarbetarna, dock var antalet observationer i flera strata mycket litet.

DISKUSSION

Glasblåsare mest utsatta

I den nu genomförda undersökningen har de exponerade glasbruksarbetarna en signifikant högre halt 8OHdG jämfört med de oexponerade arbetarna (se tabell 2).

Detta är intressant med tanke på de canceröverskärigheter som framkommit i de tidigare epidemiologiska studierna av glasbruksarbetare. Även det faktum att just yrkesgruppen glasblåsare – som har framkommit med de högsta canceröverskärigheterna i de epidemiologiska fallkontrollstudierna – i denna undersökning är den yrkesgrupp inom glasbruksindustrin som har den högsta halten 8OHdG kan sägas styrka teorin att de carcinogena ämnen som denna yrkesgrupp exponeras för ger upphov till DNA-skada via reaktiva syreföreningar. Samtidigt är den i denna undersökning andra indikatorn på

reaktiva syreföreningar – malondialdehyd – inte förhöjd hos de exponerade glasbruksarbetarna utan tycks ligga på en normal nivå i hela det studerade materialet. Detta talar mot ökad lipidperoxidation och oxidativ membranskada hos de undersökta personerna.

Presentation av glasbruken

Glasbruk A är ett förhållandevis litet glasbruk som i huvudsak producerar och alltså producerar belysningsglas. Glasbruk A är också det enda av de fyra där blandningen av glasmängden äger rum på själva glasbruket – en central fabrik levererar pelletiserad glasmängd till de tre övriga, vilket också är fallet för flertalet glasbruk i Sverige. B är likaledes ett litet glasbruk som tillverkar både hel- och halvkristallglas, numera endast i form av pressat glas, dvs inget munblåst glas produceras. C producerar i huvudsak halvkristallglas, medan glasbruk D, som är det äldsta och största av de fyra, har en blandad produktion av hel- och halvkristallglas.

Variation i 8OHdG-halter

Ett intressant och i någon mån överraskande fynd är den relativt stora variationen i halten 8OHdG som finns mellan anställda vid de olika glasbruken i studien.

Någon entydig förklaring till detta står knappast att få. En aspekt är att de fyra glasbruken hade vissa skillnader i typen av glasproduktion (se ovan). Anställda i glasbruk A hade en betydligt högre halt 8OHdG än anställda i de övriga tre glasbruken. Detta resultat är svårtolkat men skulle eventuellt kunna vara orsakat av en mer extrem exponerings-

TABELL 4. Cancerrelaterade biokemiska parametrar hos olika kategorier glasbruksarbetare. Siffrorna anger medelvärden \pm standardavvikelse.

| | Glasblåsare | Övriga hyttarbetare | Smältare/inläggningsarbetare | Förädlingsarbetare | Oexponerade |
|--------------------------------------|-----------------|---------------------|------------------------------|--------------------|-----------------|
| Bly i blod ^a | 0,73 \pm 0,40 | 0,84 \pm 0,39 | 1,30 \pm 0,65 | 0,88 \pm 0,40 | 0,38 \pm 0,42 |
| Malondialdehyd i plasma ^a | 0,58 \pm 0,06 | 0,63 \pm 0,08 | 0,56 \pm 0,05 | 0,57 \pm 0,11 | |
| 8OHdG ^b | 3,7 \pm 1,8 | 2,8 \pm 1,4 | 3,3 \pm 1,6 | 3,6 \pm 2,0 | 2,5 \pm 1,1 |

^a $\mu\text{mol/l}$

^b antal per 100 000 deoxyguanosiner

situation i detta glasbruk, som är det minst moderniserade av de fyra. Möjligen skulle halten av 8OHdG hos arbetarna vid detta glasbruk kunna spegla hur det tidigare har sett ut för alla glasbruksarbetare, medan de övriga tre genom arbetsmiljöförbättringar lyckats reducera exponeringen för carcinogena ämnen och därmed reducerat risken för DNA-skador. Det är viktigt att komma ihåg att de mätta parametrarna anger halter hos arbetarna vid en viss tidpunkt under 1989, medan de epidemiologiska studierna redovisar cancerrisker som troligen är orsakade av den arbetsmiljö som fanns vid glasbruken för 20–30 år sedan. I den epidemiologiska fallkontrollstudien kunde emellertid ingen cancerrisk alls ses för glasbruksarbetare i den församling där glasbruk A ligger. Det är även av intresse att konstatera att glasbruk A är det enda av de fyra som använt selen vid sin glasproduktion. Selen är känt för att hämma den toxiska effekten av reaktiva syreföreningar och har i flera studier visats vara cancerpreventivt.

Övriga variabler

Någon korrelation mellan halten 8OHdG och den anställdes ålder eller anställningstidens längd kunde inte ses. Medelåldern för individerna i studiematerialet var i stort sett densamma i alla fyra glasbruken och bland de exponerade och oexponerade arbetarna. I glasbruk A var en mycket stor andel av arbetarna exponerade (88 % jämfört med omkring 70 % vid de tre övriga). Glasbruk B skiljer sig från de övriga i så motto att arbetarna hade den minsta andelen rökare (29 % jämfört med mer än 40 % vid de tre övriga).

Den mest framträdande och kanske viktigaste skillnaden i fördelningen av variabler mellan exponerade och oexponerade arbetare var proportionen män; denna var 93 % bland exponerade och endast 46 % bland oexponerade. Sannolikt som en konsekvens av detta förhållande var också proportionen rökare och snusare olika i dessa grupper (46 % gentemot 27 % respektive 27 % gentemot 4 %). Dessa skillnader kan dock sannolikt ej förklara

skillnaden i 8OHdG halt mellan exponerade och oexponerade arbetare. Halten 8OHdG var således förhöjd hos både rökande och ickerökande glasbruksarbetare och har icke i andra studier visats påverkas av rökning.

SLUTSATSER

Sammantaget ger den genomförda undersökningen vid handen att glasbruksarbetare har förhöjda halter 8OHdG i vita blodkroppar och ger på så sätt belegg för att glasbruksarbetare exponeras för agens som kan ge upphov till oxidativ DNA-skada.

Undersökningen pekar därigenom vidare mot möjligheten att de carcinogena ämnen som denna yrkesgrupp utsätts för ger upphov till DNA-skada vid reaktiva syreföreningar. I det fortsatta arbetet är det angeläget att ytterligare pröva och penetrera denna möjlighet. Det bör dock framhållas att 8OHdG-bestämningen är helt ny och således ej tidigare tillämpad metodik för bestämning av oxidativ DNA-skada hos människa. Mycket forskning återstår för att klarlägga relationerna mellan 8OHdG och faktisk sjukdomsrisk. Samtidigt kan det anföras att tidigare använda metoder – kemiska, fysikaliska, enzymatiska och immunkemiska – för bestämning av oxidativ DNA-skada icke varit tillräckligt känsliga för att man skall kunna studera inverkan av t ex normal aerob metabolism eller kemikalieinducerad oxidativ stress.

Det finns därför anledning att i fortsatta och utvidgade studier närmare undersöka relationerna mellan exponering för carcinogena arbetsmiljöagens, 8OHdG-nivå och cancerrisk, såväl hos glasbruksarbetare som hos andra grupper.

RAPPORTEN

Undersökning av glasbruksarbetare med avseende på cancerrelaterade biokemiska parametrar (12 sidor + 5 bilagor) kan beställas från avdelningen för Yrkesmedicin, Universitetet i Linköping, 581 85 Linköping, tel. 013-22 14 41. Priset är 150 kronor.

1430

För innehållet i sammanfattningen svarar

Christer Tagesson, Per Leandersson, Gun Wingren och Olav Axelson,
avdelningen för Yrkesmedicin, Universitetet i Linköping, 581 85 Linköping, tel. 013-22 14 44

Pnr 84-0378 Metaller och metallföreningar (18) Februari 1991

Arbetsmiljöfonden

BESÖKSADRESS Olof Palmes Gata 31 PLAN 3
POSTADRESS Box 1122 111 81 STOCKHOLM
TELEFON 08-796 47 00 TELEFAX 08-791 85 90