

SLUTRAPPORT

Projekttitel	Dnr
Processen från frisk till sjuk – stress, kardiovaskulära riskfaktorer och tidig åderförkalkning.	160334

Projektledare
Annika Rosengren

Innehåll:

1. Projektets syfte och bakgrund
2. Projektets genomförande
3. Uppnådda resultat
4. Genomförda insatser för att resultaten ska komma till praktisk användning
5. Publikationer, presentationer och annan spridning inom projektets ram

1. Projektets syfte och bakgrund

Insjuknande i kardiovaskulär sjukdom är starkt förknippad med åldrande, med stigande incidens vid högre åldrar. Relativt få drabbas därför medan de fortfarande är i arbetsför ålder. Ändå blir det i absoluta tal ganska många patienter. Under 2021 vårdades nästan 6,000 patienter under 65 års ålder på sjukhus för hjärtinfarkt (20% av alla sjukhusvårdade hjärtinfarkter), och av de ca 10,000 som dog av kranskärlssjukdom var över 900 yngre än 65 år (Källa: Socialstyrelsen).

Trots att många således drabbas av hjärt-kärlsjukdom redan i yrkesaktiv ålder inträffar majoriteten av fallen sent i livet. Det som däremot sker är en snabb utveckling av kardiovaskulära riskfaktorer i tidig medelålder, eller mellan 50 och 65 års ålder, ofta med tilltagande fetma, diabetes och högt blodtryck, och tidiga tecken på åderförkalkning i halskärl och kranskärl, där stress i arbetslivet och andra livsstilsfaktorer kan vara viktiga bidragande orsaker. Det redovisade projektet har i hög utsträckning fokuserat på utveckling av riskfaktorer under arbetsför ålder, utöver tidig utveckling av kardiovaskulär sjukdom.

Låg inkomst, låg utbildning, och andra socioekonomiska faktorer har länge kommit att förknippas med ökad risk för tidig kardiovaskulär sjukdom, fetma, diabetes, och hjärtsvikt, liksom med andra kardiovaskulära riskfaktorer. Denna utveckling börjar redan i unga år och därför är det viktigt inte endast att identifiera riskfaktorer för CVD utan också att studera hur kardiometabola riskfaktorer (högt blodtryck, diabetes, blodfettrubbningar) uppkommer liksom hur socioekonomiska faktorer påverkar detta under levnadsförloppet.

Socioekonomiska riskfaktorer tenderar att ansamlas under livet där låg utbildning leder till yrken med mer stress och högre fysisk och psykisk belastning, risk för

arbetslöshet, låg grad av kontroll, bristande socialt nätverk, samt negativa livshändelser. I detta projekt har vi därför studerat hur olika socioekonomiska och psykosociala faktorer påverkar olika riskfaktorer och sjukdomsprocesser som är involverade i utvecklingen av kardiovaskulär sjukdom.

I det redovisade projektet har vi använt oss av data från den väl karakteriserade stora kohorten i SCAPIS på över 30,000 män och kvinnor 50-64 år för att belysa detta. En av utgångspunkterna för SCAPIS har varit det förändrade riskfaktormönstret för kardiovaskulär sjukdom som förändrats markant under de senaste decennierna, från höga kolesterolnivåer, höga blodtrycksnivåer, och en stor andel rökare till ett scenario som domineras av hög förekomst av övervikt och fetma, metabola rubbningar inklusive fettlever och diabetes. Således kan det vara så att undersökningar av betydelsen av riskfaktorer från äldre, tidigare populationsundersökningar inte längre är strikt relevanta. Något annat som tillkommit är nya möjligheter är röntgentekniker för att direkt kunna visualisera hjärtats blodkärl, något som tidigare inte varit möjligt eftersom det inneburit en belastning av strålning som varit för hög för att kunna motivera användning i den friska populationen.

Med data från Värnpliktsregistret och Medicinska födelseregistret har vi i tidigare projekt kunnat visa starka relationer mellan kroppsvikt vid 18 års ålder och tidig kardiovaskulär sjukdom, framför allt hjärtsvikt, men även hjärtinfarkt och stroke. Inom ramen för detta projekt har vi fortsatt att kartlägga detta. För kvinnor har andra faktorer visat sig vara av betydelse som t ex förhållanden under graviditet och detta har utvecklats som subprojekt både i SCAPIS och i våra registerstudier.

Atherosclerosutvecklingen fortsätter genom vuxenlivet och påverkas av olika faktorer under levnadsförloppet. Under arbetslivet kan olika psykosociala faktorer påverka risken för manifest hjärt-kärlsjukdom. Ett sätt att mäta psykosocial exponering i arbetet är krav-kontrollmodellen där en rik litteratur kopplar kombinationen höga krav med låg grad av kontroll till manifest hjärt-kärlsjukdom. Ett annat viktigt koncept när det gäller effekten av arbetsmiljö är obalans mellan hur mycket man anstränger sig i arbetet och den belöning man upplever sig få i förhållande till detta – den s. k. effort-reward imbalance-modellen (ERI). Den underliggande teorin för denna innehåller begrepp som social interaktion samt bekräftelse och innehåller också element som upplevd orättvisa. Modellen fokuserar på konsekvenserna av balansen av hur mycket man behöver anstränga sig i arbetet och vad man får ut av det. Detta begrepp har också kopplats till kranskärlssjukdom men även här har kopplingen till utveckling av riskfaktorer och kranskärlssjukdom inte varit klarlagd.

Genom att använda oss av noggrann fenotypkaraktärisering inklusive bilddiagnostik i den omfattande SCAPIS-studien och registerdata från unga populationer var det övergripande syftet med projektet att kartlägga inflytandet av socioekonomiska, arbetsrelaterade, psykosociala och andra faktorer under levnadsförloppet på kardiometabola riskfaktorer, åderförkalkningsprocessen och på manifest sjukdom.

Frågeställningar:

- Vilken roll spelar socioekonomiska faktorer och psykosocial belastning i och utanför arbetslivet för utveckling av kardiovaskulära riskfaktorer och

preklinisk/kliniskt manifest sjukdom i ett livstidsperspektiv för personer i arbetsför ålder?

- Vilken roll spelar faktorer i ungdomen och tidig medelålder för utveckling av kardiovaskulära riskfaktorer och preklinisk/kliniskt manifest sjukdom?

2. Projektets genomförande

I projektet ingår analyser av data ur SCAPIS-kohorten (Swedish CARDioPulmonary bioImage Study) som omfattar 30,000 svenskar, 50-64 år vid baseline och som genomgått datortomografi av kranskärnen i tillägg till en mycket omfattande fenotypkaraktärisering. Med de omfattande frågeformulär som använts har vi besvarat en rad av de frågeställningar som beskrevs i ursprungsprojektet, se tidigare rapporter men nu också de resultat som redovisas i föreliggande rapport.

I projektet avsåg vi att undersöka i vilken grad stress i arbetslivet, socioekonomisk status och andra psykosociala faktorer påverkar sjukdomsprocesser och utveckling av riskfaktorer för hjärt-kärlsjukdom. I SCAPIS registreras med hjälp av bildtekniker förträngningar och plack/kalk i kranskärnen, och tecken på ateroskleros i halskärnen. Vidare registreras via omfattande frågeformulär fysisk aktivitet, kostmönster, tobaksvanor, blodtryck, lipider, plasmaglukos, vikt vid 20 års ålder, viktuppgång sedan ungdomen, bukfetma, och diabetes. Data från SCAPIS har nu använts för att besvara ett flertal frågeställningar som ingår i projektet, se nedan där vi bl a redovisar fynden från kranskärlsröntgen bland 25.000 hjärtfriska individer. *I december 2022 har vi fått fram registeruppgifter från SCB med avseende på tidigare exponering i yrkeslivet, samt uppgifter om utbildning, inkomst, och andra sociala faktorer.*

Projektet har också innefattat studier med data från svenska register: Värnpliktsregistret och Medicinska födelseregistret (MFR) kopplade till patient-, dödsorsaks- och läkemedelsregistren där vi studerat hur fr a vikt i ungdomen påverkar risken för att utveckla riskfaktorer som t ex diabetes, och risk för tidig kardiovaskulär sjukdom, fr a hjärtinfarkt och stroke. Två analyser har gjorts där vi studerar betydelsen av graviditetskomplikationer för kvinnors senare kardiovaskulära hälsa. För detta har vi använt både SCAPIS-data och MFR-data, det senare projektet är dock ännu i ett mycket tidigt skede.

Under de år som projektet har löpt har vi även kunnat belysa våra frågeställningar med data från den stora PURE-studien där vi deltagit sedan 2005. PURE-studien är en ren observationsstudie, som omfattar drygt 200,000 personer i 27 låg-, medel-, och höginkomstländer, 35-70 år vid baseline. Vårt centrum omfattar 4,153 personer från Västra Götalandsregionen (Göteborg och Skaraborg) som vi följt under snart 18 år med upprepade undersökningar efter 6, 9, 12 och 15 år med frågeformulär (livsstil, inklusive utbildning, rökvanor, fysisk aktivitet, kost, andra levnadsförhållanden, stress), och fysisk undersökning, samt registrering och adjudikering av kardiovaskulär sjukdom, cancer och dödsorsaker. Vårt centrum representerar den enda västeuropeiska populationen i hela PURE och har i sin helhet finansierats av AR med nationella anslag sökta i konkurrens. Över 60 vetenskapliga arbeten har publicerats sedan 2011 varav några har redovisats i tidigare rapporter eftersom de

visat sig vara relevanta för frågeställningarna i vårt projekt, och där AFA anges som finansiär. Sammanlagt sju publikationer från PURE redovisas nedan.

Huvudsyftet med projektet var således att undersöka vad som i ett livstidsperspektiv påverkar a) utveckling av riskfaktorer b) tidig sjukdomsutveckling (objektiva tecken på kranskärlssjukdom) och c) senare manifest sjukdom. Med den kunskap som projektet har genererat vet vi nu mer om vilka faktorer som är viktigast för att förebygga att riskfaktorer och tidig ateroskleros uppkommer under den yrkesverksamma delen av livet.

3. Uppnådda resultat

Del 1: Psykosociala arbetsfaktorer → riskfaktorer för CVD

SCAPIS-studien är, som beskrivits tidigare, ett samarbete mellan sex svenska universitet där AR ingår i den nationella styrgruppen, med bl a ansvar för de frågeformulär som använts i studien. AR är också co-PI i Göteborg. Mia Söderberg är ansvarig för yrkeskodningen för samtliga yrkesverksamma i studien och för inhämtande av SCB-data som ska berika studien som en nationell resurs.

Två tvärsnittsstudier som undersökt samband mellan psykosociala arbetsfaktorer och CVD har publicerats. Analyser baserade på SCAPIS-pilot (n=1 111) är publicerad i PlosONE (11) och analyser med Göteborgs-SCAPIS (n=5 314) är publicerat i Scandinavian Journal of Public Health. (20). Analyserna som baserades på SCAPIS-Göteborg, visade att självrapporterat spänt arbete (definierat som höga krav-låg kontroll) var kopplade till en ökad prevalensratio (PR) för lågt HDL-kolesterol hos kvinnor, justerat för ålder, utbildning, rökning, fysisk aktivitet, livsstress och BMI (PR 1.76; 95% konfidensintervall (KI) 1.25-2.48). Dessutom var passivt arbete (låga krav-låg kontroll) associerat med diastolisk hypertoni hos kvinnor (justerat: PR 1.29; 95% CI 1.05-1.59). Alla samband mellan psykosociala faktorer och LDL-kolesterol (båda könen) eller hypertoni (män) var icke-signifikanta. Åderförkalkning (Coronary artery calcification, mätt som en score = CACS), resulterade nästan uteslutande i små PR och icke-signifikanta samband. Ett oväntat fynd var att det bland kvinnor med en anspänd arbetssituation återfanns lägre PRs för förändringar i kranskärlen än bland kvinnor med avspänt arbete (låga krav-hög kontroll) (PR 0.81 95% CI 0.62-1.05). I dessa arbeten fanns inte tillgång till data avseende åderförkalkning i kranskärlen visualiserade med kranskärlsröntgen; endast CACS-data har förelegat som är en mindre noggrann metod för att visualisera kranskärlsförändringar.

Flera nyare studier har på liknande sätt visat att anspända jobb verkar ha en skyddande eller ingen betydelse för utveckling av CVD. Potentiellt återspeglar detta en allt mer komplex arbetsmarknad. Tidigare var anspända jobb specifika för manuella industrijobb, medan aktiva jobb (höga krav-hög kontroll) företrädesvis utmärkt akademikeryrken. Numera innefattar tjänstemannaarbeten ett inslag av gränslöshet, där tekniken möjliggör arbete långt utöver åtta timmar. Det svenska standardformuläret som används för att mäta krav-kontroll mäter t.ex. huruvida man hinner med alla arbetsuppgifter inom ordinarie arbetstid eller om det förekommer motstridiga krav i arbetet. Sådana dimensioner är vanligare i yrken där

arbetsuppgifterna består av informationshantering och kognitiva krav. Klassiska arbetaryrken består däremot av fysiska arbetsuppgifter som begränsas av hemgång vid arbetsdagens slut. Negativa effekter av arbetsexponering (höga totala krav), bör därför vägas mot buffrande socioekonomiska betingade aspekter t.ex. högre lön, bättre bostad eller möjligheter till en hälsosam livsstil, men analyser bör också stratifieras enligt yrkessektor då det är troligt att stresspåslag utifrån fysiska eller kognitiva arbetsuppgifter skiljer sig åt.

En annan fråga är huruvida många arbetssjukdomar, uppstår till följd av långvarig exponering. Detta är en typ av analys som är mycket ovanlig i studier med psykosocial exponering, trots att ohälsa sannolikt är ett resultat av långvarig utsatthet, samt att det inom yrkesmedicinska studier är brukligt att man analyserar dos-respons samband utifrån antal exponeringsår. Det finns därför ett stort behov av att ta fram metoder där man kan skatta hälsoeffekter från ackumulerad exponering. Då vi från och med december 2022 haft tillgång till registerdata för SCAPIS-CORE kohortens deltagare kunde vi påbörja analyser med hälsoeffekter i relation till ackumulerad exponering. Arbetet påbörjades med metodutveckling, och ett flertal övervägande för att ta fram ett tillförlitligt förfarande. ***Nedan redovisas de preliminära fynd som vi kunnat få fram under de få veckor som gått sedan vi fick våra sedan länge beställda data från SCB.***

I tidigare analyser använde vi en äldre jobbexponeringsmatris (JEM). Dock har en ny JEM blivit tillgänglig som utvecklats vid Centrum för arbets- och miljömedicin, Karolinska. Indexvärden i denna JEM sammanställdes med data från SCBs arbetsmarknadsundersökning (AMU) som utförs på årlig basis och innehåller mätningar av fysisk och psykosocial arbetsmiljö bland ca 10 000 slumpmässigt utvalda svenskar. Matrisen bygger på svarsresultat från 1997–2013, vilket överensstämmer med deltagarnas retrospektiva arbetsmiljöexponering, d.v.s. 10 år innan baslinjeundersökning som utfördes 2013–2018.

Yrke i LISA-registret och den nya JEM:en är kodade enligt ”Standard för svensk yrkesklassificering” (SSYK96), ett hierarkiskt numeriskt system där varje yrke motsvarar ett siffervärde. Baserat på yrke imputerade vi indexvärden för kravkontroll för varje individ, per år från 2001 till och med inklusionsåret i SCAPIS baslinjeundersökning (2013-2018). Enligt standardmetodik skapades klasser av höga/låga krav och hög/låg kontroll och kombinerades till; anspända (höga krav-låg kontroll), aktiva (höga krav-hög kontroll), passiva (låga krav-låg kontroll) och avspända (låga krav-hög kontroll) per år, där den sistnämnda kategorin används som referenskategori. Därefter summerades exponeringen för 10 år, d.v.s. den ackumulerade retrospektiva exponeringen. Av kohortens samtliga deltagare hade ca 4200 deltagare inga, eller enbart enstaka år, av registrerad yrkeshistorik och de exkluderades.

Som tidigare nämnts utgörs detta arbete av en metodutveckling, vilket innebar flera överväganden och stegvisa analyser. T.ex. kan JEM och självrapporterade data skilja på ett avgörande sätt, men explorativa analyser visade snarlika resultat, och vi beslöt att JEM:en på ett tillfredställande sätt speglade kohortens arbetsmiljöexponeringar. Ett annat övervägande var val av referenskategori. Vanligtvis analyseras krav-kontroll

antingen som single variabler (kontinuerliga) eller som kombinerade kategorier (anspända-aktiva-passiva-avspända) med avspända yrken som referens. Vid ackumulerade analyser kan inte anspänt arbete (=1 år) utgöra en referenskategori, eftersom en ”dos” av skadlig exponering har högre exponering jämfört med personer som helt saknar förekomst av anspänd arbetsmiljö. Detta ledde till explorativa analyser som utfördes enligt följande:

- Vi valde två punktnedslag (10 år och 5 år innan baslinjeundersökningen) och utvärderade deras prediktiva effekt för CACS (>0), enligt standardmetodik (avspänt arbete =referens).
- Enbart personer med 10 exponeringsår av samma typ av exponering (referens: 10 år av avspänt arbete). Deltagarnas ålder (50-64 år) innebar en ålder då man i mindre utsträckning byter yrke med avsevärda förändringar i arbetssituation (samma exponering i 10 år; n=13 385).

Analyserna som utvärderade punktnedslag 5 eller 10 år innan baslinjen visade liknande resultat som analyser med ackumulerade exponeringar, och därför redovisas enbart resultat från det sistnämnda i den här rapporten. I denna rapport redovisas endast CACS och inte CCTA-fynd som kräver mer extensiv programmering. Överensstämmelsen mellan CACS och CTA-fynd har dock i tidigare analyser varit god rent kvantitativt. Eftersom CCTA ger en noggrannare och något annorlunda information kommer senare analyser med användning av CCTA att göras men i dessa preliminära analyser har vi endast använt CACS.

Sambanden mellan ackumulerade psykosociala arbetsfaktorer och CAC (fall: CACS>0) beräknades med multipla logistiska regressionsmodeller, stratifierade mellan könen och manuella/icke-manuella yrken, där ett konfidensintervall (KI) som korsar 1, ansågs representera icke-signifikanta samband. Valda kovariater var kön, utbildning, ålder, rökning (aldrig rökare, före detta rökare, nuvarande rökare (=ref)) och BMI. Kön och utbildning ingick inte i könsstratifierade, respektive yrkessektorstratifierade analyser. Kovariater såsom fysisk aktivitet eller alkoholvanor kunde inte ingå i modellerna då de återspeglade de senaste 12 månaderna innan baslinjeundersökningen.

De logistiska regressionsanalyserna visade, precis som tvärsnittsanalyserna i vår tidigare publicerade artikel, huvudsakligen svaga och icke-signifikanta samband, oavsett kön eller yrkessektor (tabell 1). Arbete inom aktiva icke-manuella arbeten verkade ha en skyddande effekt, vilket stämmer överens med det underliggande antagandet att aktiva yrken är krävande, men stimulerande och utvecklande. Något förvånande verkade en anspänd arbetssituation bland kvinnor i icke-manuella yrken och passiva yrken bland män minska risken för förekomsten av CAC.

Tabell 1. Logistisk regression. Samband mellan ackumulerad krav-kontroll (10 år) och CACS (>0).

Samtliga yrken	Män och kvinnor			Män			Kvinnor		
	OR	95% KI		OR	95% KI		OR	95% KI	
Anspända	0.94	0.85	1.04	0.98	0.86	1.13	0.90	0.76	1.05

	Män och kvinnor			Män			Kvinnor		
	OR	95% KI		OR	95% KI		OR	95% KI	
Samtliga yrken									
Aktiva	0.94	0.84	1.05	0.97	0.85	1.11	0.85	0.69	1.04
Passiva	0.93	0.83	1.06	0.85	0.73	0.99	1.10	0.89	1.36
Avspända	1 (ref)			1 (ref)			1 (ref)		
Manuellt arbete									
Anspända	1.03	0.87	1.22	1.07	0.86	1.33	1.01	0.76	1.34
Aktiva	1.06	0.87	1.29	1.14	0.88	1.47	0.95	0.68	1.34
Passiva	1.05	0.86	1.28	0.97	0.77	1.24	1.20	0.83	1.71
Avspända	1 (ref)			1 (ref)			1 (ref)		
Icke-manuellt arbete									
Anspända	0.88	0.78	1.00	0.9342	0.78	1.11	0.82	0.67	0.99
Aktiva	0.87	0.76	1.00	0.92	0.78	1.08	0.78	0.60	1.01
Passiva	0.89	0.76	1.05	0.78	0.64	0.96	1.05	0.81	1.37
Avspända	1 (ref)			1 (ref)			1 (ref)		

Resultaten kan tolkas ur olika aspekter. En aspekt är att anspänt arbete har ändrats till sin karaktär och inte längre innebär samma hälsovådliga effekter, eller att kranskärlsförkalkning inte kan relateras till biofysiologiska stressreaktioner. Man får också väga in möjliga aspekter av "healthy worker" effekter, ett vanligt fenomen i arbetsmiljöstudier. Begreppet refererar till att de med sämst arbetsmiljö och hälsa tenderar att lämna arbetsmarknaden, och att studiedeltagarna utgör en friskare grupp än allmänbefolkningen, vilket minskar styrkan i eventuella samband mellan exponering och ohälsa. Det är därför troligt att personer som förblir verksamma i arbete i 10 års anspänd arbetsmiljö utgör en särskild selekterad grupp av resistent personer. För att utvärdera sådana effekter analyserades samband mellan psykosocial exponering och att bli beviljade sjukpenning (>14 dagar) eller förtidspension (tabell 2), samt analyser där vi separerar personer som beviljats sjukpenning /förtidspension eller inte (Tabell 3 och 4).

Analyserna visade att ackumulerad negativ arbetsmiljö - anspänt och passivt arbete - var förknippat med risk för att helt eller delvis ha försörjning genom sjukpenning eller förtidspension, vilket indikerar att dessa personer antingen sällas ut eller i större utsträckning inte jobbar heltid vilket minskar den totala exponeringen (tabell 2).

Tabell 2. Logistisk regression. Samband mellan ackumulerad krav-kontroll (10 år) och beviljad sjukpenning (>14 dagar) eller förtidspension.

	Män och kvinnor			Män			Kvinnor		
	OR	95% KI		OR	95% KI		OR	95% KI	
Manuellt arbete									
Anspänt	1.13	0.94	1.37	1.22	0.93	1.60	1.09	0.81	1.45
Aktiva	0.79	0.62	1.01	0.93	0.66	1.30	0.71	0.49	1.01
Passiva	1.26	1.00	1.58	1.14	0.84	1.54	1.38	0.97	1.98
Avspända	1 (ref)			1 (ref)			1 (ref)		

Icke-manuellt arbete	OR			95% KI			OR			95% KI		
	OR	95% KI	95% KI	OR	95% KI	95% KI	OR	95% KI	95% KI	OR	95% KI	95% KI
Anspänt	1.46	1.21	1.76	1.43	1.05	1.94	1.49	1.17	1.90			
Aktiva	0.95	0.76	1.19	0.98	0.72	1.34	0.91	0.66	1.25			
Passiva	1.55	1.24	1.95	1.44	1.03	2.03	1.63	1.20	2.23			
Avspända	1 (ref)			1 (ref)			1 (ref)					

Efterföljande analyser som stratifierar personer med sjukpenning/ förtidspension visade några påtagliga skillnader (Tabell 3 och 4). Män med pågående sjukpenning/förtidspension i anspänt arbete hade en avsevärt ökad risk för CAC (OR 1.84; 95%KI 1.00-3.51), medan män med sådant arbete utan sjukpenning eller förtidspension hade en lägre risk för CAC, även om det senare var ett icke-signifikant samband. Kvinnor i anspänt icke-manuellt arbete hade genomgående en till synes minskad risk, men inga av dessa samband var signifikanta.

Tabell 3. Logistisk regression. Samband mellan ackumulerad krav-kontroll (10 år) och CACS (>0) bland personer som uppehöll sjukpenning (>14 dagar) eller förtidspension vid baslinjeundersökningen.

Manuellt arbete	Män och kvinnor			Män			Kvinnor		
	OR	95% KI	95% KI	OR	95% KI	95% KI	OR	95% KI	95% KI
Anspänt	1.06	0.74	1.52	1.11	0.66	1.86	1.04	0.60	1.81
Aktiva	1.15	0.72	1.84	1.40	0.71	2.76	0.93	0.45	1.90
Passiva	0.81	0.53	1.25	0.55	0.31	0.99	1.17	0.60	2.28
Avspända	1 (ref)			1 (ref)			1 (ref)		
Icke-manuellt arbete	OR	95% KI	95% KI	OR	95% KI	95% KI	OR	95% KI	95% KI
Anspänt	0.98	0.67	1.44	1.84	1.00	3.51	0.75	0.45	1.27
Aktiva	0.76	0.47	1.21	0.76	0.41	1.40	0.70	0.34	1.43
Passiva	0.85	0.53	1.35	0.53	0.27	1.02	1.13	0.60	2.13
Avspända	1 (ref)			1 (ref)			1 (ref)		

Tabell 4. Logistisk regression. Samband mellan ackumulerad krav-kontroll (10 år) och CACS (>0) bland personer som **inte** uppehöll sjukpenning eller förtidspension vid baslinjeundersökningen.

Manuellt arbete	Män och kvinnor			Män			Kvinnor		
	OR	95% KI	95% KI	OR	95% KI	95% KI	OR	95% KI	95% KI
Anspänt	1.01	0.84	1.22	1.05	0.83	1.34	0.99	0.71	1.38
Aktiva	1.04	0.84	1.30	1.10	0.83	1.45	0.97	0.66	1.43
Passiva	1.13	0.90	1.41	1.09	0.84	1.42	1.20	0.78	1.86
Avspända	1 (ref)			1 (ref)			1 (ref)		
Icke-manuellt arbete	OR	95% KI	95% KI	OR	95% KI	95% KI	OR	95% KI	95% KI
Anspänt	0.86	0.75	0.99	0.87	0.72	1.05	0.83	0.66	1.03
Aktiva	0.88	0.77	1.02	0.93	0.79	1.10	0.80	0.60	1.05
Passiva	0.89	0.75	1.06	0.82	0.66	1.00	1.02	0.76	1.37

Manuellt arbete	Män och kvinnor		Män		Kvinnor	
	OR	95% KI	OR	95% KI	OR	95% KI
Avspända	1 (ref)		1 (ref)		1 (ref)	

Resultaten är säkerligen beroende av flera selektionseffekter. Preliminärt att män med sjukpenning/förtidspension har sämre hälsa, men även att personer med sämre hälsa potentiellt blir mer påverkade vid stressande yttre faktorer och därmed att i högre utsträckning utvecklar sjukdomar såsom åderförkalkning. Sådana tendenser har tidigare uppmärksammats i en metaanalys (Kivimäki et al, 2017, Nature reviews) där anspänt arbete företrädesvis leder till ohälsa bland personer som kan definieras som risk-populationer. Resultaten indikerar också att personer, som trots långvarigt arbete i bevisat skadlig arbetsmiljö, kan behålla sin hälsa även upp i åldrarna, utgörs av mer resistent och hälsosammare personer. Skyddande effekter av anspänt arbete bland kvinnor liknar resultaten från tidigare publicerade tvärsnittsstudier och behöver analyseras vidare för att tillfullo förstå orsakssammanband. Eventuell är även detta en selektionseffekt, eller speglar att kvinnor utvecklar kranskärtsjukdomar i högre åldrar än män (se nästa avsnitt under redovisningen av jämförelsen av kranskärtsförändringar hos män och kvinnor) .

Studiens arbete kan också bidra till metodutvecklingen av arbete med ackumulerade exponeringar, och behovet att ta hänsyn till att sådana analyser innehåller en högre grad av komplexitet och större risker för healthy worker effekter än tvärsnittsstudier. Det är också högst möjligt att olika socioekonomiskt betingade faktorer påverkar möjligheter till att bibehålla god hälsa trots långvarig exponering i en stressande arbetsmiljö, till vilka analyser har påbörjats, men resultat i skrivande stund inte är säkerställda. De datakällor vi har med kombinationen av noggrann fenotypkaraktärisering i SCAPIS, inklusive kranskärtsröntgen, och longitudinella data från SCB ger dock exceptionellt goda möjligheter att analysera eventuella samband mellan psykosocial belastning genom livet och kranskärtsjukdom.

Det är viktigt att notera att visualiserade kärtsförändringar i kranskärts eller i halsens artärer endast är en del i det komplexa skeende som en hjärtinfarkt eller en stroke utgör. Andra patofysiologiska mekanismer som t ex blodets levringsförmåga, förmågan att lösa upp blodproppar, inflammation och andra förhållanden i blodkärlens väggar kan också ha betydelse och förklara den ökade risk mellan olika stressfaktorer inklusive låg socioekonomisk status och kardiovaskulära händelser som vi och andra funnit i prospektiva studier, se under Del 2.

Del 2: Vikt i ungdomen, viktökning, socioekonomiska faktorer, och kardiovaskulära riskfaktorer

I denna del av projektet har vi belyst betydelsen av ett stort antal faktorer i ungdomen och medelålder för utveckling av kardiovaskulära riskfaktorer och preklinisk/kliniskt manifest sjukdom i SCAPIS, svenska register och PURE. Fokus har varit på personer i arbetsför ålder.

SCAPIS

Med utgångspunkt från data ur SCAPIS har vi analyserat betydelsen av vikt i ungdomen, viktökning, socioekonomiska och andra faktorer för utveckling av kardiovaskulära riskfaktorer och kranskärlssjukdom under livet. Tidigare publikationer från pilotstudien och från en interimspanalys av de första 15,000 i SCAPIS har vi redogjort för i tidigare årsrapporter (1-8). Där det mest relevanta fyndet var att såväl högre vikt vid 20 år som i medelåldern var associerade med förhöjda blodtryck vid mätningen i SCAPIS (5). Oavsett vikt i medelåldern var blodtrycket högre bland dem som gått upp mycket i vikt från ungdomen. *För varje 10 kg i viktökning mellan 20 års ålder och undersökningen i SCAPIS ökade blodtrycket med 2.2/1.7 och 3.2/2.4 mmHg respektive hos män och kvinnor, en ökning som ter sig blygsam men som är synnerligen kliniskt relevant i folkhälsöhänseende.*

Bra kondition var ett skydd mot kranskärlssjukdom vid samtidigt metabolt syndrom (2) och leverförfettning var en stark prediktor för förkalkning i kranskärlen (CACs) även hos metabolt friska (3). Personer bosatta i områden med låg SES hade högre risk för att ha kalk i kranskärlen, detta förklarades dock helt av att de också hade mer riskfaktorer (1). Ett bristande socialt nätverk var associerat med högre risk för att ha förkalkning i kranskärlen hos kvinnor men inte hos män (6). En interimspanalys innefattande halva SCAPIS-populationen fann att en etablerad riskalgoritm (SCORE), som förväntat var associerat med ökad förekomst av förkalkning i kranskärlen (3)

Den första artikeln från SCAPIS med avseende på förekomst av förändringar i kranskärlen i hela den ingående kohorten om 30,000 personer 50-64 år (genomsnitt ca 57 år) publicerades 2021 i *Circulation*, den internationellt ledande tidskriften inom det kardiovaskulära fältet (12). Sammanlagt ingick 30,154 män och kvinnor 50-64 år i Göteborg, Stockholm, Umeå, Linköping, Malmö och Uppsala i SCAPIS varav 25,014 var utan tidigare hjärtinfarkt eller kranskärlsinslag och hade genomgått datortomografi av kranskärlen (coronary computed tomography angiography – CCTA). *Huvudfynden i studien, som rönt stor uppmärksamhet såväl inomvetenskapligt som i media, är att 42,1% av denna synbarligen helt friska och relativt unga population på drygt 25,000 personer hade kranskärlsförändringar, att en på 20 (5,2%) hade minst en tydlig förträngning av något kranskärl och att 1,9% hade en prognostiskt så allvarlig förträngning att ställningstagande till åtgärd var nödvändig.* Kranskärlsförändringar var vanligare bland män och bland dem som var över 60 år (56,6%, 8,3%, och 3,0%, respektive, enligt ovan för män, och 40,1%, 3,5% och 1,3% för kvinnor i denna åldersgrupp).

Ett separat arbete som rör mer detaljerade skillnader mellan män och kvinnor är under utarbetande (29). Av männen hade 56,2% någon kranskärlsförändring, jämfört med 29,5% av kvinnorna, och 9,2% respektive 2,3% någon stenos. Efter justering för riskfaktorer var OR för någon kranskärlsförändring för män, jämfört med kvinnor, och efter justering för multipla riskfaktorer 2,75 (95% CI 2,53-2,99), och för stenos 2,88 (2,40-3,45) men betydligt lägre för förekomst av plack i karotiskärlen (mätt med ultraljud; 1,57 (95% CI 1,45-1,70)). *Detta är intressant eftersom det är i parallellitet*

med den kliniska skillnaden i förekomst av stroke och hjärtinfarkt mellan män och kvinnor.

Ytterligare ett arbete av hög relevans för kranskärlssjukdom för kvinnor i arbetsför ålder har nu accepterats i JAMA, en världsledande tidskrift (25). Arbetet rör komplikationer under graviditet (adverse pregnancy outcome – APO), något som drabbar en betydande andel av alla kvinnor som föder barn. Projektet planerades initialt av AR, och har sedan genomförts av en nationell grupp av kardiologer och obstetriker. De APO som registrerades var preeklampsi (PE), gestationshypertoni (GH), för tidigt fött barn (preterm delivery; PTD), barn för litet för tiden (small for gestational age; SGA) och graviditetsdiabetes (GDM). Vid tidpunkten för CCTA-undersökningen i SCAPIS (mediantid efter första förlossning 29,6 år) varierade förekomsten av en tidigare APO från 1,4% (GDM) till 9,5% (PTD). Efter justering för riskfaktorer var PE och GH oberoende prediktorer för förekomst av kranskärlssjukdom, med OR för PE i relation till förekomst av minst en signifikant stenosis 2,29 (95% CI 1,49; 3,50). *Den praktiska implikationen är att frågor om APO behöver ingå vid värdering av kardiovaskulär risk hos kvinnor i medelåldern, särskilt som man såg en association mellan APO och kranskärlssjukdom även hos kvinnor med låg samlad risk för CVD.*

Ett arbete som rör sambanden mellan vikt i ungdomen, vikt registrerad i SCAPIS samt viktökning under livet och kranskärlsförändringar, ett projekt som initierades av sökanden, huvudsakligen på grund av de starka samband mellan fetma och kardiovaskulära utfall som observerats i våra studier av unga värnpliktiga och unga kvinnor är nu under revision i tidskriften Atherosclerosis. Det var tidigare tänkt som interimspanalys på halva kohorten (ca 15.000) men har nu utökats till hela kohorten om 30.000 (26) varav ca 25.000 tidigare hjärtfriska och med bedömbara CT-undersökningar.

Figuren nedan visar sannolikheten för utbredda förändringar mätt som segment involvement score (SIS - ett mått på utbredningen av ateroskleros), standardiserat för män 50 år och kvinnor 60 år i relation till viktökning under livet (x-axeln) och stratifierat för kroppsvikt i ungdomen. Risken för kranskärlsförändringar är både för män och kvinnor klart ökad med högre kroppsvikt vid 20 års ålder medan viktökning, speciellt hos kvinnor, spelar mindre roll. *Detta arbete är mycket relevant för våra tidigare studier av hjärt-kärlsjukdom hos unga där vi funnit starka samband mellan BMI i ungdomen och tidig koronarsjukdom (14,15) och vi har nu också ytterligare belyst dessa samband i två nya manus från värnpliktsregistret (28,30) (se nedan under Arbeten utgående från svenska register).*

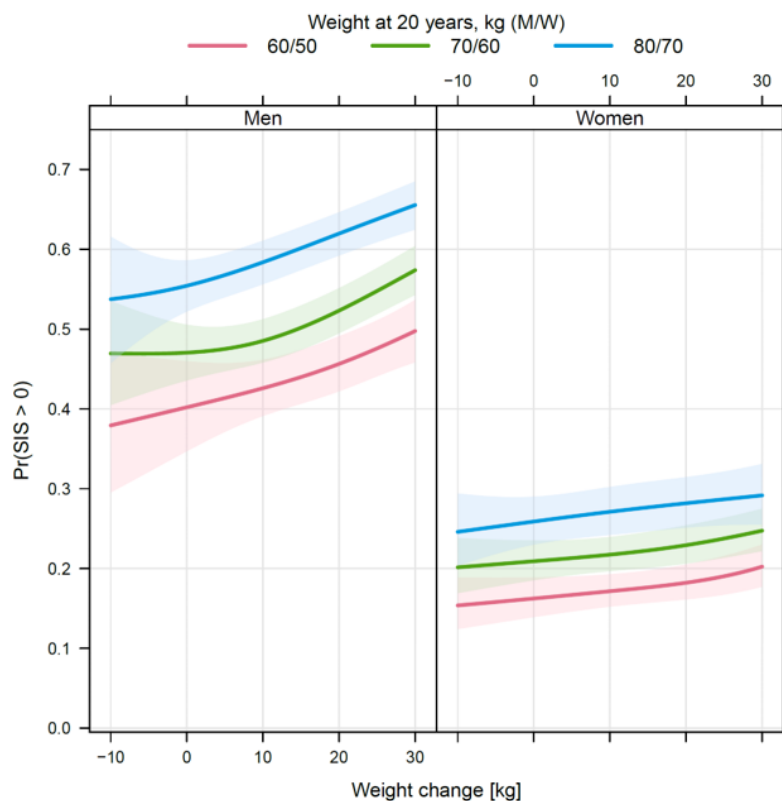
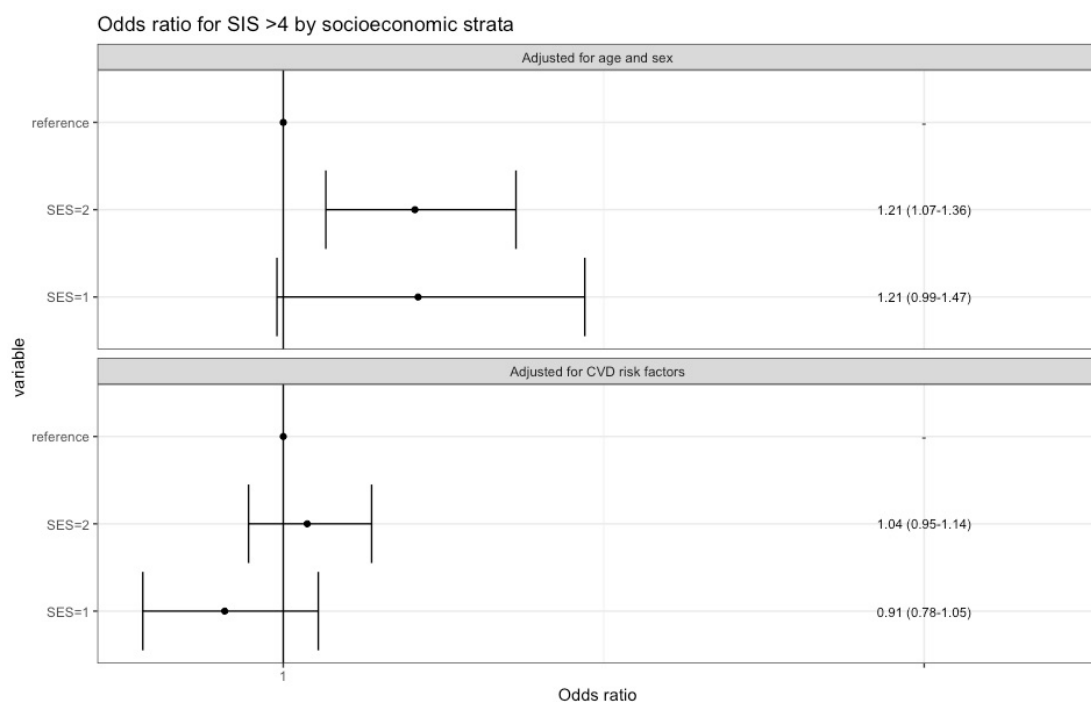


Figure 1. Probability of having SIS > 0 in relation to three different body weights at age 20 and subsequent weight gain until midlife in men and women.

Författaren av denna AFA-rapport (AR) ansvarar för ett pågående prioriterat arbete inom ramen för SCAPIS ”**Social differences in relative importance of risk factor pattern for coronary artery atherosclerosis**” där vi undersöker om det finns sociala skillnader i åderförkalkning i kranskärlen och om betydelsen av riskfaktorer för detta är olika i olika sociala skikt. I tidigare rapporter har vi beskrivit de sociala gradienterna i riskfaktorförekomst, men med större skillnader än vad som tidigare kunnat visas i Sverige, där vi bl a visat att medan över 10% bland lågutbildade män hade diabetes så var motsvarande proportion för högutbildade kvinnor bara 2%.

I figuren nedan illustreras OR för förekomsten av någon stenos i kranskärlen i relation till utbildningsnivå med utbildning >12 år som referens. I jämförelse med referensgruppen hade lågutbildade signifikant högre risk (OR 1,31 (95%CI 1,19-1,44)). När man tagit hänsyn till kardiovaskulära riskfaktorer såg man emellertid ingen ökad risk (OR 0,96 (95%CI 0,86-1,07)). *Det finns således en måttlig riskökning för kranskärlssjukdom med lägre socioekonomisk status mätt som utbildningsnivå men detta förklaras helt och hållet med högre nivåer av riskfaktorer bland lågutbildade (32, under analys). Detta är viktig information eftersom riskfaktorer i hög grad är påverkbara.* Se dock kommentar till Del 1, sidan 9 angående patofysiologi.



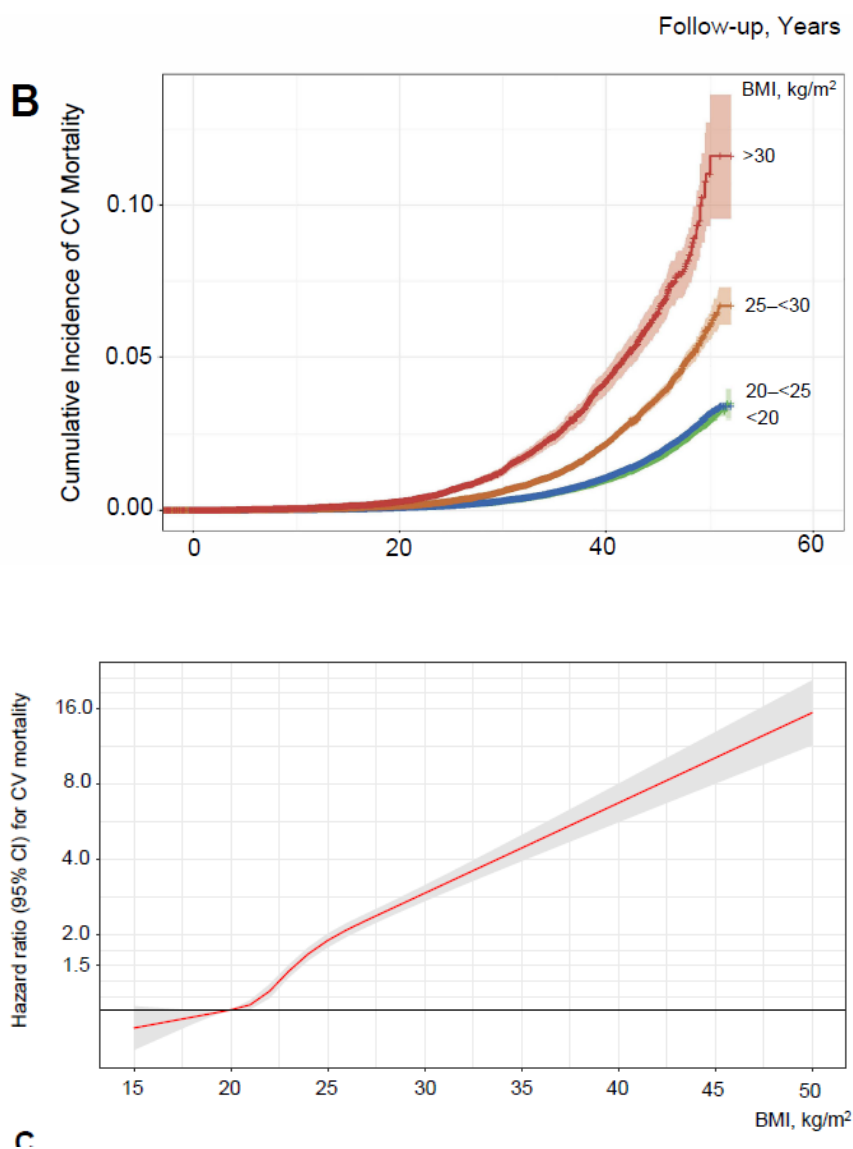
Ytterligare ett planerat arbete rör analyser av data avseende socialt nätverk, stress och kranskärlssjukdom, detta arbete planeras utföras av Demir Djekic som varit huvudansvarig för en tidigare publikation från pilot-SCAPIS på detta tema.

Vi redovisar även två andra manus utgående från SCAPIS som a) rör samband mellan lungfunktion och CCTA-fynd (31) b) utbredningen av koronarateroscleros vid diabetes/prediabetes (27, submitted). Det senare visar en oväntat hög förekomst av förstadier av diabetes i SCAPIS-kohorten och detta har lett till ett nytt planerat projekt där vi kommer att undersöka relationen mellan socioekonomiska exponeringar och olika former av subklinisk sjukdom (EPM-ansökan under utarbetande).

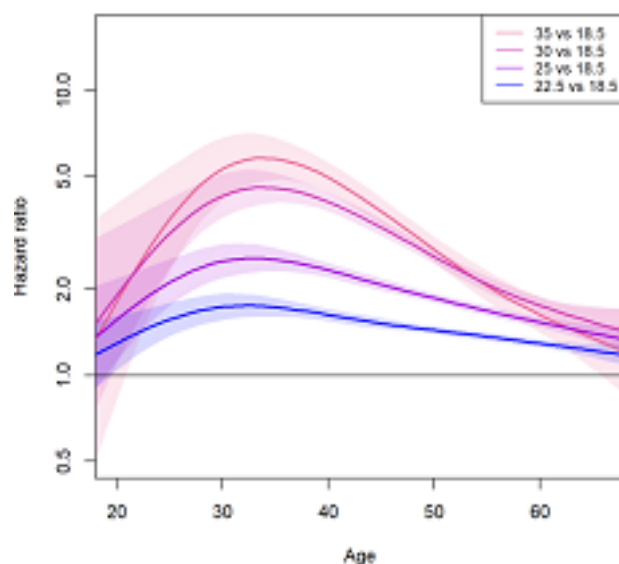
Arbeten utgående från svenska register

Obesitas som en riskfaktor för ett stort antal olika kardiovaskulära tillstånd har belysts i en editorial i *European Heart Journal*, en ledande tidskrift inom det kardiovaskulära fältet (13). Vi har tidigare redovisat betydelsen av fetma för tidig kardiovaskulär sjukdom (14,15) hos unga. Vi har också i ett arbete från värnpliktsregistret funnit att överviktiga individer inte bara har ökad risk för diabetes typ 2 utan också att deras diabetes är sämre kontrollerad än för de som i ungdomen väger mindre (22).

Figurerna nedan illustrerar fynden från ett arbete (30, manus) som visar den kraftigt förhöjda risken för kardiovaskulär död i relation till BMI vid 18 års ålder. Sett ur kardiovaskulär synvinkel är optimal BMI hos en ung man strax över 20 kg/m².



Ytterligare en figur nedan illustrerar den relativa risken för hjärtinfarkt/instabil angina för olika BMI-kategorier för unga män jämfört med BMI 20-22.5. Den relativa risken är mest förhöjd vid 35-45 års ålder. Efter 65 års ålder betyder viktskillnader i ungdomen mycket litet (28, submitted). Även mild övervikt (BMI 25-27.5) i ungdomen är associerat med >50% risk för manifest obesitas hos medelålders män och kvinnor (32, manus).



PURE

Såväl stress i arbetslivet som stress i familjen och hemmet kan vara kopplat till ökad risk för hjärt-kärlsjukdom. De flesta studier har behandlat förhållanden i höginkomstländer men vi har nu haft möjlighet att studera olika dimensioner av stress och livsstilsfaktorer och hjärt-kärlsjukdom i PURE-studien där vi deltar med en svensk kohort som följts sedan 2005, och i sin helhet omfattande över 200,000 personer i 27 låg-, medel-, och höginkomstländer, liksom näraliggande aspekter av depression (9), sömnrubbningar (16), social isolering (17), stress (18), konsumtion av snabba kolhydrater (19), insulinresistens (21), stillasittande (24) samt skillnader mellan män och kvinnor i riskfaktorer och i manifest sjukdom (8,23).

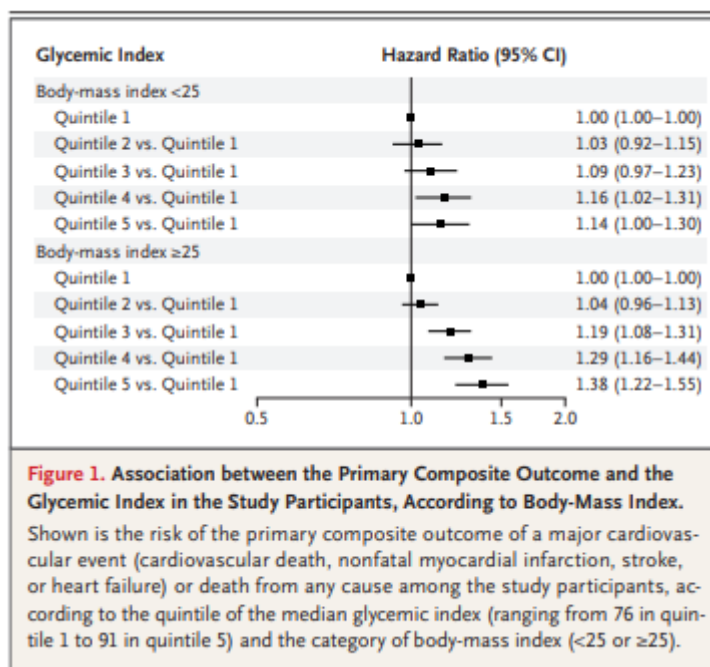
Se [PURE - Research Studies - PHRI - Population Health Research Institute of Canada](#)

Ett antal arbeten från PURE är publicerade i tidskrifter med hög impact, som t ex Lancet (23), Lancet Longevity (21), JAMA Cardiology (23) och New England Journal of Medicine (19). Stödet från AFA anges sedan 2020 i publikationer från PURE som har AR som medförfattare (sammanlagt 7 i denna rapport, ett antal av våra arbeten från PURE som inte bedöms ligga inom ramen för projektet rapporteras inte här).

I ett arbete om stress (18) där vi använt data på 118,707 individer i PURE har vi kombinerat flera olika faktorer (stress i hemmet och i arbetet, livshändelser och ekonomiska problem) till ett index för att bättre kunna täcka olika aspekter på stress som kan vara relevanta i olika kulturer. Utfall i studien har varit hjärtinfarkt, stroke, kardiovaskulär sjukdom och död. *I studien såg vi samband mellan stress, stroke, all kardiovaskulär sjukdom och död, och dessutom med ett ganska tydligt dos-responssamband.* Sambanden stod sig även efter justering för ålder, kön, utbildningsnivå, civilstånd, boendeort, fetma, kardiovaskulära riskfaktorer och andra relevanta faktorer. I ett annat PURE-arbete fann vi att *individer som uppgivit symptom på depression också hade ökad risk för senare insjuknande i kardiovaskulär sjukdom och för död (9). Social isolering var också en riskfaktor, fr a för män och för yngre individer (17). Ett mått på insulinresistens visade sig vara starkt förknippat med framtida risk för CVD och diabetes, fr a i låg- och*

medelinkomstländer (21). I en tvärsnittsstudie i PURE var *sena nattvanor och för kort nattlig sömntid förknippat med högre förekomst av fetma* (16). Samtliga dessa fynd är relevanta för kardiovaskulär hälsa och projektets syften.

Sambandet mellan kolhydratrik föda med högt glykemiskt index (där kolhydraterna snabbt bryts ner till glukos) och kardiovaskulär sjukdom har diskuterats mycket i vetenskapliga sammanhang. I ett arbete från PURE (19) ingick 137,851 deltagare från fem kontinenter med en medianuppföljningstid på 9,5 år. Deltagare som ingick i studien fyllde i kostfrågeformulär och med hjälp av svaren kunde man beräkna glykemiskt index (GI). Under uppföljningstiden registrerades 8780 dödsfall och 8252 kardiovaskulära händelser. *Efter justering kvarstod ett signifikant samband mellan högt GI och ett utfall sammansatt av kardiovaskulär död, hjärtinfarkt, stroke eller hjärtsvikt*. Sambandet var starkare bland dem som redan hade haft någon manifestation av kardiovaskulär sjukdom och hos överviktiga individer. Se figur nedan som visar effekten av GI stratifierat för BMI.



Två arbeten i PURE behandlar könsskillnader i a) kardiovaskulära utfall b) riskfaktorer (8,23). Depression och lipidrubbingar var starkare prediktorer för kardiovaskulär sjukdom hos män än hos kvinnor. I övrigt var effekterna för män och kvinnor likartade och samma strategier för prevention kan därför fortsätta att tillämpas för män och kvinnor.

Framtida planer

De manus som rapporteras kommer att submittas, fr a kommer fördjupade analyser att utföras med avseende på faktorer i arbetslivet och inverkan på riskfaktorer och kardiovaskulär hälsa. Inom ramen för projektet planeras också studier där vi använder av data från MFR för att belysa betydelsen av fetma för graviditetskomplikationer och framtida kardiovaskulär sjukdom. Vi kommer att gå vidare med fortsatta analyser av viktdata och andra faktorer ur Värnpliktsregistret.

Inom ramen för PURE-studien kommer vi att belysa betydelsen av den fysiska miljön för viktuppgång och fetma.

Vi avser också att ytterligare berika SCAPIS-studien genom att inhämta data från patient-, läkemedels-, och värnpliktsregistren och ett antal kvalitetsregister som t ex de stora SWEDEHEART och Nationella Diabetesregistret med mycket hög täckning. Etikansökan för detta skrevs av AR redan 2016, men man har på SCAPIS-kontoret inte haft möjlighet att mer än i mycket begränsad omfattning hantera registerdata, främst på grund av den omfattande dokumentation av alla variabler som krävs för att göra data tillgängliga för forskarvärlden. En ny ansökan om etikprövning av registerdata ska därför göras av AR i närtid på uppdrag av nationella styrgruppen för SCAPIS. Dessa data kommer att göras tillgängliga för forskare efter etikprövning av varje enskilt projekt.

4. Genomförda insatser för att resultaten ska komma till praktisk användning

Våra forskningsresultat har publicerats i välkända tidskrifter och har därmed fått god spridning. Vi förväntar oss att de kommer att vara tillämpliga och citeras i framtida guidelines för kardiovaskulär prevention. I tillämpliga delar kommer resultaten att vara användbara för arbetets organisation på arbetsplatser. Projektet är långtifrån avslutat och kommer att avsätta nya publikationer för lång tid framöver.

5. 5. Publikationer, presentationer och annan spridning inom projektets ram

2018

1. Djekic D, Angerås O, Lappas G, Fagman E, Fagerberg B, Bergström G, Rosengren A. Impact of socioeconomic status on coronary artery calcification. *Eur J Prev Cardiol.* 2018 Nov;25(16):1756-1764.
2. Ekblom-Bak E, Ekblom Ö, Fagman E, Angerås O, Schmidt C, Rosengren A, Börjesson M, Bergström G. Fitness attenuates the prevalence of increased coronary artery calcium in individuals with metabolic syndrome. *Eur J Prev Cardiol.* 2018 Feb;25(3):309-316.
3. Gummesson A, Strömberg U, Schmidt C, Kullberg J, Angerås O, Lindgren S, Hjelmgren O, Torén K, Rosengren A, Fagerberg B, Brandberg J, Bergström G. Non-alcoholic fatty liver disease is a strong predictor of coronary artery calcification in metabolically healthy subjects: A cross-sectional, population-based study in middle-aged subjects. *PLoS One.* 2018 Aug 22;13(8):e0202666.

2019

4. Ekström MP, Blomberg A, Bergström G, Brandberg J, Caidahl K, Engström G, Engvall J, Eriksson M, Gränsbo K, Hansen T, Jernberg T, Nilsson L, Nilsson U, Olin AC, Persson L, Rosengren A, Sandelin M, Sköld M, Sundström J, Swahn E, Söderberg S, Tanash HA, Torén K, Östgren CJ, Lindberg E. The association of body mass index, weight gain and

central obesity with activity-related breathlessness: the Swedish Cardiopulmonary Bioimage Study. *Thorax*. 2019 Oct;74(10):958-964.

2020

5. Sundström J, Lind L, Lampa E, Angerås O, Bachus E, Bergström G, Carlberg B, Engström G, Engvall JE, Eriksson M, Gigante B, Hagström E, Hjelmgren O, Jansson JH, Jernberg T, Mannila M, Nyström FH, Oldgren J, Persson M, Sandström A, Swahn E, Söderberg S, Torén K, Östgren CJ, Rosengren A. Weight gain and blood pressure. *J Hypertens*. 2020 Mar;38(3):387-394.
6. Djekic D, Fagman E, Angerås O, Lappas G, Torén K, Bergström G, Rosengren A. Social support and subclinical coronary artery disease in middle-aged men and women: findings from the pilot of Swedish CArdioPulmonary bioImage Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Jan 27;17(3):778.
7. Sandberg J, Ekström M, Börjesson M, Bergström G, Rosengren A, Angerås O, Toren K. Underlying contributing conditions to breathlessness among middle-aged individuals in the general population: a cross-sectional study. *BMJ Open Respir Res*. 2020 Sep;7(1):e000643.
8. Walli-Attai M, Joseph P, Rosengren A, Chow CK, Rangarajan S, Lear SA, AlHabib KF, Davletov K, Dans A, Lanus F, Yeates K, Poirier P, Teo KK, Bahonar A, Camilo F, Chifamba J, Diaz R, Didkowska JA, Irazola V, Ismail R, Kaur M, Khatib R, Liu X, Mańczuk M, Miranda JJ, Oguz A, Perez-Mayorga M, Szuba A, Tsolekile LP, Prasad Varma R, Yusufali A, Yusuf R, Wei L, Anand SS, Yusuf S. Variations between women and men in risk factors, treatments, cardiovascular disease incidence, and death in 27 high-income, middle-income, and low-income countries (PURE): a prospective cohort study. *Lancet*. 2020 Jul 11;396(10244):97-109.
9. Rajan S, McKee M, Rangarajan S, Bangdiwala S, Rosengren A, Gupta R, Kutty VR, Wielgosz A, Lear S, AlHabib KF, Co HU, Lopez-Jaramillo P, Avezum A, Seron P, Oguz A, Kruger IM, Diaz R, Nafiza MN, Chifamba J, Yeates K, Kelishadi R, Sharief WM, Szuba A, Khatib R, Rahman O, Iqbal R, Bo H, Yibing Z, Wei L, Yusuf S; Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) Study Investigators. Association of symptoms of depression with cardiovascular disease and mortality in low-, middle-, and high-income countries. *JAMA Psychiatry*. 2020 Oct 1;77(10):1052-1063.

2021

10. Östgren CJ, Söderberg S, Festin K, Angerås O, Bergström G, Blomberg A, Brandberg J, Cederlund K, Eliasson M, Engström G, Erlinge D, Fagman E, Hagström E, Lind L, Mannila M, Nilsson U, Oldgren J, Ostfeld E, Persson A, Persson J, Persson M, Rosengren A, Sundström J, Swahn E, Engvall JE, Jernberg T. Systematic Coronary Risk Evaluation estimated risk and prevalent subclinical atherosclerosis in coronary and carotid arteries: A population-based cohort analysis from the Swedish Cardiopulmonary Bioimage Study. *Eur J Prev Cardiol*. 2021 Apr 23;28(3):250-259.
11. Eriksson H, Torén K, Rosengren A, Andersson E, Söderberg M. Psychosocial job exposure and risk of coronary artery calcification. *PLoS One*. 2021 May 25;16(5):e0252192.

12. Bergström G, Persson M, Adiels M, Björnson E, Bonander C, Ahlström H, Alfredsson J, Angerås O, Berglund G, Blomberg A, Brandberg J, Börjesson M, Cederlund K, de Faire U, Duvernoy O, Ekblom Ö, Engström G, Engvall JE, Fagman E, Eriksson M, Erlinge D, Fagerberg B, Flinck A, Gonçalves I, Hagström E, Hjelmgren O, Lind L, Lindberg E, Lindqvist P, Ljungberg J, Magnusson M, Mannila M, Markstad H, Mohammad MA, Nystrom FH, Ostfeld E, Persson A, Rosengren A, Sandström A, Sjölander A, Sköld MC, Sundström J, Swahn E, Söderberg S, Torén K, Östgren CJ, Jernberg T. Prevalence of subclinical coronary artery atherosclerosis in the general population. *Circulation*. 2021 Sep 21;144(12):916-929.
13. Rosengren A. Obesity and cardiovascular health: the size of the problem. *Eur Heart J*. 2021 Sep 7;42(34):3404-3406. (editorial)
14. Åberg ND, Adiels M, Lindgren M, Nyberg J, Georg Kuhn H, Robertson J, Schaufelberger M, Sattar N, Åberg M, Rosengren A. Diverging trends for onset of acute myocardial infarction, heart failure, stroke, and mortality in young males: role of changes in obesity and fitness. *J Intern Med*. 2021 Aug;290(2):373-385.
15. Dikaiou P, Björck L, Adiels M, Lundberg CE, Mandalenakis Z, Manhem K, Rosengren A. Obesity, overweight and risk for cardiovascular disease and mortality in young women. *Eur J Prev Cardiol*. 2021 Oct 13;28(12):1351-1359.
16. Tse LA, Wang C, Rangarajan S, Liu Z, Teo K, Yusufali A, Avezum Á, Wielgosz A, Rosengren A, Kruger IM, Chifamba J, Calik KBT, Yeates K, Zatonska K, AlHabib KF, Yusoff K, Kaur M, Ismail N, Seron P, Lopez-Jaramillo P, Poirier P, Gupta R, Khatib R, Kelishadi R, Lear SA, Choudhury T, Mohan V, Li W, Yusuf S. Timing and length of nocturnal sleep and daytime napping and associations with obesity types in high-, middle-, and low-income countries. *JAMA Netw Open*. 2021 Jun 1;4(6):e2113775.
17. Naito R, Leong DP, Bangdiwala SI, McKee M, Subramanian SV, Rangarajan S, Islam S, Avezum A, Yeates KE, Lear SA, Gupta R, Yusufali A, Dans AL, Szuba A, Alhabib KF, Kaur M, Rahman O, Seron P, Diaz R, Puoane T, Liu W, Zhu Y, Sheng Y, Lopez-Jaramillo P, Chifamba J, Rosnah I, Karsidag K, Kelishadi R, Rosengren A, Khatib R, K R LIA, Azam SI, Teo K, Yusuf S. Impact of social isolation on mortality and morbidity in 20 high-income, middle-income and low-income countries in five continents. *BMJ Glob Health*. 2021 Mar;6(3):e004124.
18. Santosa A, Rosengren A, Ramasundarahettige C, Rangarajan S, Gulec S, Chifamba J, Lear SA, Poirier P, Yeates KE, Yusuf R, Orlandini A, Weida L, Sidong L, Yibing Z, Mohan V, Kaur M, Zatonska K, Ismail N, Lopez-Jaramillo P, Iqbal R, Palileo-Villanueva LM, Yusufali AH, AlHabib KF, Yusuf S. Psychosocial Risk Factors and Cardiovascular Disease and Death in a Population-Based Cohort From 21 Low-, Middle-, and High-Income Countries. *JAMA Netw Open*. 2021 Dec 1;4(12):e2138920.
19. Jenkins DJA, Dehghan M, Mente A, Bangdiwala SI, Rangarajan S, Srichaikul K, Mohan V, Avezum A, Díaz R, Rosengren A, Lanas F, Lopez-Jaramillo P, Li W, Oguz A, Khatib R, Poirier P, Mohammadifard N, Pepe A, Alhabib KF, Chifamba J, Yusufali AH, Iqbal R, Yeates K, Yusoff K, Ismail N, Teo K, Swaminathan S, Liu X, Zatońska K, Yusuf R, Yusuf S; PURE Study Investigators. Glycemic index, glycemic load, and cardiovascular disease and mortality. *N Engl J Med*. 2021 Apr 8;384(14):1312-1322.

2022-2023

20. Söderberg M, Eriksson H, Torén K, Bergström G, Andersson E, Rosengren A. Psychosocial job conditions and biomarkers of cardiovascular disease: A cross-

- sectional study in the Swedish CardioPulmonary bioImage Study (SCAPIS). *Scand J Public Health*. 2022 Jan 6;14034948211064097.
21. Lopez-Jaramillo P, Gomez-Arbelaez D, Martinez-Bello D, Abat MEM, Alhabib KF, Avezum Á, Barbarash O, Chifamba J, Diaz ML, Gulec S, Ismail N, Iqbal R, Kelishadi R, Khatib R, Lanas F, Levitt NS, Li Y, Mohan V, Mony PK, Poirier P, Rosengren A, Soman B, Wang C, Wang Y, Yeates K, Yusuf R, Yusufali A, Zatonska K, Rangarajan S, Yusuf S. Association of the triglyceride glucose index as a measure of insulin resistance with mortality and cardiovascular disease in populations from five continents (PURE study): a prospective cohort study. *Lancet Healthy Longev*. 2023 Jan;4(1):e23-e33.
 22. Andréasson K, Edqvist J, Adiels M, Björck L, Lindgren M, Naveed S, Lind M, Åberg M, Rosengren A. Body mass index in adolescence, risk of type 2 diabetes and associated complications: A nationwide cohort study of men. *EClinicalMedicine*. 2022 Mar 21;46:101356.
 23. Walli-Attaei M, Rosengren A, Rangarajan S, Breet Y, Abdul-Razak S, Sharief WA, Alhabib KF, Avezum A, Chifamba J, Diaz R, Gupta R, Hu B, Iqbal R, Ismail R, Kelishadi R, Khatib R, Lang X, Li S, Lopez-Jaramillo P, Mohan V, Oguz A, Palileo-Villanueva LM, Poltyn-Zaradna K, R SP, Pinnaka LVM, Serón P, Teo K, Verghese ST, Wielgosz A, Yeates K, Yusuf R, Anand SS, Yusuf S; PURE investigators. Metabolic, behavioural, and psychosocial risk factors and cardiovascular disease in women compared with men in 21 high-income, middle-income, and low-income countries: an analysis of the PURE study. *Lancet*. 2022 Sep 10;400(10355):811-821.
 24. Li S, Lear SA, Rangarajan S, Hu B, Yin L, Bangdiwala SI, Alhabib KF, Rosengren A, Gupta R, Mony PK, Wielgosz A, Rahman O, Mazapuspavina MY, Avezum A, Oguz A, Yeates K, Lanas F, Dans A, Abat MEM, Yusufali A, Diaz R, Lopez-Jaramillo P, Leach L, Lakshmi PVM, Basiak-Rasala A, Iqbal R, Kelishadi R, Chifamba J, Khatib R, Li W, Yusuf S. Association of sitting time with mortality and cardiovascular events in high-income, middle-income, and low-income countries. *JAMA Cardiol*. 2022 Aug 1;7(8):796-807.
 25. Sederholm Lawesson S, Swahn E, Pihlsgård M, Andersson T, MD, PhD3, Oskar Angerås T, Bacsovcics Brolin E, Bergdahl E, Blomberg M, Christersson C, Goncalves I, Gunnarsson O, Jernberg T, Johnston N, Leander K, Lilliecreutz C, Pehrson M, Rosengren A, Sandström A, Sandström A, Sarno G, Själander S, Svanvik MT, Thunström E, Wikström AK, Timpka S. Association between history of adverse pregnancy outcomes and coronary artery disease assessed by coronary CT angiography. *JAMA* 2023, in press

Submitted/under revision/in preparation

26. Bergström G, Rosengren A, Bacsovcics Brolin E, Brandberg J, Cederlund K, Engström G, Engvall JE, Eriksson MJ, Goncalves I, Hagström E, James SK, Jernberg T, Lilja M, Magnusson M, Persson A, Persson M, Sandström A, Schmidt C, Skoglund Larsson L, Sundström J, Swahn E, Söderberg S, Torén K, Östgren CJ, Lampa E, Lind L. Body weight at age 20 and in midlife is more important than weight gain for coronary atherosclerosis – results from SCAPIS. *Atherosclerosis*, under revision.
27. Östgren CJ, Otten J, Festin K, Angerås O, Bergström G, Engström G, Eriksson MJ, Eriksson M, Fall T, Gummesson A, Hagström E, Hellman U, James SK, Jernberg T, Kihlberg J, Kylhammar D, Markstad H, Nilsson PM, Persson A, Persson M, Pirazzi C,

- Renklint R, Rosengren A, Söderberg S, Sundström J. Prevalence of atherosclerosis in individuals with prediabetes and diabetes compared to normoglycemic individuals - A population-based study. Submitted.
28. Åberg M, Robertson J, Djekic D, Rosengren A, Schaufelberger M, Kuhn G, Åberg D, Schiöler L, Lindgren M. Body weight in adolescent men in Sweden and risk of an early acute coronary event. Submitted.
29. Swahn E, Sederholm Lawesson S, Alfredsson J, Fredriksson M, Angerås O, Duvernoy O, Engström G, Eriksson MJ, Fagman E, Johansson B, Johnson L, Johnston N, Leander K, Ljungberg J, Mannila M, Nordendahl M, Oldgren J, Omerovic E, Ostefeld E, Persson M, Rosengren A, Skoglund Larsson L, Sundström J, Söderberg M, Östgren CJ, Jernberg T. Sex differences in prevalence and characteristics of atherosclerosis, and relative importance of traditional risk factors. Manuscript in preparation.
30. Rosengren A, Lindgren M, Edqvist J, Adiels M, Åberg M, Djekic D. Body weight in adolescent men in Sweden and patterns of premature mortality. Manuscript in preparation.
31. Engström G, Lampa E, Dekkers K, Lin YT, Ahlm K, Ahlström H, Alfredsson J, Bergström G, Blomberg A, Brandberg J, Caidahl K, Cederlund K, Duvernoy O, Engvall JE, Eriksson MJ, Fall T, Gigante B, Gummesson A, Hagström E, Hamrefors V, Hedner J, Janzon M, Jernberg T, Johnson L, Lind L, Lindberg E, Mannila M, Nilsson U, Persson A, Persson HL, Persson M, Ramnemark A, Rosengren A, Schmidt C, Skoglund Larsson L, Sköld CM, Swahn E, Söderberg S, Torén K, Waldenström A, Wollmer P, Zaigham S, Östgren CJ, Sundström J. Patterns of pulmonary function and atherosclerosis in the general population: Causal associations and clinical implications. Manuscript in preparation.
32. Rosengren A, Andell P, Djekic D, Adiels M, Björk J, Brandberg J, Brehmer K, Cederlund K, Duvernoy O, Engvall JE, Grote L, Hedblad B, Isacson A, Johnston N, Ljungberg J, Mannila M, Nilsson P, Oldgren J, Omerovic E, Ostefeld E, Pennlert J, Persson A, Persson M, Swahn E, Söderberg M, Söderberg S, Ärnlov J, Östgren CJ. Social differences in relative importance of risk factor pattern for coronary artery atherosclerosis. Manuscript in preparation.
33. Rosengren A, Bergström G, Lind L, Ahlström H, Bachus E, Brandberg J, Engström G, Engvall J, Eriksson M, Jernberg T, Lampa E, Leander K, Lindberg E, Nastase MM, Nilsson LT, Nilsson LT, Nilsson P, Nyström F, Persson M, Söderberg S, Torén K, Wennberg P, Östgren CJ, Sundström J, Rosengren A. Effect of self-stated weight at age 20 and adult weight gain on late midlife obesity and cardiometabolic health.
34. Söderberg M, (co-authors to be decided), Rosengren A. A study of the relationship between accumulated psychosocial work environment exposure and cardiovascular heart disease risk factors in the SCAPIS cohort. A cross-sectional study. Manuscript in preparation.