

Tidstrender för serumhalter av persistenta klororganiska miljögifter (POP) hos unga svenska män – Resultat från den första uppföljningsundersökningen år 2004.

Rapport till Naturvårdsverket – 2005-11-24

(överenskommelsennummer 215 0407),

Lars Hagmar, Anna Axmon och Bo AG Jönsson

Sektionen för Yrkes- och miljömedicin och psykiatrisk epidemiologi, Lunds
Universitet, Universitetssjukhuset i Lund, 221 85 Lund

Sammanfattning

I en undersökning år 2004 av 200 mänstrande män (medianålder 18 år) var medianvärdet 19 ng/g blodfett för CB-153 i serum och det fanns en variationsbredd mellan mindre än detektionsgränsen (<DG) och 118 ng/g fett. Medianhalten av p,p'-DDE var <DG ng/g fett (variationsbredd <DG till 827 ng/g fett). Detta kan jämföras med att i motsvarande undersökning av mänstrande, som gjordes år 2000 och omfattade 304 personer (medianålder 18 år) var medianvärdet 65 ng/g blodfett för CB-153 i serum och det fanns en variationsbredd mellan 23 och 248 ng/g fett. Medianhalten av p,p'-DDE var för 223 av de unga männen 88 ng/g fett (variationsbredd ca 10 till 1270 ng/g fett). Detta betyder att genomsnittsvärdet för CB-153 år 2004 var 66 % lägre än för den föregående undersökningen år 2000, motsvarande en årlig minskning på 16,5 %. Minskningen av p,p'-DDE halterna var för 4-årsperioden ännu mer uttalad, 73 %, motsvarande en årlig sänkning på 18,3 %.

Liksom i den tidigare tvärsnittsundersökningen av mänstrande var BMI svagt negativt korrelerat med POP-markörerna. Dessutom fanns det positiva samband mellan intag av både mjölkfett och fet fisk och CB-153, vilket dock endast förklarade 9 % av den inter-individuella variationen.

Sammanfattningsvis har det skett en dramatisk minskning av serumhalterna av CB-153 och p,p'-DDE hos unga män födda 1986 jämfört med de födda 1982. Fortsatta tvärsnittstudier av mänstrande unga män kan ge svar på om denna positiva tidstrend kommer att fortsätta.

Bakgrund

Det finns två tidigare svenska mätserier som ger information om hur den för människa relevanta exponeringen för persistenta klororganiska miljögifter (POP) utvecklats sedan början av 1970-talet. Dels visar mätningar på fisk att halterna minskat påtagligt, även om minskningen under senare år gått betydligt långsammare (Odsjö et al 1997). Trots minskningen ligger halterna av dioxinliknande POP i strömming och östersjö lax fortfarande över det långsiktiga miljömål på 1 ng/TEQ/kg som sattes av Miljöhälsoutredningen 1996. På motsvarande sätt har det skett en minskning i modersmjölk av dioxinliknande ämnen, andra PCB och DDT/DDE (Noren & Meironyte 2000). Bland förstföderskor i Uppsala under perioden 1996-1999 observerades en årlig sänkning av CB-153 i serum med 12,4 % och av p,p'-DDE med 13,2 % (Anders Glynn, personligt meddelande).

Det finns skäl för att följa exponeringen för POP över tiden i såväl högt exponerade grupper som i normalbefolkningen. Om man vill undersöka tidstrender i exponering för normalbefolkningen är det fördelaktigt att kunna standardisera för ålder, eftersom det är en

viktig determinant för den individuella kroppsdosen. Vi har därför valt att använda oss av den obligatoriska mönstringsundersökningen, som 95-98 % av svenska män genomgår, i allmänhet vid 18 års ålder. Genom att regelbundet ta blodprover från ett urval av de mönstrande för analys av POP kan kalenderårsmässiga förändringar i serumhalter av olika POP följas. Genom att biobanka serum från provtagningarna öppnar man möjligheten för att i efterhand kunna studera tidstrender för andra POP, eller andra miljögifter. Vi har valt att i första hand använda oss av 2,2',4,4',5,5'-hexaklorbifenyl (CB-153) och p,p'-DDE i serum som indexsubstanser för POP exponering. CB-153 är en av de PCB kongener som förekommer i högst koncentration i humant serum och har visats vara en god biomarkör för PCB exponering (Grimvall et al 1997, Hagmar et al 1998, Glynn et al 2000). Dessutom är CB-153 väl korrelerad med totalmängden av dioxinliknande ämnen (cf Brouwer et al 1995). Även p,p'-DDE förekommer i höga halter i serum och har dessutom en hormonstörande effekt (antiandrogen).

En basundersökning avseende serumhalter av CB-153 och p,p'-DDE gjordes år 2000 på 305 mönstrande unga män (Hagmar et al 2003). Vi rapporterar en ny tvärsnittsundersökning bland 200 mönstrande unga män från samma geografiska område, som undersökts år 2004. Undersökningens huvudsyfte har varit att undersöka tidstrender för POP exponering. Dessutom har vi studerat betydelsen av olika determinanter för variation i serumhalter av de båda POP-biomarkörerna.

Metoder och försökspersoner

Försökspersoner och provtagning

Syftet var att undersöka 200 mönstrande unga män. I samarbete med Pliktverket gick det ut ett skriftligt erbjudande till 684 unga män, som bodde inom en radie av 60 km från Malmö och som kallades till mönstringsundersökning, att donera ett venöst blodprov och att genomgå en strukturerad intervju om rök- och kostvanor. Tvåhundraåtta av de unga männen kom inte till mönstringsundersökningen. Bland de övriga 476, samt 13 som inte informerats i förväg på grund av ändrad mönstringsdag, rekryterades de 200 deltagarna till undersökningen, vilken genomfördes under juni och augusti år 2004.

Försökspersonernas medianålder var 18 år (variationsvidd 18-21). Tio procent av hela undersökningsgruppen var rökare och nio procent hade tidigare rökt regelbundet. Information om aktuell längd och vikt inhämtades för beräkning av body mass index (BMI, kg/m²). Kostintervjun fokuserade på intag av mjölkfett och mager respektive fet fisk. Vi har följt

Livsmedelsverkets normer för beräkning av intaget, även med avseende på portionsstorlekar (Ander Glynn, personligt meddelande).

Serum från de venösa blodproven avskiljdes och förvarades i glasflaska vid -80°C fram tills de kemiska analyserna genomfördes.

Undersökningen var godkänd av Forskningsetiska kommittén vid Lunds Universitet.

Kemiska analyser av CB-153 och DDE i serum

Vi analyserade CB-153 och p,p'-DDE i serum från samtliga 200 personer. I korthet extraherades CB-153 och p,p'-DDE från serum med fastfasextraktionsteknik (Isolute ENV+; IST, Hengoed, UK) med användande av "on-column degradation" av lipiderna (Richthoff et al 2003). Analyserna gjordes med gaskromatografi/masspektrometri. $^{13}\text{C}_{12}$ -märkt CB-153 och $^{13}\text{C}_{12}$ -märkt DDE användes som intern standard. CB-153 och p,p'-DDE koncentrationerna justerades för de totala fetthalterna i serum, vilka bestämdes med enzymatiska metoder. CB-153 och p,p'-DDE koncentrationerna uttrycks därför som ng/g fett.

De relativa standardavvikelseerna, beräknade från dubbelprover analyserade olika dagar, var för CB-153 7 % vid 0,6 ng/ml (n=76) och 5 % vid 1,5 ng/ml (n=37) och för DDE 12 % vid 0,6 ng/ml (n=56) och 7 % vid 2,4 ng/ml (n=50). Detektionsgränsen (DG) för CB-153 var 0,05 ng/ml och för DDE 0,1 ng/ml och resultat <DG sattes till halva DG. CB-153 och DDE analyserna ingår i det inter-laboratorie kvalitetskontrollprogram som samordnas av Professor Hans Drexler, Institute and Out-Patient Clinic for Occupational, Social and Environmental Medicine, University of Erlangen-Nuremberg. Våra analysresultat för kvalitetskontrollprogrammet ligger inom referensvärdesgränserna. Interna kontroller analyserades i samtliga analysserier, varav vissa var prover från de mönstrande från år 2000.

Statistiska analyser

Spearman's r_s beräknades för bivariata korrelationer. Mann-Whitney's U-test användes jämförelser mellan rökare och icke-rökare. När man inkluderade individer med CB-153 värden < DG, förbättras inte den linjära anpassningen av log-transformeringen. Därför gjordes den multivariata linjära regressionsanalysen på otransformerade värden. Förklarad varians (justerat r^2) av den multivariata modellen ges. Fördelningen av p,p'-DDE värdena var så skev att vi inte bedömde det rimligt att göra en linjär regressionsmodell på vare sig transformerade eller icke transformerade värden. Med statistisk signifikans avses $p < 0,05$.

Resultat

Halterna av CB-153 i serum varierade mellan <DG och 118 ng/g fett, med ett medianvärde på 19 ng/g fett (Tabell 1 och Figur 1). För 59 personer låg värdena under DG. Variationen i p,p'-DDE koncentrationerna i serum var större och såväl de lägsta värdena som medianvärdet låg under DG medan det högsta var 827 ng/g fett (Tabell 1 och Figur 2). För 135 personer låg värdena under DG.

Medelvärdena för CB-153 provtaget år 2004 var 66 % lägre än för den föregående undersökningen år 2000, motsvarande en årlig minskning på 16.5 % (Tabell 1). Minskningen av p,p'-DDE halterna var för 4-årsperioden ännu mer uttalad, 73 %, motsvarande en årlig sänkning på 18,3 %.

Det förelåg en måttligt positiv korrelation mellan halterna av CB-153 och p,p'-DDE i serum ($r_s=0,44$, $p<0,001$; Figur 3). BMI var måttligt negativt korrelerat till CB-153 ($r_s=-0,26$, $p<0,001$; Figur 4), och svagt negativt korrelerat till till p,p'-DDE ($r_s=-0,18$, $p=0,01$). Det fanns inga signifikanta skillnader mellan rökare och icke-rökare (fd rökare exkluderade från jämförelsen) för vare sig CB-153 ($p=0,70$) eller p,p'-DDE ($p=0,42$).

Konsumtion av mjölkfett (g/dag) var svagt positivt korrelerat till CB-153 ($r_s=0,18$, $p=0,01$, Figur 5) men inte till p,p'-DDE ($p>0,5$). Total fiskkonsumtion (kg/år) var också svagt positivt korrelerat till CB-153 ($r_s=0,17$, $p=0,01$; Figur 6) men inte till p,p'-DDE ($r_s=0,10$, $p=0,17$). Konsumtion av fet fisk var endast något starkare korrelerat med CB-153 än mager fisk ($r_s=0,15$, $p=0,03$, Figur 7, jämfört med $r_s=0,11$, $p=0,13$).

Resultaten av den multivariata linjära regressionsmodellen visade att både mjölkfett ($\beta=0,20$, 95% konfidensintervall [KI] 0,03-0,37) och konsumtion av fet fisk hade signifikant betydelse för variationen i CB-153 ($\beta=1,09$, 95% KI 0,47-1,72). Den totalt förklarade variansen (justerat r^2) av den multivariata modellen var dock endast 9 %.

Diskussion

Det mest väsentliga resultatet av undersökningen var att medelvärdena för CB-153 år 2004 var 66 % lägre än för den föregående undersökningen år 2000, motsvarande en årlig minskning på 16.5 % (Tabell 1). Minskningen av p,p'-DDE halterna var för 4-årsperioden ännu mer uttalad, 73 %, motsvarande en årlig sänkning på 18,3 %. Dessa siffror är något högre än vad som observerades som årlig minskning av CB-153 (12,4 %) och p,p'-DDE (13,2 %) bland förstföderskor i Uppsala under perioden 1996-1999 (Anders Glynn, personligt meddelande).

Som förväntat var serumhalterna av både CB-153 och p,p'-DDE betydligt lägre i den aktuella undersökningen än i andra, tidigare genomförda, undersökningar av svenska män (Tabell 2). En orsak till skillnaden kan vara att exponeringen via födan sjunkit under senare år. En annan uppenbar faktor är att betydligt äldre män undersökts i de tidigare studierna (Sjodin et al 2000, Glynn et al 2000, Rignell-Hydbom et al 2004). Både CB-153 och p,p'-DDE har långa biologiska halveringstider och man kan därför förvänta sig att de unga mönstrande männen ännu inte nått "steady state" för halterna av CB-153 och p,p'-DDE.

Det finns i litteraturen beskrivet såväl negativa som positiva samband mellan andelen kroppsfett, uttryckt som BMI, och halter i blodet av olika POP (Wolff & Anderson 1999). Generellt förefaller det vara så att om exponeringen är pågående och individerna ännu inte hunnit bli så gamla att en jämvikt uppnåtts mellan upptag och utsöndring, så kan man förvänta sig ett negativt samband mellan BMI och halter av POP med långa biologiska halveringstider. Om å andra sidan exponeringen sedan flera år upphört eller kraftigt minskat kan det leda till att man ser positiva samband mellan BMI och halter av POP i blodet. I den aktuella undersökningen, liksom i den tidigare tvärsnittundersökningen av mönstrande (Hagmar et al 2003), förelåg det ett måttligt negativt samband mellan BMI och CB-153. I den aktuella undersökningen såg vi också ett svagt negativt samband mellan BMI och p,p'-DDE. Dessa resultat stämmer väl med ovanstående teoretiska överväganden.

Enstaka studier, huvudsakligen genomförda på Inuiter, tyder på att cigarettökning skulle kunna bidra till halterna av PCB och övriga POP i blodet (Deutch & Hansen 1999, Lackman et al 2000, Jönsson et al 2005). I studier av europeisk befolkning har man dock inte kunnat påvisa något sådant samband (Grimvall et al 1997, Glynn et al 2003, Jönsson et al 2005). Vare sig i den aktuella undersökningen eller i vår tidigare undersökning av mönstrande (Hagmar et al 2003) fanns det något samband mellan koncentrationerna i serum av CB-153 och p,p'-DDE och rökning.

Både aktuell konsumtion av mjölkfett och fisk förklarade en del av den inter-individuella variationen i serumkoncentrationerna av CB-153. Dock var den totala förklarade variansen blygsam (9 %). Å andra sidan förklarade aktuellt intag av mjölkfett inget av variationen i PCB i serum bland förstföderskor i Uppsala (Anders Glynn, personligt meddelande) och endast <3 % av variansen förklarades av fiskintag. Däremot ökade förklaringsgraden när man använde skattat kostintag i grundskolans sjunde årskurs. Denna typ av information har vi dock inte samlat in i den aktuella undersökningen. En anledning till att vi inte kunde se några korrelationer mellan kost och halt av p,p'-DDE i serum är att

majoriteten av analysresultaten låg under DG vilket leder till en avsevärd felklassificering och sänkt statistisk styrka när det gäller att påvisa signifikanta linjära samband.

Sammanfattningsvis visar undersökningen en kraftig minskning av serumhalterna av CB-153 och p,p-DDE under perioden 2000 till 2004 bland månstrande unga svenska män. Resultaten ligger i linje med liknande tidstrender observerade bland förstagångsföderskor undersökta i slutet av 1990-talet. Det är angeläget att fortsätta tidstrendundersökningen bland månstrande unga män för att klargöra om den positiva utvecklingen kommer att fortsätta i samma takt som hittills.

Tack till:

Hélén Thell, Avdelningen för Yrkes- och miljömedicin, Universitetssjukhuset i Lund, som genomfört rekrytering, provtagning och intervju av försökspersonerna.

Hélén Åkesson, Berit Holmskov och Christian Lindh, Yrkes- och miljömedicinska kliniken, Universitetssjukhuset i Lund, som medverkat i analyserna av CB-153 och p,p'-DDE i serum.

Naturvårdsverkets Miljöövervakningsprogram (överenskommelsennummer 215 047), som finansierat undersökningen.

Referenser

Brouwer A, Ahlborg UG, van den Berg M, Birnbaum LS, Boersma RE, Bosveld B, Denison MS, Hagmar L, Holene E, Huisman M, Jacobson SW, Jacobson JL, Koopman-Esseboom C, Koppe JG, Kulig BM, Morse DC, Muckle G, Peterson RE, Sauer PJJ, Seegal RF, Smits-van Proije AE, Touwen BCL, Weisglas-Kuperus N, Winneke G. Functional aspects of developmental toxicity of polyhalogenated aromatic hydrocarbons in experimental animals and human infants. *Eur J Pharmacol* 1995; *Environ Toxicol Pharmacol Section* 293:1-40.

Deutch B, Hansen JC. High blood levels of persistent organic pollutants are statistically correlated with smoking. *Int J Circumpolar Health*. 1999;58:214-9.

Glynn AW, Wolk A, Auna M, Atuma S, Zettermark S, Maehle-Schmid M, Darnerud PO, Becker W, Vessby, Adami H-O. Serum concentrations of organochlorines in men: a search for markers of exposure. *Sci Total Environ* 2000;263:197-208.

Glynn AW, Granath F, Aune M, Atuma S, Darnerud PO, Bjerselius R, Vainio H, Weiderpass E. Organochlorines in Swedish women: determinants of serum concentrations. *Environ Health Perspect* 2003, 111:349-355.

- Grimvall W, Rylander L, Nilsson-Ehle P, Nilsson U, Strömberg U, Hagmar L, Östman C. Monitoring of polychlorinated biphenyls in human blood plasma with respect to age, lactation and fish consumption; methodology developments. *Arch Environ Contam Toxicol* 1997;32:329-336.
- Hagmar L, Becher G, Dyremark E, Heikkilä A, Frankman O, Schütz A, Ahlborg UG, Dybing E. Influence of consumption of fatty fish from the Baltic Sea on specific PCB congeners in cord blood and venous blood from newly delivered mothers. *J Toxicol Environ Health* 1998;53:581-591.
- Hagmar L, Rylander L, Jönsson BAG. Tidstrender för exponering för persistenta organohalogenmiljögifter (POP) hos unga svenska män – Resultat från basundersökningen. *Rapport till Naturvårdsverket – 2003-09-23*
- Jönsson BAG, Rylander L, Rignell-Hydbom A, Giwercman A, Toft G, Pedersen HS, Ludwicki JK, Zvezday V, Spanò M, Bizzaro D, Bonefeld-Jørgensen EC, Manicardi G-C, Lindh C, Bonde JP, Hagmar L. Inter-population variations in concentrations, determinants of and correlations between 2,2',4,4',5,5'-hexachlorobiphenyl (CB-153) and 1,1-dichloro-2,2-bis (*p*-chlorophenyl)-ethylene (p,p'-DDE): a cross-sectional study of 3161 men and women from Inuit and European populations. *Environ Health*. 2005 Nov 11;4(1):27.
- Lackmann GM, Angerer J, Töllner U. Parental smoking and neonatal serum levels of polychlorinated biphenyls and hexachlorobenzene. *Pediatric Research* 2000;47:598-601.
- Noren K, Meironyte D. Certain organochlorine and organobromine contaminants in Swedish human milk in perspective of past 20-30 years. *Chemosphere* 2000;40:1111-23.
- Odsjö T, Bignert A, Olsson M, Asplund L, Eriksson U, Haggberg L, Litzen K, de Wit C, Rappe C, Aslund K. The Swedish Environmental Specimen Bank--application in trend monitoring of mercury and some organohalogenated compounds. *Chemosphere*. 1997;34:2059-66.
- Richthoff J, Rylander L, Jönsson B, Mårtensson H, Hagmar L, Nilsson-Ehle P, Stridsberg M, Giwercman A. Serum levels of 2,2',4,4',5,5'-hexachlorobiphenyl (CB-153) in relation to markers of reproductive function in young males from the general Swedish population. *Environ Health Perspect* 2003 111:409-13.
- Rignell-Hydbom A, Rylander L, Giwercman A, Jönsson B, Nilsson-Ehle P, Hagmar L. Effect of dietary exposure to CB-153 and p,p'-DDE on reproductive function in Swedish fishermen. *Human Reproduction* 2004;9:2066-75.

- Sjödin A, Hagmar L, Klasson-Wehler E, Björk J, Bergman Å. Influence of the consumption of fatty Baltic Sea fish on plasma levels of halogenated environmental contaminants in Latvian and Swedish men. *Environ Health Perspect* 2000;108:1035-1040.
- Wolff MS, Anderson HA. Letter to the Editor. Correspondence re: J.M. Schildkraut et al., Environmental Contaminants and Body Fat Distribution. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.*, 8: 179-183, 1999. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1999: 8 :951-2.

Tabell 1. Halter av CB-153 och p,p'-DDE i serum samt BMI bland de undersökta mänstrande unga männen år 2004 samt år 2000.

	n	Medelvärde	Min	10 %	50 %	90 %	Max
År 2004							
CB-153 (ng/g fett)	200	23	<DG	<DG	19	47	118
DDE (ng/g fett)	200	38	<DG	<DG	<DG	88	827
BMI (kg/m ²)	200	22,5	16,4	19,6	22,2	26,8	33,0
År 2000							
CB-153 (ng/g fett)	304	68	23	38	65	104	248
DDE (ng/g fett)	223	141	<DG	32	88	303	1270
BMI (kg/m ²)	303	22,6	14,9	19,4	22,2	25,8	41,7

Tabell 2. Resultat från andra undersökningar av CB-153 och DDE i serum från svenska män.

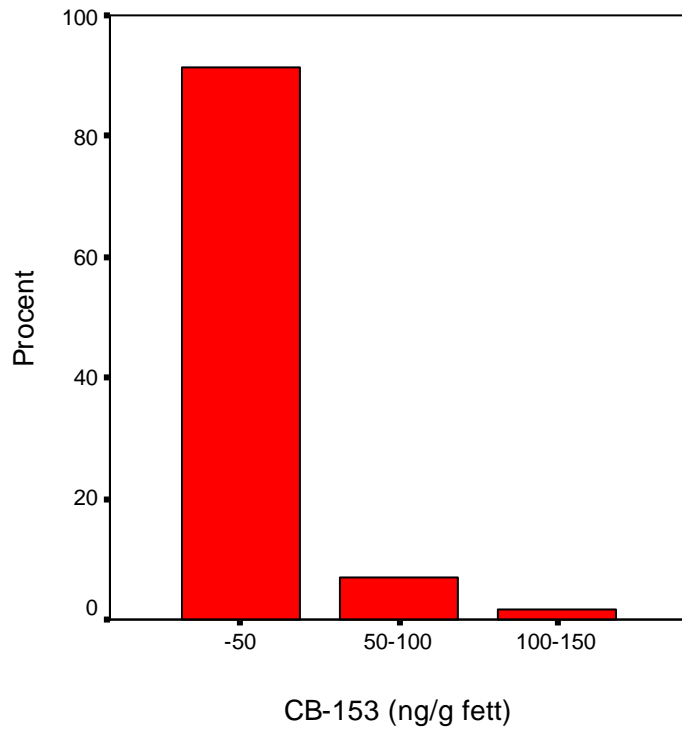
Undersökning	Urvalskriterium	Kalenderår för provtagning	Ålder	n	CB-153 (ng/g fett)		DDE (ng/g fett)	
					Median	Spridning	Median	Spridning
Sjödín et al., 2000	äter ej fisk	1991	37 (23-62)	20	220	120-390 ^a	290	140-90 ^a
Sjödín et al., 2000	4-8 fiskmål ^c per månad	1991	51 (34-69)	11	410	340-730 ^a	960	530-180 ^a
Sjödín et al., 2000	12-20 fiskmål ^c per månad	1991	48 (23-63)	22	450	280-1000 ^a	1100	330-3900 ^a
Glynn et al 2000	allmänna befolkningen	?	63 (40-75)	120	296	23-627 ^b	586	25-403 ^b
Rignell-Hydbom et al 2004	svenska yrkesfiskare	2001-2002	48 (32-63)	189	193	40-1460 ^b	334	40-2250 ^b

a) 10-90 percentilerna

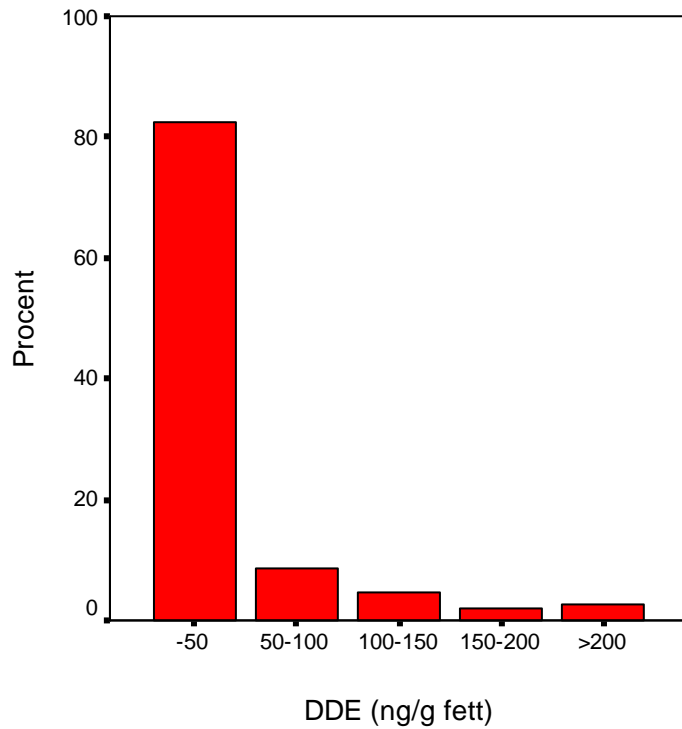
b) min-max

c) fet östersjöfisk (lax och strömming)

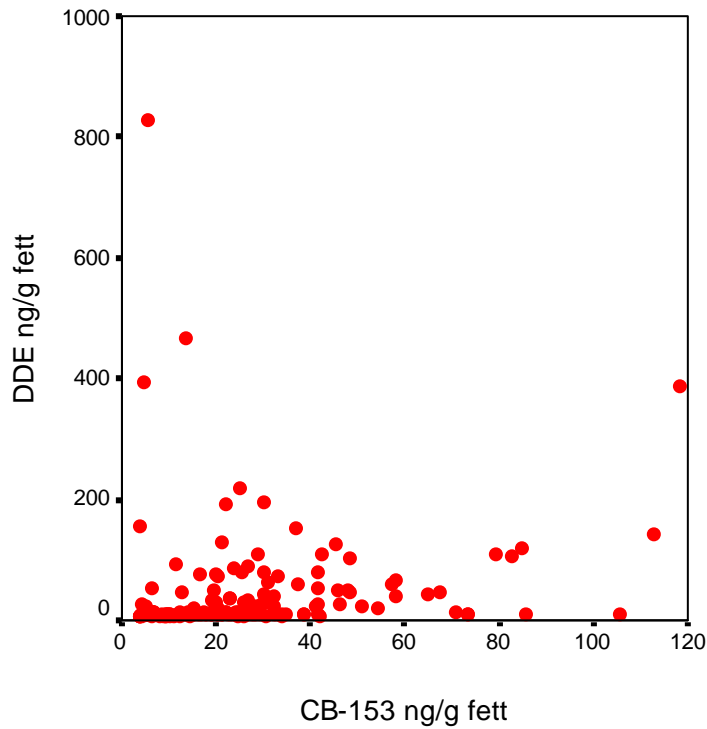
Figur 1 Fördelning av 2,2',4,4',5,5'-hexaklorobifenyl (CB-153) hos 200 mönstrande män från södra Sverige.



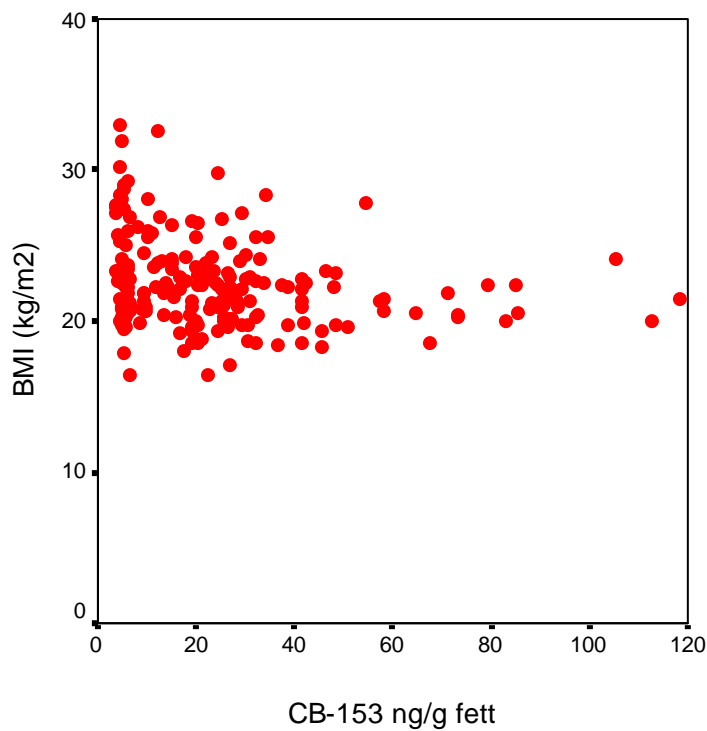
Figur 2 Fördelningen av p,p'-diklordifenyldikloreten (DDE) hos 200 mönstrande män från södra Sverige.



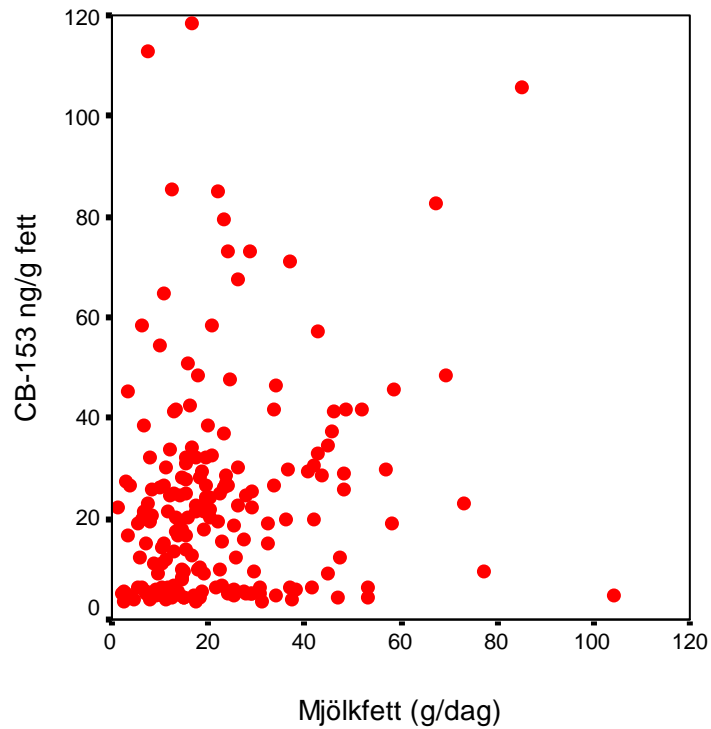
Figur 3 Samband mellan 2,2',4,4',5,5'-hexaklorobifenyl (CB-153) och p,p'-diklordifenyldikloreten (DDE) hos mönstrande män i södra Sverige ($r_s=0,44$, $p<0,001$).



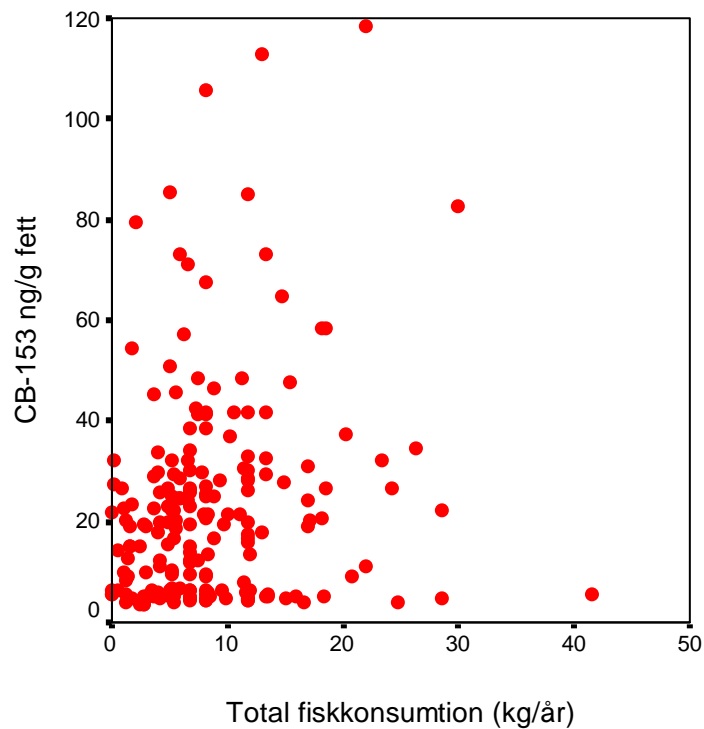
Figur 4 Samband mellan body mass index (BMI) och 2,2',4,4',5,5'-hexaklorobifenyl (CB-153) hos mönstrande män i södra Sverige ($r_s=-0,26$, $p<0,001$).



Figur 5 Samband mellan intag av mjölkfett (g/dag) och 2,2',4,4',5,5'-hexaklorobifenyl (CB-153) hos mönstrande män i södra Sverige ($r_s=0,18$, $p=0,01$).



Figur 6 Samband mellan intag av fisk (kg/år) och 2,2',4,4',5,5'-hexaklorobifenyl (CB-153) hos mönstrande män i södra Sverige ($r_s=0,17$, $p=0,01$).



Figur 7 Samband mellan intag av fet fisk (kg/år) och 2,2',4,4',5,5'-hexaklorobifenyl (CB-153) hos mönstrande män i södra Sverige ($r_s=0,15$, $p=0,03$).

