

Rapport 000930 från Yrkes- och Miljömedicin, Universitetssjukhuset i Lund

Studie av bakgrundshalter av metaller hos svenska ungdomar

Slutrapport (Naturvårdsverkets avtalsnummer 215 706)

Andrejs Schütz, Thomas Lundh, Ingvar Bergdahl, Staffan Skerfving
Yrkes- och miljömedicin, Universitetssjukhuset, SE-221 85 Lund, Sweden

Gösta Samuelsson
Department of Nursing, University Trollhättan Uddevalla (HTU), Vänersborg,
Sweden

Agneta Oskarsson, Ebba Barany
Institutionen för Farmakologi och Toxikologi, Sveriges Lantbruksuniversitet, SE-
751 23 Uppsala

Sammanfattning

Försurande luftföroreningar leder till försurning av mark och vatten. Detta leder till mobilisering av vissa metaller/element (medan andra fixeras starkare i marken). Via dricksvatten och föda kan dessa förskjutningar påverka människans exponering. Ett bra sätt att studera detta är att mäta retentionen genom biologisk monitorering, d.v.s. bestämning av element i biologiskt prov, t ex blod. Upprepade mätningar över tid kan ge en god uppfattning om utvecklingen av miljö- och exponeringssituationen i ett givet område och användas för att utvärdera effekter av insatta åtgärder. För att kunna göra jämförelser och följa utvecklingen är det viktigt att ha tillgång till bakgrundshalter av miljöföroreningar, vilket är en av målsättningarna med detta projekt.

Vänersborg-Trollhättan utgör ett område som starkt förorenats med både försurande luftföroreningar samt metaller. 1993/94 togs blodprov på sammanlagt 372 st 15-åringar i Trollhättan och Uppsala. 1995/96 togs nya prover på 292 av ungdomarna, som då var 17 år gamla. Även en rad andra förhållanden registrerades, bl a andra blodvariabler, som återspeglar järnstatus. Tretton element bestämdes i helblod och plasma med induktivt kopplad plasma masspektrometri. Genom intervju och enkät inhämtades uppgifter om bl a livsstilsfaktorer. Utifrån sju dagars kostregistrering beräknades intag av olika näringsämnen.

En stor mängd data angående halter av olika element i helblod och serum hos svenska ungdomar har genererats. Särskilt för rubidium (Rb) och bly (Pb), men också för zink (Zn) och kvicksilver (Hg) var halterna högre i helblod än i plasma. För kadmium (Cd) var medianhalten högre i serum än i helblod. För kobolt (Co), koppar (Cu), selen (Se) och tallium (Tl) var koncentrationerna i helblod och serum ungefär lika höga. Det fanns signifikanta samband mellan halterna i helblod och plasma för Co, Cu, Zn, Se, Rb, volfram (W), Hg och Pb, men inte för rhodium (Rd), palladium (Pd), Cd, platina (Pt) eller Tl.

1993/94 fanns en rad skillnader i elementhalter mellan orterna: Halten av Pb (19%), W (75%) och Rb (9%) var högre i både helblod och plasma hos ungdomar i Trollhättan än i Uppsala. Även för Co, Se, Rb och Pd var koncentrationen högre i antingen helblod eller plasma. För inget av det 13 elementen hade Uppsala-ungdomarna högre halter.

Mellan 1993/94 och 1995/96 (ungdomar studerade båda åren) visade halterna av Cu, Se och Cd ökande trender i både helblod och plasma, medan W, Hg och Pb sjönk. Det är inte klart hur stor del av detta som är en tidstrend, respektive återspeglar ökande ålder.

En rad andra förhållanden påverkade elementhalterna: Flickorna hade högre halter i helblod av Co och Cu än pojkarna, som hade högre halt av Rb och Pb. Halten av Se i serum var associerat med intaget av selen. Koncentrationerna av Hg i både helblod och serum var relaterade till intaget av fisk, såväl totalt ($rS=0,32$; $P=0,0001$), som insjö- och annan fisk, serumhalten också med antalet amalgamfyllningar. Cd i helblod var starkt korrelerat till rökning och till dåligt järnstatus, återspeglat i serumhalten av ferritin ($rS=-0,17$; $P=0,002$).

Det fanns ett stort antal signifikanta associationer mellan halter av olika element i blod, och särskilt i serum, mycket långt över det slumpen skulle kunna förklara. Det är oklart om detta sammanhänger med kopplad exponering eller metabolism, t ex bindningar till proteiner eller interaktion.

Mängder av ytterligare bearbetningar återstår i detta omfattande datamaterial.

Bakgrund

Ett stort problem i många delar av världen är överexponering för tunga metaller och andra element (se t ex Skerfving et al 1999). Källor till överexponeringen kan vara förhöjda koncentrationer i mark eller utsläpp till luft och vatten från industrier, trafik eller bostadsuppvärmning. Koncentrationerna av element i marken varierar med geologiska förhållanden men kan också påverkas genom påföring av kontaminerad handels- och naturgödsel samt av nedfall från lokala industriutsläpp.

Kontaminering av luft, mark, föda och vatten kan leda till human överexponering (se t ex Skerfving et al 1999). Även livsstilfaktorer såsom graden av intag av särskilt kontaminerade livsmedel, rökning och alkoholkonsumtion har betydelse.

Nedfall av försurande luftföroreningar kan leda till försurning av mark och vatten, vilket i sin tur leder till ökande halter av vissa element i dricksvatten och livsmedel (Bensryd et al 1994). Detta kan leda till en ökning av den humana exponeringen. Delar av Sverige är särskilt utsatta för försurning.

En kombination av industriella utsläpp och försurande luftföroreningar kan vara särskilt ogynnsam. I en del fall kan emellertid effekten av försurning vara den motsatta: Vissa element binds fastare i marken och blir inte tillgängliga för upptag i näringskedjan. Detta kan förstås vara ett problem om det rör sig om essentiella (livsnödvändiga) ämnen och tillgången är låg, t ex selen. Frågan är emellertid otillräckligt utredd.

I områden, där tillförseln av föroreningar till marken minskat påtagligt, sjunker metallbelastningen i marken långsamt genom urlakning (med risk för påverkan på yt- och grundvatten) och, i områden med jord- eller skogsbruk, även genom bortförsel via växtupptag.

Upptaget i kroppen sker via lungor och mag-tarmkanal. Det är känt att graden av absorption via mag-tarmkanalen är ökad hos individer med dåligt järnstatus, kanske inverkar också ett för lågt intag av kalcium (se t ex Skerfving et al 1999). Man kan alltså tänka sig att personer med dåligt näringsstatus, som bor i metallkontaminerade och försurade områden, skulle vara särskilt utsatta. Detta har emellertid inte penetrerats i detalj. Det är inte känt om andra nutritionsparametrar också interagerar.

Ett bra sätt att klarlägga exponering, upptag och retention av element är att mäta halter i biologiskt material, fr a blod, urin och hår (se t ex Bensryd et al 1994; Skerfving et al 1999). En meningsfull användning av sådana data förutsätter emellertid att man känner halterna i befolkning utan särskild exponering, samt de viktigaste determinanterna.

Det finns en del information om de ”klassiska” toxiska elementen bly, kadmium, kvicksilver och arsenik (se t ex Skerfving et al 1999). För dessa klassiska element finns fr a information om barn, till dels även om vuxna. Vad gäller ungdomar är emellertid kunskapsläget ofullständigt. Information saknas om de flesta andra element, f f a för att analysmetodikerna inte tillåtit tillförlitliga bestämningar. Med modern analysteknik finns nu möjlighet att bestämma betydligt fler element i de koncentrationer, som förekommer i allmänbefolkningen. Befolkningsstudier har emellertid ännu inte kommit tillstånd i Sverige

Denna studie syftar till att fylla en del av dessa kunskapsluckor.

Syften

Att undersöka huruvida det finns skillnader i metallbelastning hos ungdomar från områden med olika belastning i form av sura luftföroreningar och industriutsläpp av tunga metaller, och om, i så fall, skillnaderna stämmer överens med resultat från miljömätningar i dessa områden.

Att klarlägga eventuell kortsiktig tidstrend i metallbelastningen.

Att kartlägga normalvärden för metallhalter i blod och serum hos svenska 15- och 17-åringar, flickor och pojkar.

Att undersöka om, och i så fall hur, metallhalterna i blod är associerade med livsstilsfaktorer och näringsintag, liksom fysiologiska parametrar på nutritionstatus (främst energiomsättning, järnstatus, benmineralinnehåll, totalvattenintag samt fett- och muskelmassa).

Att undersöka om - och i så fall hur - de olika metallhalterna i helblod och serum är relaterade.

Studiedesign och –population

Studieuppläggning

Studien har som målsättning att studera ungdomars livsstil och hälsa vid 15-, 17- och 20 års ålder. Den longitudinella ansatsen innebär att samma ungdomar undersökts vid tre tillfällen under perioden 15 - 20 års ålder. Etablering av mindre goda matvanor och fysisk inaktivitet, rök- och alkoholvanor under ungdomsåret kan ha samband med utveckling av ohälsa i vuxen ålder, exempelvis övervikt/fetma, hjärt-kärlsjukdom, benskörhet, diabetes och eventuellt cancersjukdomar.

Studieområden

Uppsala och Trollhättan utvaldes som studieområden pga städernas olika socioekonomiska struktur och olika miljöbelastning (Barany, 1995). Vänersborg-Trollhättanregionen är ett tungt industrialiserat område med smältverk, pappersbruk, kemisk och mekanisk industri. Luftföroreningsituationen var som värst under 1960-talet, med stora utsläpp av stoft, metaller och svaveldioxid. Utsläppen har därefter minskat, varvid halterna i luft sjunkit avsevärt medan halterna i mark sannolikt fortfarande är höga.

Analys av tungmetaller i mossor genomfördes första gången år 1969 (Åke Rühling, Lunds universitet). Metallhalten i mossor utgör ett mått på totaldepositionen under tre till fem år, dvs den tid då mossan växer. I Trollhättan-Vänersborgsregionen noterades klart förhöjda halter av krom, mangan och molybden, liksom något förhöjda halter av kadmium, kobolt, koppar och nickel (Trollhättan-Vänersborgsregionens Luftvårdsförbund 1993; Barany, 1995). Undersökningarna har sedan upprepats i området vart tredje år. Sedan 1975 pågår i Naturvårdsverkets regi en landsomfattande undersökning av metallhalter i mossor. Dessa undersökningar, som görs vart femte år, genomförs i områden utan lokala föroreningskällor, och ger alltså uppgift om bakgrundsdepositionen. Kadmiumhalten i mossor från Trollhättan-Vänersborgsområdet var 9-37 gånger högre än medianhalten i landet år 1990. För krom var motsvarande värde 3-2.500 gånger högre. Signifikant högre halter av krom och kadmium och lägre halter av bly uppmättes i cypressmossor från Trollhättan-Vänersborg jämfört med Uppsala.

Mycket lite data finns rapporterat om metallhalter i mark och gröda från området. Metallhalter i vete är dock undersökt i området runt smältverket i Vargön 1992. Kadmiumhalterna var något högre än rikmedelvärdet, krom betydligt högre och mangan- och zinkhalterna på ungefär samma nivå (sammanställt i Barany, 1995). Det är sannolikt att även annan lokalt odlad föda i Trollhättan-Vänersborgsområdet innehåller metallhalter över medianhalterna för övriga landet. Konsumtion av föda, som odlats i området, torde därför medföra ett metallupptag som är högre än hos övriga befolkningen. Utöver upptag av metaller via föda kan exponering för metaller kan ske via förorenad luft och dricksvatten.

Populationer och undersökning

341 ungdomar på 15 år uttogs slumpmässigt ur befolkningsregistren från Uppsala, 259 från Trollhättan (Samuelsson et al 1996 samt 1997a och 1997b).

Ungdomarna fick en inbjudan per brev och kontaktades sedan av dietist (en i Uppsala och en i Trollhättan). Ungdomarna genomgick en medicinsk och antropometrisk undersökning av en av fyra läkare. Längd, vikt och hudveckstjocklek (skinföld) mättes. Dessa data redovisas inte i denna rapport.

Ungdomar med kronisk sjukdom, samt de som bodde utanför stadskärnan (eller utomlands) eller hade föräldrar av utländskt ursprung, exkluderades. Bortfallet var 39 respektive 22%. Sammanlagt undersöktes vid 15 års ålder 411 femtonåringar (209 i Uppsala och 202 i Trollhättan).

Genom en enkät insamlades information om bl a social situation i familjen (utbildning, yrke och sysselsättning hos moder och fader, arbetslöshet, antal barn i familjen, bostadstyp) och livsstilsfaktorer (motion, rökning, alkoholkonsumtion). Dietist gjorde en intervju angående födoämnesfrekvensen (food frequency questionnaire) och ungdomarna gjorde en 7-dagars kostregistrering (7-day dietary record); 97% fullföljde dessa moment (Samuelsson et al 1996 och in press a; Hedgren et al 1996).

I denna rapport kommer endast intag av fisk – total, insjö och annan – att redovisas. Intaget av energi och näringsämnen beräknades (Bergström et al 1991; Håglin et al 1995). I denna rapport kommer endast intaget av selen att redovisas.

En första undersökning gjordes i mars 1993 till april 1994. Ungdomarna var då $15,0 \pm 0,06$ år. Venblod togs i armvecket i metallfria rör ett rör med helblod och ett med serum. Sammanlagt erhöles tillräcklig mängd helblod och/eller serum för elementanalys på 372 ungdomar 1993/94.

Hos 214 ungdomar undersöktes järnstatus (B-hemoglobin, S-järn, S-transferrin och dess mättnad S-C-reactive protein, S-ferritin; Samuelsson et al 1996a, 1996b och 2000).

Hos en delpopulation (N=396) mättes benmineralarea, totalt benmineralinnehåll och total benmineraldensitet med dual-energy X-ray absorptiometri (Lötborn et al 1999; Lantz et al 1999). Hos ytterligare en delpopulation (N=50) mättes total energiförbrukning med dubbelmärkt vatten och indirekt kalorimetri (Bratteby et al 1998) samt fysisk aktivitet genom dagbok (Bratteby et al 1997a, 1997b och 1998). Genom dessa undersökningar har också totalvatten, fettmassa samt muskelmassa skattats. Dessa data redovisas inte i denna rapport.

Mars 1995 till april 1996, då ungdomarna var 17 år gamla inbjöds de till en ny undersökning, med samma principiella uppläggning som den första. Från detta tillfälle erhöles tillräcklig mängd helblod och/eller serum för elementanalys på 292 ungdomar (155 från Uppsala och 137 från Trollhättan).

Metoder

Provtagning

I samband med den allmän hälsoundersökningen av ungdomarna togs prov för bestämning av element i helblod och plasma. Blod för helblodsanalys togs i hepariniserade rör och för serumanalys i rör med "buffy coat". Blod respektive plasma överfördes med engångspipett till syradiskade plaströr och förvarades fryst (-20 °C) fram till analys.

Analys

Koncentrationerna av 13 element (kobolt=Co, koppar=Cu, zink=Zn, Selen=Se, rubidium=Rb, rodium=Rh, palladium=Pd, kadmium=Cd, volfram=W, platina=Pt, kvicksilver=Hg, tallium=Tl och bly=Pb) i proverna bestämdes med induktivt kopplad plasma masspektrometri (ICP-MS) efter spädning av blod (x10) och serum (x5) med avjonat vatten (Millipore) innehållande 5 mL/L 25%-ig ammoniak, 0,5 g/L Triton X-100 och 0,5 g/L EDTA (Barany et al 1997). Alla element i serum bestämdes med "topp-hoppning". I helblod bestämdes Co, Cd, Hg och Tl med topphoppningsteknik medan övriga element bestämdes med skanningsteknik. Lästiden för de inre standardelementen skandium, gallium, indium och vismut var 10 ms, för Se 20 ms och för övriga element 50 ms. Av varje prov gjordes dubbelpreparationer till analys.

Detektionsgränserna, beräknade som 3xSD (standardavvikelse) för reagensblankprover, varierade något mellan olika analysserier. Medianvärdena

framgår av **Tabell 1**. I tabellerna redovisas resultaten för de olika elementen i deras atomnummerordning.

I varje analysserie ingick ett flertal egentillverkade kontrollprover av ”spikat” humanblod samt kommersiella, icke certifierade referensprover, preparerade från frystorkat helblod respektive serum (Nycomed AS, Oslo). Två olika prover på helblod (Seronorm 205052 resp. Seronorm 203056) samt ett serumprov (Seronorm 704121) användes. Resultaten framgår av **Tabell 2**.

Statistik

Som regel har non-parametriska statistiska metoder använts (Spearman’s rangkorrelation; Mann-Whitney U-test; Wilcon’s matched-pairs signed-ranks test). Inverkan av undersökningssort, kön och undersökningstid har studerats med multivariat analys (ANOVA).

Etik

Undersökningen har godkänts av Etiska kommittéerna vid Uppsala och Göteborgs Universitet

Resultat

Helblod

Halter av element i helblod framgår av **Tabell 3**. Halterna av Rh, Pd, W och Pt låg endast 3-18% över detektionsgränserna på 0,1-0,2 ug/L. Medianhalten var för Tl 0,05, för Cd 0,2 och för Co 0,3 ug/L, för Hg 1,1, för Pb 16 och för Se 110 ug/L, samt för Cu 0,9, för Rb 3 och för Zn 6 mg/L.

Kvoten mellan maximivärdet och medianvärdet varierade starkt mellan de olika elementen. För de essentiella spårelementen Co, Cu, Zn och Se samt för Rb var kvoterna mellan 1,6-2,8. För övriga element, som hade medianvärden över detektionsgränserna, var kvoten 3,0 för Tl, 6 för Hg, 11 för Pb och 34 för Cd, som hade särskilt stor snedfördelning (**Tabell 3**).

Associationer mellan elementhalter, å ena sidan, samt bostadsort, kön och provtagningsår redovisas i **Tabellerna 4 och 5**. Ungdomar från Trollhättan hade signifikant högre (10% eller mer) halter Rb, Rh, Pd, W, Pt och Pb än de i Uppsala. Även Zn och Tl låg signifikant högre, men skillnaderna var mindre (<10%).

Pojkarna hade signifikant högre halter än flickorna av B-Pb (23%), i viss mån (<10%) också av Zn och Rb medan flickorna hade högre halter av Co och Cu (**Tabellerna 4 och 5**).

Mellan 1993/94 och 1995/96 hade halterna av Cu stigit något, särskilt hos flickorna. Halterna av Rb, Rh, W, Tl och Pb hade sjunkit. Sänkningen av B-W var mest påtaglig hos flickorna i Trollhättan (**Tabellerna 4 och 5**).

Hos individer som undersöktes både 1993/94 och 1995/96 fanns för alla element starka samband (**Tabell 6**). Halterna av Cu, Zn, Se, Rb, Cd hade ökat, medan Rh, W, Hg, Tl och Pb hade minskat signifikant.

Halten av Se i blod (B-Se) visade inget samband med beräknat intag av Se eller fisk. B-Hg var associerat med fiskintag (total fisk: $rS=0,32$, $P=0,0001$; insjöfisk: $rS=0,22$, $P=0,0007$; annan fisk: $rS=0,27$, $P=0,0001$). Endast 127/242 ungdomar uppgav att de åt insjöfisk >1-2 gånger per månad. Det fanns inget samband mellan B-Hg och amalgam. B-Cd visade tydliga samband med rökning. Medelvärdet för icke-rökare (N=307) var 0,16; tillfälliga rökare (N=53) 0,31; tillfälliga rökare (>1 gång/vecka: N=15) 0,56; dagligrökare (N=47) 0,91 $\mu\text{g/L}$. B-Cd visade också tydligt samband med S-Ferritin ($rS=-0,17$, $P=0,002$). B-Pb visade inget samband med rökning eller S-Ferritin.

Relationen mellan halter i blod av olika element framgår av **Tabell 7**. Av 78 testade samband var 26 statistiskt signifikanta, varav tre negativa. Särskilt starkt var sambandet mellan halterna av Pd och Rh. Det fanns inga signifikanta samband mellan koncentrationerna av de tre elementen Cd, Hg och Pb, eller mellan dessa och Se.

Serum

Halter av element i serum framgår av **Tabell 3 och 8**. Medianhalterna var: Tl 0,05, W <0,1, Rh 0,1, Pd och Pt <0,2 och Cd 0,4 $\mu\text{g/L}$. För samtliga dessa element låg endast ca 23-75% över detektionsgränserna. För S-Pb var medianen 0,2, S-Hg 0,4 och S-Co 0,5 $\mu\text{g/L}$. För Rb var medianen 0,2 samt för Cu och Zn 1 $\mu\text{g/L}$.

Kvoten maximivärde/medianvärde var mellan 1,6-2,7 för Co, Cu, Zn, Se och Rb, ca 4 för Cd och Hg, 7 för Rh, 9 för Tl och 15 för Pb (**Tabell 3**).

Associationer mellan elementhalter i serum, å ena sidan, samt bostadsort, kön och provtagningsår framgår av **Tabell 9**. Ungdomar från Trollhättan hade signifikant högre (10% eller mer) halter av Rb, W och Pb, i viss mån också av Cu och Zn, men lägre av Co, Se, Pd, Cd, Pt, Hg och Tl.

Pojkarna hade signifikant lägre halt av Pt. I övrigt fanns inga könsskillnader. (**Tabell 9**).

Mellan 1993/94 och 1995/96 hade halterna i serum av Cu, Se, Rh, Cd, Pt och Tl stigit, medan Zn, Rb, W och Pb sjunkit (**Tabell 9**).

I prover från individer, som undersöktes både 1993/94 och 1995/96, fanns för alla element utom Pb starka samband mellan halterna i de båda serumproverna (**Tabell 6**). För Cu, Zn, Se, Rb och Cd hade det skett en signifikant ökning, för Rb, W, Hg, Tl och Pb en minskning.

S-Se visade ett signifikant samband med beräknat intag av Se ($r_s=0,11$, $P=0,03$), men inte med enkätuppgifter om fiskkonsumtion. S-Hg var associerat med antalet amalgamfyllningar ($r_s=0,15$, $P=0,02$) och fiskkonsumtion (total fisk: $r_s=0,18$, $P=0,005$; insjöfisk: $r_s=0,09$, $P=0,15$; annan fisk: $r_s=0,16$, $P=0,01$). S-Cd visade inget samband med varken rökning eller S-Ferritin. Ej heller S-Pb visade något samband med rökning eller S-Ferritin.

Relationen mellan halter i serum av olika element framgår av **Tabell 10**. Av 78 testade samband var 47 statistiskt signifikanta, varav tre negativa. Särskilt starkt var sambandet mellan halterna av Pd och Rh, Cd samt Rh, Pd och Pt, Pt och Pd, Tl och Se samt Pb och W. Det fanns inga signifikanta samband mellan koncentrationerna av de tre elementen Cd, Hg och Pb. Se var positivt associerad med både Cd och Hg, negativt med Pb.

Blod versus serum

Såväl inbördes (samma element) som tvärkorrelationer mellan olika element i blod resp. serum i prover från 1993/94 redovisas i **Tabell 11**. För 8 av de 13 elementen fanns det signifikanta inbördes korrelationer mellan halten i helblod och serum. Starkast inbördes korrelerade var Cu, Rb, och Hg ($r_s \geq 0,5$), men även Co, Zn, Se, W och Pb var signifikant korrelerade. För de övriga fem elementen (Rh, Pd, Cd, Pt och Tl) fanns inga signifikanta samband mellan halterna i blod resp. serum. I 42 av 156 möjliga fall förelåg det korrelationer mellan olika element i blod resp. serum. Anmärkningsvärt höga korrelationer förelåg mellan B-W och S-Pb ($r_s=0,35$; $p < 0,0001$) samt mellan B-Rh och S-W ($r_s=0,27$; $p < 0,0001$).

Särskilt för Rb och Pb, men också för Zn och Hg, var halterna högre i helblod än i plasma (**Tabell 3**). För Cd var medianhalten högre i serum än i helblod. För Co, Cu, Se och Tl var koncentrationerna i helblod och serum ungefär lika höga. För övriga element kan förhållandet inte närmare bedömas, eftersom en stor del av halterna ligger vid eller under detektionsgränsen.

Diskussion

Viktigaste resultat

Information om halter av 13 olika element i helblod och serum har erhållits för stora material av ungdomar. Särskilt för Rb och Pb, men också för Zn och Hg var halterna högre i helblod än i plasma. För Cd var medianhalten högre i serum än i helblod. För Co, Cu, Se och Tl var koncentrationerna i helblod och serum ungefär lika höga. Det fanns signifikanta samband mellan halterna i helblod och plasma för Co, Cu, Zn, Se, Rb, W, Hg och Pb, men inte för Rh, Pd, Cd, Pt eller Tl. I proverna från 1993/94 var halterna av Zn, Rb, W och Pb högre i både helblod och plasma hos ungdomar från Trollhättan. Även för Cu, Rh, Pd, Pt och Tl var koncentrationen högre i antingen helblod eller plasma. För inget av de 13 elementen hade Uppsala-ungdomarna högre halter i helblod. I serumproverna var dock halterna av Co, Se, Pd, Cd, Pt, Hg och Tl lägre Trollhättan-proverna än i Uppsala-proverna.

Mellan 1993/94 och 1995/96 (ungdomar studerade vid båda tillfällena) visade halterna av Cu, Se och Cd ökande trender i både helblod och plasma, medan W, Hg och Pb sjönk.

En rad andra förhållanden påverkade elementhalterna: I helblod hade flickorna högre halter av Co och Cu men lägre halt av Pb än pojkarna. Halten av Se i serum var associerat med det beräknad födointaget av detta element.

Koncentrationerna av Hg i både helblod och serum var relaterade till intaget av fisk, såväl totalt, som insjö- och annan fisk, serumhalten också med antalet amalgamfyllningar. Cd i helblod var starkt korrelerat till rökning och serumhalten av ferritin.

Det fanns ett stort antal signifikanta associationer mellan halter av olika element i blod och, än mera påfallande, i serum. Antalet signifikanta associationer ligger mycket långt över det som kan förekomma slumpmässigt. Det är oklart om detta sammanhänger med exponering eller metabolism, t ex bindningar till proteiner eller interaktion.

Metodasppekter

Representativiteten är givetvis av central betydelse i en studie av denna typ. Bortfallet var 32%. De ungdomar, som inte ville delta i studien, tillsändes samma frågeformulär om familje- och sociala förhållanden, som deltagarna i studien fick svara på. Frågeformuläret besvarades av 73% i bortfallsgruppen. Deltagarna och bortfallsgruppen skilde sig inte åt i socioekonomisk bakgrund, förutom moderns utbildning, som var högre i studiegruppen. Även medelvikt och längd vid födelsen, respektive vid 15 års ålder, erhållna från Medicinska Födelseregistret respektive skolhälsovården, jämfördes mellan grupperna, utan att

signifikanta skillnader påvisades. Därför anser vi att resultaten från denna studie är representativa för svenska 15-åringar från de studerade områdena.

Halterna av de flesta element var som regel mycket låga. Det finns ett möjligt fel i form av kontaminering i samband med blodprovtagning, provhantering/-portionering för djupfrysning och provpreparering för analys. Enstaka oväntat höga resultat talar för att kontaminering har förekommit, men allmänt sett talar bilden för att detta inte skett i nämnvärd omfattning.

Analyskvaliteten hölls under strikt kontroll. Av varje prov gjordes två preparationer för analys. Prover från samma individ tagna vid två tillfällen analyserades i samma provserie för att undvika systematiska skillnader till följd av variationer i metodprestanda. I varje analysserie inkluderades ett stort antal reagensblankprover och metodkontrollprover. Resultaten av dessa talar för en tillfredsställande analyskvalitet. Simultan bestämning av många element, f.f.a. i låga halter, medför i sig en icke obetydlig variation i resultaten, vilket också avspeglas i resultaten för kontrollproverna. Vid frågeställningar som rör ett fåtal specifika element är topphoppningstekniken överlägsen

För tillfredsställande analyskvalitet i denna studie talar de tydliga samband som sågs i materialet: Det fanns samband mellan halterna hos samma element bestämt vid de två tidpunkterna. Det fanns också samband mellan halter i helblod och plasma. Vidare fanns det förväntade samband mellan elementhalter samt t ex intag av fisk och selen, amalgam, rökning och järnstatus. Det fanns också ett stort antal signifikanta associationer mellan halter av olika element i blod, och särskilt i serum. Frekvensen av signifikanta associationer var mycket större än vad som kan förekomma slumpmässigt.

Det hade varit värdefullt att inkludera krom (Cr) bland de analyserade elementen, eftersom halterna i miljön är avsevärt högre i Trollhättan-Vänersborg än i Uppsala. Tyvärr innebär provtagningen av blod kontamination med krom från sprutans kanyl av rostfritt stål (nickel och krom). Trots stora ansträngningar lyckades vi inte hitta någon annan möjlig provtagningsutrustning och fick därmed avstå från analyser av krom i blod och serum. Dessutom är bestämning av Cr med den utrustning, som användes, vanskelig i låga halter p.g.a. störning från molekyljonen kloroxid.

Ett problem i den statistiska bearbetningen av materialet är den sneda fördelningen av halterna. Vi har därför använt icke-parametriska metoder så långt möjligt. Ett undantag utgör de multivariata analyserna, i vilka vi inte gjort någon

transformering. Detta förefaller emellertid inte i nämnvärd grad ha påverkat resultaten.

Värden som ligger under de formella detektionsgränserna har tagits med i de statistiska beräkningarna för att hela datamängden skulle utnyttjas. Därvid har även ett fåtal negativa värden kommit till användning, eftersom data annars hade blivit mera snedfördelade.

Ett mycket stort antal statistiska analyser har utförts. Detta ger ett mass-signifikansproblem. Vi har använt $P=0,05$ (tvåsidigt) som gräns för ”statistisk signifikans”, men det är viktigt att ta med P-värdets nivå vid tolkning, liksom konformiteten i resultaten.

Halter i förhållande till publicerade data

En god del information att jämföra resultaten med finns för de ”tre stora” toxiska elementen: B-Cd var i paritet med vad som tidigare rapporterats från Sverige, lägre än koncentrationer angivna i studier från flertalet andra länder (Järup et al 1998; Skerfving et al 1999). B-Hg (WHO 1990a; Skerfving et al 1999) och S-Hg (WHO 1991; Bergdahl et al 1998) var lägre än vad som tidigare rapporterats från Sverige, sannolikt pga låg fiskkonsumtionen respektive gott tandstatus. B-Pb var också lågt, i paritet med, eller lägre än, det som rapporterats från Sverige under senare år, vilket är lågt i förhållande till de flesta länder (WHO 1995; Skerfving et al 1999). För S-Pb finns endast begränsad information om befolkning utan särskild exponering (Bergdahl et al 1999). De aktuella halterna överensstämmer med dessa data.

En hel del information finns också för några av de viktigaste essentiella elementen. S-Cu (Iyengar et al 1978; Viersick and Cornelis 1989; Delves and Stoeppler 1994; Carlson 1997; WHO 1998) och S-Zn (Iyengar et al 1978; Elinder 1986; Viersick and Cornelis 1989; Fell and Lyon 1994; Carlson 1997) är i paritet med vad som tidigare rapporterats för aktuell åldergrupp. S-Se ligger över vad som rapporterats från Sverige (Huang et al 1995; Hagmar et al 1998; Carlsson et al 1997), och andra Östersjöländer (Hagmar et al 1998; Osman et al 1998), mer i nivå med vad som rapporterats från andra håll i världen (WHO 1987; Viersick och Cornelis 1989; Thomassen et al 1994).

S-Co låg högre än vad som tidigare rapporterats (Elinder och Friberg 1986; Iyengar et al 1978; Viersick and Cornelis 1989). För Rb, Rh, Pd (Iyengar et al 1978), W (Iyengar et al 1978; Kazantzis 1986), Pt (Iyengar et al 1978; WHO 1991b) och Tl (Iyengar et al 1978; Kazantzis 1986; Sager 1994) finns inte mycket

data att jämföra med , och de som föreligger är ofta mycket ålderstigna och disparata.

Relationen mellan elementhalter i helblod och serum

Särskilt för Rb och Pb, men också för Zn och Hg var halterna högre i helblod än i plasma.

Det är välkänt att Pb finns i mycket större utsträckning i blodkroppar (bundet till delta-aminolevulinsyradehydratas) än i plasma (WHO 1995; Skerfving et al 1999). Den här noterade kvoten är ungefär som tidigare rapporterat. Dessa data visar att det är fullt möjligt att använda halten i serum eller plasma som ett mått på exponering och risk. Sannolikt är denna halt betydligt mer relevant än koncentrationen i helblod.

För Hg var halten i helblod ca dubbelt så hög som den i serum. Detta är i enlighet med tidigare data (WHO 1990 och 1991a; Skerfving et al 1999). Orsaken är fördelning av metyl-Hg, från fr a fisk (se nedan) till blodkropparna. I serum finns fr a oorganiskt Hg, som huvudsakligen kommer från amalgam (se nedan).

För Cd var medianhalten högre i serum än i helblod. Detta är överraskande, eftersom Cd tidigare har rapporterats förekomma fr a i blodkroppar (WHO 1992). Diskrepansen kan möjligen bero på att vi studerat mycket lägre halter än vad som tidigare undersökts.

Samband mellan olika metaller

Det fanns ett stort antal signifikanta associationer mellan halter av olika element i blod, och särskilt i serum, mycket långt över det slumpen skulle kunna förklara. Sådana relationer har tidigare bara studerats i begränsad omfattning.

Vi kunde inte se den relation mellan S-Zn och B-Pb, som tidigare rapporterats (Osman et al 1998), men då vid betydligt högre Pb-koncentrationer. Inte heller noterade vi samband mellan Se och varken Hg eller Pb, på sätt som tidigare beskrivits, och som ansett bero på interaktioner. Möjligen beror detta på de låga nivåerna. Det är också värt att notera, att de ”tre stora” toxiska tungmetallerna Cd, Hg och Pb inte samvarierade. Detta talar emot en additiv effekt på t ex nervsystemet eller njurar i den här studerade gruppen.

Det är oklart om de samband mellan elementen som noterades sammanhänger med kopplad exponering eller metabolism, t ex bindningar till proteiner eller interaktion.

Betydelsen av bostadsort

1993/94 fanns en rad skillnader i elementhalter mellan orterna: Halten av Pb (19%), W (75%) och Rb (9%) var högre i både helblod och plasma hos ungdomar från Trollhättan. Även för Co, Se, Rb och Pd var koncentrationen högre i antingen helblod eller plasma.

Vänersborg-Trollhättan utgör ett område som starkt förorenats med både försurande luftföroreningar samt metaller (Trollhättan-Vänersborgsregionens Luftvårdsförbund 1993). Det är särskilt anmärkningsvärt att för inget av de 13 elementen låg Uppsala högre. Visserligen kan det tänkas att socioekonomiska skillnader, t ex påverkande kostvanor och livsstilsfaktorer, finns mellan de båda orterna, men det finns starkare skäl att misstänka att åtminstone en del av skillnaderna beror på föroreningsituationen.

Tidstrend

Mellan 1993/94 och 1995/96 (ungdomar studerade båda åren) visade halterna av Co, Se och Cd ökande trender i både helblod och plasma, medan W, Hg och Pb sjönk. Det är inte klart hur stor del av detta som är en tidstrend, respektive återspeglar ökande ålder.

Den sjunkande trenden för B-Pb är i överensstämmelse med andra data från Sverige och övriga delar av världen där man eliminerat Pb ur bensin (Skerfving et al 1999). Det får ändå betraktas som anmärkningsvärt att man kunnat se en sänkning under så kort tid som 2 år, och särskilt på dessa låga nivåer.

Könsskillnader

Flickorna hade högre halter i helblod av Co och Cu än pojkarna, som hade högre halt av Pb. Högre halt av Pb hos pojkar är välkänt från många tidigare studier (WHO 1995; Skerfving et al 1999). I fråga om Cu är könsskillnaden säkerligen mest en effekt av östrogenpåverkan hos flickorna.

Livsstilsfaktorer

Cd i helblod var starkt korrelerat till rökning. Att tobak är en viktig källa är välkänt från många tidiga studier (WHO 1992; Bensryd et al 1994; Järup et al 1998; Skerfving et al 1999).

Födo- och näringsämnesintag samt amalgamfyllningar

Halten av selen i serum var associerat med intaget av selen. Detta är i överensstämmelse med tidigare iakttagelser (WHO 1987). Intag av fisk är en relativt viktig källa till Se i den svenska befolkningen. Det finns därför ofta ett samband mellan selenhalt i serum/plasma och fiskintag (Bensryd et al 1994). Detta

kunde inte verifieras i dessa data, sannolikt p.g.a. av att ungdomarnas intag av fisk var så lågt.

Koncentrationerna av kvicksilver i både helblod och serum var relaterade till intaget av fisk. Sambandet med halt i helblod är välkänt, och beror på att all fisk innehåller metyl-Hg, om än oftast i låga halter (WHO 1990; Oskarsson et al 1996; Skerfving et al 1999). Det är anmärkningsvärt att vi fann ett samband med rapporterat intag av insjöfisk, trots att uppgifterna sannolikt är osäkra och intaget lågt. Insjöfisk från många områden i trakten av Trollhättan och Uppsala har relativt höga halter av metyl-Hg. Det är mer anmärkningsvärt att vi fann ett samband mellan S-Hg och intag av fisk, trots att större delen av Hg i serum utgörs av oorganiskt Hg. Detta talar starkt för exakthet i analyserna.

Vi fann, trots att ungdomarna som regel hade bra tänder, ett samband mellan S-Hg och amalgam, vilket stämmer med ett relativt stort antal studier (WHO 1991a; Skerfving et al 1999).

Järnstatus

B-Cd var starkt korrelerat till rökning och till dåligt järnstatus, återspeglat i serumhalten av ferritin. Det är känt att järnbrist ökar absorptionen i mag-tarmkanalen av Cd (Järup et al 1998; Skerfving et al 1999). Det är emellertid remarkabelt att man ser en så tydlig effekt redan hos 15-åringar, trots att flickorna bland dem tämligen nyligen börjat förlora järn med sina menstruationer. Detta talar för att kvinnor med järnbrist på sikt kan lagra på sig avsevärt mer Cd än resten av populationen, och att de därför utgör en särskilt känslig grupp (Järup et al 1998).

Tack

Studien har stötts av Naturvårdsverket, Rådet för Arbetslivsforskning, Medicinska Fakulteten vid Lunds Universitet, landstingen i Södra Sjukvårdsregionen, Älvsborg och Uppsala, Medicinska Forskningsrådet samt Forskningsrådsnämnden

Referenser

Barany E. Metallexponering hos ungdomar i Trollhättan och Uppsala – bakgrundsbeskrivning till en miljömedicinsk studie. Examensarbete vid Inst. För Livsmedelshygien, Statens Lantbruksuniversitet, 1995.

Barany E, Bergdahl IA, Schütz A, Skerfving S, Oskarsson A. Inductively coupled plasma mass spectrometry for direct multi-element analysis of diluted human blood and serum. *J Anal Atomic Spectrometry* 1997;12:1005-1009.

- Bensryd I, Rylander L, Högstedt B, Aprea P, Bratt I, Fåhraeus C, Holmén A, Karlsson A, Nilsson A, Svensson B-G, Schütz A, Thomassen Y, Skerfving S. Effect of acid precipitation on retention and excretion of elements in man. *Sci Tot Environ* 1994;145:81-102.
- Bergdahl IA, Schütz A, Ahlqvist M, Bengtsson C, Lapidus L, Lissner L, Hultén B. Methylmercury and inorganic mercury in serum - correlation to fish consumption and dental amalgam in a cohort of women born in 1922. *Environ Res* 1998;77:20-4.
- Bergdahl IA, Vahter M, Counter SA, Schütz A, Buchanan LH, Ortega F, Laurell G, Skerfving S. Lead in plasma and whole blood from lead-exposed children. *Environ Res* 1999;80:25-33.
- Bergström L, Kylberg E, Hagman U, Eriksson H-B, Bruce Å. The food composition data base system – its use for nutrient values. *Vår Föda* 1991;43:439-47. (In Swedish).
- Bratteby L-E, Sandhagen B, Fan H, Samuelson G. A 7-day activity diary for assessment of daily energy expenditure validated by the doubly labelled water method in adolescents. *Eur J Clin Nutr* 1997a;51:585-918.
- Bratteby L-E, Sandhagen B, Lötborn M, Samuelson G. Daily energy expenditure and physical activity assessed by an activity diary in 374 randomly selected 15-year-old adolescents. *Eur J Clin Nutr* 1997b;51:592-600
- Bratteby, L-E, Sandhagen B, Fan H, Enghardt H, Samuelson G. Total energy expenditure and physical activity as assessed by the doubly labeled water method in Swedish adolescents in whom energy intake was underestimated by 7-d diet records. *Am J Clin Nutr* 1998;67:905-11.
- Delves HT, Stoeppler M. Copper. I: Herber RFM, Stoeppler M (eds). Trace element analysis in biological specimens. Elsevier, Amsterdam, 1994. P359-370.
- Hagmar L, Persson-Moschos M, Åkesson B, Schütz A. Plasma levels of selenium, selenoprotein P and glutathione peroxidase and their correlations to fish intake and serum levels of thyrotropin and thyroid hormones: A study on Latvian fish consumers. *Eur J Clin Nutr* 1998;52:796-800.

Huang W, Åkesson B, Svensson BG, Schütz A, Burk RF, Skerfving S. Selenoprotein P and glutathione peroxidase (EC 1.11.1.9) in plasma as indices of selenium status in relation to the intake of fish. *Br J Nutr* 1995;73:455-61.

Håglin L, Hagman U, Nilsson M. Evaluation of the "Matmalen". A means of estimating consumed amounts of food. *Scand J Nutr* 1995;39:79-83.

Elinder CG, Friberg L. Cobalt. I: Friberg L, Nordberg GF, Vouk VB. Handbook on the toxicology of metals. Elsevier, Amsterdam, 1986. P 211-232.

Elinder CG. Zinc. I: Friberg L, Nordberg GF, Vouk VB. Handbook on the toxicology of metals. Elsevier, Amsterdam, 1986. P 664-681).

Delves HT, Stoeppler M. Copper. I: Herber RFM, Stoeppler M (eds). Trace element analysis in biological specimens. Elsevier, Amsterdam, 1994. P359-370.

Fell GS, Lyon TDB. Zinc. Delves HT, Stoeppler M. Copper. I: Herber RFM, Stoeppler M (eds). Trace element analysis in biological specimens. Elsevier, Amsterdam, 1994. P541-562.

Carlsson J. Spårelement. I: Ganrot PO, Grubb A, Stenflo J. Laurells Klinisk kemi i praktisk medicin. 7:e upplagan. Studentlitteratur, Lund. 1997. P 594-599.

Håglin L, Hagman U, Nilsson M. Evaluation of the "Matmalen". A means of estimating consumed amounts of food. *Scand J Nutr* 1995;39:79-83.

Iyengar GV, Kollmer WE, Bowen HJM. The elemental composition of human tissues and body fluids. Verlag Chemie, Weinheim, 1978. 150 pp.

Järup L, Berglund M, Elinder CG, Nordberg G, Vahter M. Health effects of cadmium exposure – a review of the literature and a risk estimate. *Scand J Work Environ Health* 1998;24:Suppl 1:52 p.

Kazantzis G. Thallium. I: Friberg L, Nordberg GF, Vouk VB. Handbook on the toxicology of metals. Elsevier, Amsterdam, 1986. P 549-567.

Kazantzis G. Tungsten. I: Friberg L, Nordberg GF, Vouk VB. Handbook on the toxicology of metals. Elsevier, Amsterdam, 1986. P 211-232.

- Lantz H, Samuelson G, Bratteby L-E, Mallmin H, Sjöström L. Differences in whole body measurements by DXA scanning using two Lunar DPX-L machines. *Int J Obesity* 1999;23:106-14
- Lötborn M, Bratteby L-E, Samuelson G, Ljunghall S, Sjöström L. Whole-body bone mineral measurements in 15-year-old Swedish adolescents. *Osteoporosis Int* 1999;9:106-114.
- Oskarsson A, Schütz A, Skerfving S, Palminger Hallén I, Ohlin B, Jön Lagerkvist B. Total and inorganic mercury in breast milk and blood in relation to fish consumption and amalgam fillings in lactating women. *Arch Environ Health* 1996;51:234-41.
- Osman K, Schütz A, Åkesson B, Maciag A, Vahter M. Interactions between essential and toxic elements in lead exposed children in Katowice, Poland. *Clin Biochem* 1998;31:657-665.
- Sager M. Thallium. I: Herber RFM, Stoeppler M (eds). Trace element analysis in biological specimens. Elsevier, Amsterdam, 1994. P 501-526.
- Samuelson G, Bratteby L-E, Enghardt H, Hedgren M. Food habits and energy and nutrient intake in Swedish adolescents approaching the year 2000. *Acta Paediatr* 1996a. Suppl 415
- Samuelson G, Bratteby L-E, Enghardt H, Hedgren M. Mer sött än grönt. *Vår Föda* 1997;49:3-9
- Samuelson G, Bratteby L-E, Enghardt H, Hedgren M. Ungdom mot år 2000- Matvanor, energi och näringsintag hos svenska ungdomar. FoU-rapport. FoU-centrum. Norra Älvsborg 1997;5:1-15.
- Samuelson G, Bratteby L-E, Berggren K, Elverby J-E, Kempe B. Dietary iron intake and iron status in adolescents. *Acta Paediatr* 1996b;85:1033-8.
- Samuelson G, Bratteby L-E, Mohsen R, Vessby B. Dietary fat intake in healthy adolescents. Inverse relationships between the estimated intake of saturated fatty acids and serum cholesterol. *Brit J Nutr* (In press a).
- Samuelson G, Lönnerdal B, Kempe B, Elverby J-E, Bratteby L-E. A follow-up study of serum ferritin and transferrin receptor concentrations in Swedish adolescents at age 17 compared to age 15. *Acta Paediatr* 2000;89:1162-1168.

Schütz A, Skarping G, Skerfving S. Mercury. I: Herber RFM, Stoeppler M (eds). Trace element analysis in biological specimens. Elsevier, Amsterdam, 1994. P 403-468.

Skerfving S, Bencko V, Vahter M, Schütz A, Gerhardsson L. Environmental health in the Baltic region – toxic aspects. Scand J Work Environ Health 1999;25 suppl 3:40-64.

Thomassen Y, Lewis SA, Veillon C. Selenium. I: Herber RFM, Stoeppler M (eds). Trace element analysis in biological specimens. Elsevier, Amsterdam, 1994. P 489-500.

Trollhättan-Vänersborgsregionens Luftvårdsförbund. Utvärdering av verksamheten inom Trollhättan-Vänersborgsregionens Luftvårdsförbund. Institutet för Vatten- och Luftvårdsforskning, Göteborg, 1993.

Versieck J, Cornelis R. Trace elements in human plasma or serum. CRC Press, Boca Raton, 1989. 224 pp.

WHO. Selenium. Environmental Health Criteria 58. International Programme on Chemical Safety. World Health Organization, Geneva, 1987. 306 pp.

WHO. Methylmercury. Environmental Health Criteria 101. International Programme on Chemical Safety. World Health Organization, Geneva, 1990. 144 pp.

WHO. Inorganic Mercury. Environmental Health Criteria 118. International Programme on Chemical Safety. World Health Organization, Geneva, 1991a. 168 pp.

WHO. Platinum. Environmental Health Criteria 125. International Programme on Chemical Safety. World Health Organization, Geneva, 1991b. 167 pp.

WHO. Cadmium. Environmental Health Criteria 134. International Programme on Chemical Safety. World Health Organization, Geneva, 1992. 280 pp.

WHO. Inorganic Lead. Environmental Health Criteria 165. International Programme on Chemical Safety. World Health Organization, Geneva, 1995. 300 pp.

WHO. Copper. Environmental Health Criteria 200. International Programme on Chemical Safety. World Health Organization, Geneva, 1998, 360 pp.