

Metaller i miljön - riskfaktorer under graviditet och amning

*Agneta Åkesson, Marika Berglund, Birger Lind, Ulla Björs, Brita Palm, Marie Vahter
Instituttet för miljömedicin, Karolinska Institutet.*

Sammanfattning

Vid studier av metallkoncentrationer i blod hos gravida är det viktigt att beakta den fysiologiska utspädning av blodkropparna som sker och är som mest uttalad i början av tredje trimestern.

Belastningen av kadmium förefaller öka efter genomgången graviditet, vilket till stor del kan förklaras av en ökad absorption av kadmium i tarmen på grund av samtidigt ökad järnabsorption. Hos kvinnor som sammantaget fött flera barn var ökning av urinkadmium med stigande ålder mer uttalad än för de kvinnor som fött inget eller ett barn.

Metylkvikksilver utgjorde 75% av den gravida kvinnans totalkvicksilver i blod och var dessutom nästan dubbelt så hög i navelsträngsblod som i moderns före förlossning. Halten av metylkvicksilver i navelsträngsblod var relaterat till moderns fiskintag medan halten av oorganiskt kvicksilver hos barnet var relaterat till antalet amalgamfyllningar hos modern. Halten oorganiskt kvicksilver i blod sjönk under och efter amningsperioden vilket kan förklaras av en utsöndring till modersmjölken.

Koncentrationen av bly i navelsträngsblod var lika hög som hos modern fyra veckor före förlossning. Blodblyhalten hos modern efter genomgången graviditet föreföll öka vilket kanske kan förklaras av en högre benomsättning under amningsperioden än under graviditeten, och därmed en frisättning av bly från benvävnad. Detta kommer senare att utvärderas i förhållande till markörer för benomsättning.

Abstract

When investigating metal concentrations during pregnancy, it is important to consider the physiological hemodilution of the maternal blood that occurs, and which is most prominent in the beginning of the third trimester.

The cadmium load seemed to increase after a terminated pregnancy. This can, to a large extent, be explained by an increased absorption of cadmium in the intestine due to a concomitant increased absorption of iron. In women with two or more children the increase in urinary cadmium with increasing age was more pronounced than in women with none or one previous child.

Methyl mercury constituted about 75% of the total amount of mercury in the maternal blood. Moreover, it was almost twice as high in the cord blood compared to the maternal blood in late gestation. The concentration of methyl mercury in cord blood was related to the maternal intake of fresh water fish, while the level of inorganic mercury was related to the maternal number of amalgam fillings. The level of inorganic mercury decreased during and after lactation which can be explained by an elimination to the milk.

The levels of lead in cord blood was similar to that of the mother four weeks before delivery. The concentration of maternal blood lead seemed to increase after the terminated pregnancy. This may partly be explained by a higher bone turn over during lactation than during pregnancy, and thereby an increased release of lead from bone tissue. This will be further evaluated in relation to markers of bone metabolism.

Bakgrund

Exponeringen för flertalet toxiska metaller sker främst genom kosten, vilket innebär att hela befolkningen exponeras och att exponeringen är livslång. Foster och barn utgör särskilt känsliga grupper men det finns vissa indikationer på att även kvinnor är särskilt riskutsatta.

Den gravida kvinnan utgör fostrets närmiljö. Det ammande barnet får under en period hela sitt näringsintag från modersmjölken vilken också kan innehålla miljögifter. Det är väsentligt att övervaka exponeringen av miljöföroreningar hos känsliga och riskutsatta grupper, över tid och att försöka identifiera de huvudsakliga exponeringskällorna för att möjliggöra en effektiv exponeringsreducering. Det är också väsentligt att studera hur graviditet och amning i sig påverkar metallexponeringen hos den gravida och ammande kvinnan (både exogen och endogen exponering), och därmed fostret och barnet.

Bly och kvicksilver är uttalat neurotoxiska och kan påverka centrala nervsystemet redan vid låga koncentrationer, framför allt under hjärnans utveckling (WHO, 1990; NAS, 1993).

Kadmium har mycket lång biologisk halveringstid framför allt i njurarna, och dessa har visats kunna skadas hos känsliga individer redan vid rådande omgivningsexponering (WHO, 1992;

Järup et al, 1998). Kvinnor har i allmänhet högre blod- urin- och njurhalter av kadmium än män (Elinder et al, 1976; Vahter, 1982; Buchet et al, 1990; Bäcklund et al, 1999; Friis et al, 1998), vilket bland annat beror på en ökad benägenhet för kvinnor att drabbas av järnbrist. Vid reducerade järndepåer och vid graviditet ökar järnabsorptionen kompensatoriskt för att upprätthålla järnstatus. Detta har i experimentella studier även visats kunna leda till ökad absorption av kadmium och bly i tarmen (Flanagan et al, 1978; Watson et al, 1986; Mahaffey, 1990). Vi har tidigare visat att reducerade eller tomma järndepåer i kroppen ger markant förhöjda kadmiumkoncentrationer i blod, sannolikt beroende på ökad absorption av kadmium från kosten (Berglund et al, 1994; Vahter et al, 1996). En hypotes är att kadmium, åtminstone delvis, delar upptagsmekanismen för järn (Åkesson et al, 1999b). Nyligen har en divalent metalljontransportör Nramp2 eller DCT1 identifierats i tarmen vilket stöder denna hypotes (Gunshine et al, 1997; Flemming et al, 1997). Nramp2/DCT1 transporterar bland annat Fe^{2+} , Cd^{2+} , Pb^{2+} från tarmen in i mucosacellen och är uppreglerad vid järnbrist.

Järnbrist är den vanligaste förekommande näringsbristen i världen. FN beräknar att cirka 1.3 miljarder av världens befolkning lider av järnbrist. Under graviditet är järnbehovet kraftigt ökat eftersom foster, placenta och ökad blodvolym kräver stora mängder järn. Även hos icke gravida kvinnor är reducerade eller tomma järndepåer vanligt förekommande och resultat från undersökningar av järnstatus bland kvinnor i fertil ålder i Sverige har visat att förekomsten av tomma järndepåer varierar mellan 10-40% beroende på representativitet och val av kriterier för diagnos (Svanberg, 1975; Hallberg et al, 1993a & b; Berglund et al, 1994; Bergström et al, 1995; Samuelsson et al, 1996).

Bly upplagras i ben och mer än 90% av den totala kroppsbördan av bly finns i ben (Wittmers et al, 1988; WHO 1995). Under graviditet och amning ökar benmetabolismen vilket kan leda till en ökad omsättning av bly från skelett-poolen, och en ökad endogen exponering av kvinnan samt övergång till foster (Silbergeld et al, 1993).

Enligt de få studier som finns publicerade tycks placentan ej utgöra en barriär för bly, kvicksilverånga (Hg^0) och metylkvicksilver, medan oorganiskt kvicksilver som Hg^{2+} och kadmium endast tycks passera i mycket begränsad utsträckning (WHO 1990; 1995; Lagerkvist et al, 1992). Kadmium och Hg^{2+} ansamlas i placentan (WHO, 1992; Moberg Wing, 1992; WHO, 1991), vilket kan påverka placentafunktionen och därmed orsaka en störad tillförsel av mineraler, framför allt zink, till fostret (Kuhnert et al, 1993).

Den övergripande målsättningen med föreliggande projekt är att karakterisera och kvantifiera exponeringen för bly, kadmium och kvicksilver under graviditet och amning hos kvinna liksom hos foster, samt att utreda olika faktorerens betydelse för den totala dosen och omsättningen av metaller i kroppen. Mer specifikt avser vi att testa huruvida järnbrist och demineralisering av skelettet, vilka utgör vanligt förekommande fysiologiska förändringar under graviditet och amning, påverkar upptag och omsättning av bly, kadmium och kvicksilver. Resultaten från studien kommer att ge bättre underlag för riskbedömning av metallexponering hos kvinnor, foster och barn, samt vilka preventiva åtgärder som har störst effekt på exponeringen.

Metodik

Studiepopulation

Gravida kvinnor rekryterades vid första besöket hos barnmorskan från samtliga tre mödravårdscentraler (MVC) i Solna. Kvinnorna skulle ha kunskaper i svenska för att vara rekryterbara till studien. Rekryteringen pågick från oktober 1994 till januari 1996 (totalt 15 månader). Av totalt 618 kvinnor som registrerades vid MVC anmälde sig 254 kvinnor till studien. De utgjorde 40% av samtliga kvinnor men utgjorde en betydligt större andel av de som var rekryterbara till studien. Av dessa kvinnor fick 7% missfall, <1% avbröt graviditeten och 10% flyttade och/eller bytte mödravårdscentral.

Åldern varierade mellan 20 och 45 år gamla (median 31 år). Antal graviditeter (inklusive den nuvarande) varierade från 1 till 8 (median 2) medan antal tidigare födda barn varierade mellan 0 och 3 (median 0). 77 av kvinnorna var gravida för första gången och 135 stycken var förstföderskor. Fyra av kvinnorna födde tvillingar. Totalt förlöstes 167 kvinnor vid Karolinska sjukhuset.

Kvinnorna besvarade en enkät rörande intag av insjöfisk, vinkonsumtion och antal amalgamfyllningar. Information om rökning vid första besöket på MVC erhöles ur mödravårdsjournalerna.

Tillstånd från Karolinska Institutets etiska kommitté och Datainspektionen har erhållits.

Provtagning

Blodprover och morgonurinprover samlades två gånger under graviditeten på MVC, i graviditetsvecka (gv) 11 och 36, före hemgång från BB (ca 3 dagar efter förlossningen), samt vid återbesök på MVC ca 3 månader efter förlossningen (representerar amningsperioden). Dessutom kallade kvinnorna ca 1 år (15 månader) efter förlossningen för blod och urinprovtagning (jämförelsevärden för icke-gravida/ammande kvinnor). Vid förlossningen samlades navelsträngsblod och placenta (n=123).

Analyser

Bly, kadmium och kvicksilver (speciering av oorganiskt Hg och metylkvicksilver) i blod används som indikator på den pågående totala exponeringen (exogen och endogen exponering). Kadmium i urin (justerat för variation i urindensitet) är relaterat till kadmium i njuren och används som mått på kroppsbelastningen av kadmium. Koncentrationen av bly, kadmium och kvicksilver i navelsträngsblod speglar fostrets exponering.

Bly och kadmium i blod analyseras med atomabsorptionsspektrofotometri, AAS (Vahter et al, 1991; Berglund et al, 1994) vid IMM och i urin med lågupplösande induktivt kopplad plasma/masspektrometri (ICP-MS) vid Institutionen för Yrkes- och Miljömedicin, Lunds universitet (Schütz et al, 1996). För speciering av Hg i blod (oorganiskt Hg och metyl-Hg) har en automatisk metod baserad på "Cold Vapor" teknik med ett MIA-system ("Multiple Injections Analysis) utvecklats vid IMM.

Serumferritin (S-Fer) bestäms vid Institutionen för Klinisk Kemi, KS, som mått på järndepåerna och hemoglobin (Hb) bestäms som mått på järnbristanemi. Eftersom S-Fer inte är ett mått på funktionell järnbrist och järndepåerna sjunker under graviditet även vid en positiv järnbalans utvärderades transferrinreceptorn i serum (sTfR) som markör för järnbrist. sTfR är en ny markör som speglar vävnadens behov av järn och den totala erytropoesen (Cook et al, 1993). Den påverkas inte i samma utsträckning som Hb av den fysiologiska utspädningen av blodkropparna under graviditet. Eftersom sTfR ökar först vid uttömda järndepåer (S-Fer under 12-15 µg/l), ger den tillsammans med S-Fer och Hb en möjlighet att utvärdera hela spektrumet av järnstatus under graviditeten, dvs depåer (S-Fer), vävnadsbrist (sTfR) och anemi (Hb). sTfR bestäms med ELISA-metodik (Åkesson et al, 1998). Efter jämförelse av tre kit som är kommersiellt tillgängliga har vi valt ett kit från RAMCO Laboratories, Inc, (Houston, USA) för detta projekt (Åkesson et al, 1999a). Mätningar av S-

Fer utförs med icke-kompetitiv FIA (Fluorescens Immuno Assay; Delfia, Wallac, Finland). Hb bestäms på MVC med en kolorimetrisk metod (HemoCue; HemoCue AB, Ängelholm).

Kotinin bestämdes i urin som markör för aktiv rökning med Urine NicoMeter (Serex, Inc. Inc Maywood, USA)

Specifik vikt i urin bestäms med refraktometer (Urion.PN Atago Co Ttd, Japan) och användes för att korrigera för utspädning.

Kvalitetssäkring

Ett rigoröst kvalitetskontrollprogram är kopplat till projektet. Provtagning utfördes av personal vid MVC och förlossningsavdelningen. Stor vikt låg vid information till personalen för erhållande av representativa och icke kontaminerade prover.

Allt material som använts för provtagning och provförvaring är testat för eventuell metallkontamination. Eftersom certifierade referensmaterial för metallerna i det låga koncentrationsområdet inte finns kommersiellt tillgängliga har mycket arbete lagts ned på att utveckla andra sätt att kvalitetssäkra analysresultaten. Intern analytisk kvalitetskontroll har kombinerats med analys av externa kvalitetskontrollprover (EQC) för bly och kadmium i blod (Lind et al, 1988; Vahter och Friberg, 1988) samt referensmaterial för kvicksilver i blod och urin och kadmium i urin. Interlaboratoriekontroller av metaller i blod och urin sker fortlöpande mellan IMM och Institutionen för Yrkes- och Miljömedicin i Lund. Institutionen för Klinisk Kemi, KS, är ett ackrediterat laboratorium och har ett omfattande internt och externt kvalitetssäkringsprogram för samtliga mätningar.

Det visade sig nödvändigt att utöka det analytiska kvalitetskontrollprogrammet med en internationell interlaboratoriejämförelse av framför allt Cd i blod på grund av avsaknaden av lämpliga referensmaterial i det aktuella låga koncentrationsområdet. Fem laboratorier, inklusive vårt eget, deltog i jämförelsen, Institutionen för Yrkes- och Miljömedicin, Lunds Universitet, Avdelningen för kemi, Kuopio Universitet, Finland, Institutet för vatten, mark och lufthygien (WaBoLu), Berlin, Tyskland, samt Laboratoriet för industriell toxikologi och arbetsmiljömedicin, Louvain Universitet, Clos Chapelle-aux-Champs, Belgien.

Resultaten av den analytiska kvalitetskontrollen för bly och kadmium i blod, baserat på EQC-prover visas i figur 1 samt interlaboratoriejämförelsen i figur 2 och 3. Sammantaget visar resultaten på mycket tillfredsställande mätriktighet i det aktuella koncentrationsområdet. Några skillnader i analysresultat beroende av analystillfälle kan inte påvisas (Figur 4).

Resultaten av den analytiska kvalitetskontrollen för kvicksilver i blod, baserat på analys av referensmaterial Seronorm™ Trace Elements in whole blood (Nycomed Pharma, Norway) redovisas i tabell 1. Något referensmaterial för IHg och MeHg finns ej tillgängligt varför vi specierade de referensprover som analyserats för THg. Resultaten får anses tillfredsställande.

Tabell 1. Analysresultat för totalkvicksilverhalt (THg), oorganiskt (IHg) och metylkvicksilverhalt (MeHg) i referensblod (µg/L).

Table 1. Results of total mercury concentration (THg), inorganic mercury (IHg) and methyl mercury (MeHg) in reference blood (µg/L).

Batch-nummer	Rekommenderat värde	Erhållet värde		
	THg	THg	IHg	MeHg
205052	3 (2-4) ^{a)}	2.3±0.2 (n=27)	0.6±0.1 (n=27)	1.8±0.1 (n=11)
203056	9 (8-9) ^{a)}	7.9±0.6 (n=14)	6.0±0.6 (n=14)	2.3±0.3 (n=8)

^{a)} baserat på resultaten från två laboratorier

Analyser (n=23) av en kemikalieblank med tillsats av ca 0.40 µg MeHg/L gav ett ”recovery” på 102.8%. Upprepade analyser (n=6) av ett koblod med tillsats av Hg (både Hg²⁺ och MeHg) i det låga koncentrationsområdet gav ett ”recovery” på 98.13% för IHg och 93.11% för THg, vilket får anses vara tillfredsställande. Det är dock uppenbart att det finns ett stort behov av kommersiellt tillgängliga referensmaterial med certifierade referensvärden för kvicksilver (THg, MeHg och IHg) i blod.

Resultaten av den analytiska kvalitetskontrollen för kadmium i urin (U-Cd), baserat på referensmaterial Seronorm™ Trace Elements in urine, batch nr 101021 (Nycomed Pharma, Norway) var 0.41 ± 0.026 (SD) µg Cd/L för det rekommenderade värdet 0.35 µg Cd/L (variationsvidd 0.26-0.42).

Även för Cd i urin finns behov av certifierade referensprover. Resultaten av interlaboratoriejämförelsen för kadmiumhalt i urin, mellan IMM och YMK, visas i figur 5. Kvalitetskontrollen för U-Cd baserad på interlaboratoriejämförelsen är mycket tillfredsställande.

Resultat

Rökning

Av de 254 rekryterade kvinnorna erhöles rökinformation från 247. Av dessa uppgav 215 att de var icke-rökare, fyra hade slutat under graviditeten, 16 rökte 1-9 cigaretter/dag och 12 kvinnor rökte mer än 9 cigaretter per dag. Totalt uppgav således 11% av kvinnorna vid inskrivningen att de rökte. Ungefär 15 månader efter förlossningen besvarade kvinnorna en enkät med mer detaljerade frågor om rökvanor, även frågor om tidigare rökvanor. Av 66 kvinnor uppgav 40 att de aldrig rök, 18 var före detta rökare och åtta (12%) var rökare. Av de sju kvinnor för vilka information om rökning saknades var en positiv för kotinin i urin, medan en av de fyra som uppgivit att de slutat röka var positiv. Av 29 kvinnor med höga koncentrationer av kadmium i blod eller urin som uppgivit att de var icke-rökare var fem positiva för kotinin. De som uppgivit att de rökte samt de som uppgivit sig vara icke-rökare men var positiva för kotinin betecknades som rökare.

Järnstatus

En jämförelse mellan tre kommersiellt tillgängliga kit för analys av sTfR visade att det från Ramco Laboratories Inc. var känsligast för att detektera järnbrist (Åkesson et al, 1999a). Tabell 2 visar att sTfR är en specifik och känslig markör för järnbrist speciellt i slutet av graviditeten (Åkesson et al, 1998).

Tabell 2. Sensitivitet, specificitet, negativt och positivt prediktionsvärde (PV-; PV+) för sTfR i förhållande till frånvaro (S-Fer >12 µg/L och Hb >105 g/L) eller närvaro av järnbrist (S-Fer <12 µg/L och Hb <105 g/L) hos gravida kvinnor i graviditetsvecka 11 och 36.

Table 2. Specificity, sensitivity, predictive value negative (PV-) and predictive value positive (PV+) of sTfR in all samples collected in pregnant women (gestational week 11 and 36). The calculations are related to the absence of iron deficiency (S-Fer >12 µg/L and Hb >105 g/L) or to the presence of iron deficiency (S-Fer <12 µg/L and Hb <105 g/L).

Frånvaro av järnbrist	Järnbrist
Non-iron deficient	Iron deficient
n=216	n=7

Specificity of sTfR	216/(216+0) (100%)	
Sensitivity of sTfR		5/(5+2) (71%)
PV- of sTfR	216/(216+2) (99%)	
PV+ of sTfR		5/(5+0) (100%)

Ca 10% av kvinnorna hade tomma järndepåer (S-fer 12 µg/L) i början av graviditeten jämfört med 58% i slutet av graviditeten. Järndepåerna i början av graviditeten minskade signifikant för varje tidigare fött barn. Ett år efter förlossningen hade 20% av kvinnorna S-Fer 12 µg/L medan 35% hade S-Fer 15 µg/L. Ingen av kvinnorna hade järnbrist enligt sTfR i början av graviditeten medan 14% uppvisade brist i gv 36 och ca 5% ett år efter förlossningen.

Kadmium

Resultaten av samtliga prover analyserade för kadmium i blod och urin är presenterade i tabell 3. Som framgår av figur 6 hade rökare betydligt högre koncentrationer av kadmium i blod (i genomsnitt 4.5 gånger) och urin (genomsnitt 1.25 gånger) i början av graviditeten. På grund av dessa skillnader utfördes den fortsatta analysen rörande faktorer som påverkande kadmiumstatus enbart med icke-rökare.

Tabell 3. Resultaten av samtliga analyserade prover för kadmium i blod och urin (µg/L), oorganiskt och metylkvicksilver i blod (µg/L) samt bly i blod (µg/L). Proverna är tagna i graviditetsvecka (Gv) 11 och 36 samt 3 dagar, 3 och 15 månader post partum (pp).

Resultaten är presenterade i följande ordning: median, (10 - 90 percentilen) och antalet prover.

Table 3. The results of all analysed samples for cadmium in blood and urine (µg/L), inorganic and methyl mercury in blood (µg/L) and lead in blood (µg/L). The samples are collected in gestational week (gv)11 and 36 and 3 days, 3 and 15 months post partum (pp). The results are presented in the following order median, (10th - 90th)percentile and number of samples.

	Gv 11	Gv 36	3 dagar pp	3 månader pp	15 månader pp
<i>Blod</i>					
Kadmium	0.17 (0.07-0.66) 248	0.16 (0.06-0.40) 145	0.14 (0.06-0.39) 77	0.18 (0.09-0.55) 112	0.20 (0.11-0.83) 67
Oorganiskt kvicksilver	0.37 (0.13-0.95) 148	0.32 (0.07-1.02) 112	0.31 (0.08-0.82) 59	0.30 (0.10-0.81) 90	0.23 (0.08-0.62) 66
Metyl-kvicksilver	0.94 (0.35-2.1) 148	0.73 (0.26-1.83) 112	0.73 (0.25-1.6) 59	0.80 (0.21-2.1) 90	1.2 (0.43-2.3) 66
Bly	15 (8-23) 249	11 (5-21) 145	11 (5-21) 77	18 (11-29) 113	18 (11-34) 67
<i>Urin</i>					
Kadmium	0.31 (0.20-0.55) 226	0.28 (0.16-0.46) 136	0.20 (0.13-0.35) 64	0.31 (0.18-0.55) 98	0.36 (0.22-0.71) 25

I figur 7 visas kadmiumkoncentrationen i blod och urin i slutet av och efter graviditet i förhållande till resultatet i tidig graviditet. Vid varje angivet provtagningstillfälle har jämförelse gjorts mellan samtliga kvinnor som hade prov vid både det tillfället och gv 11. Kadmiumkoncentrationen i blod var ca 12% lägre i slutet än i början av graviditeten ($p=0.002$) men ökade sedan successivt och var ett år efter förlossningen ca 14% högre än i gv 11 ($p=0.013$). Även koncentrationen av kadmium i urin sjönk under graviditeten ($p=0.01$) och ökade 1 år efter graviditeten med ca 18% i förhållande till gv 11 (den parvisa analysen visade dock ej signifikant skilda halter; $p=0.35$; $n=19$).

Koncentrationen av kadmium i blod och urin hos icke-rökare uppvisade tydliga samband med järnstatus under och efter graviditet (Tabell 4). Låga S-fer och förhöjda sTfR resulterade i högre kadmiumhalter. Sambanden var tydligast för urinkadmium efter förlossningen. Kadmium i urin ökade med stigande antal barn. Eftersom kadmiumhalten i urin stiger med stigande ålder och kvinnorna med fler barn var äldre än de med färre barn måste även kvinnornas ålder inkluderas i analysen av urinkadmium. Som framgår av figur 8 ökade

kadmiumhalten i urin mycket kraftigare med åldern hos kvinnor som fött 2-3 barn jämfört med de som fött inga eller ett barn, vilket talar för att varje graviditet leder till ökad kadmiumbelastning.

Kvicksilver

Omkring 25% av kvicksilverhalten i blod i tidig graviditet utgjordes av oorganiskt kvicksilver och knappt tre fjärdedelar utgjordes av metylkvicksilver (Tabell 3). Koncentrationen av IHg minskade ca 6% under graviditeten vilket ej var statistiskt signifikant. Efter förlossningen fortsatte minskningen och ett år efter var blodhalten endast 61% av den i gv 11 ($p < 0.001$; Figur 9). Det förelåg ingen skillnad i IHg mellan moderns och fostrets blod. Hos både moder och foster ökade IHg med stigande antal amalgamfyllningar ($p = 0.017$; Figur 10).

I genomsnitt minskade koncentrationen av MeHg med ca 23% ($p < 0,001$) under graviditeten (Figur 9). Koncentrationen förblev vid denna lägre nivå under amningstiden. Ett år efter förlossningen var koncentrationen dock ca 15% högre än i gv 11 ($p = 0,27$). Koncentrationen i navelsträngsblod, som speglar fostrets exponering under slutskedet av graviditeten, var nästan dubbelt så hög som den i maternellt blod i gv 36 ($p < 0.001$). MeHg i navelsträngsblod var signifikant högre hos de barn vars mödrar åt insjöfisk någon gång per månad jämfört med de vars mödrar sällan eller aldrig åt sådan fisk ($p = 0.032$; Figur 11).

Bly

Generellt var blodblyhalterna låga (Tabell 3). Bly i blod sjönk med 21% från tidig till sen graviditet ($p < 0,001$). Efter förlossningen ökade halterna och var ett år efter förlossning 36% högre än i gv 11 ($p < 0,001$; Figur 12). Det var igen skillnad mellan moderns blodbly i gv 36 och halten i navelsträngsblod (median: 11 $\mu\text{g/L}$) vilket visar att placentan inte utgör någon barriär för bly. Järnstatus påverkade ej blodblyhalterna signifikant, ej heller rökning, vinkonsumtion eller antal barn. Blodblyhalten ökade något med åldern.

Slutsatser

Flera faktorer, såsom överföring av metaller till placenta och foster samt större ökning av plasmavolymen än blodkroppsvolymen under graviditeten, talar för att det borde ske en sänkning av metallhalterna i blod under graviditet. Å andra sidan kan graviditet leda till högre blyhalter i blod till följd av ökad frisättning av bly från benvävnad, samt ökad kadmium- och blyhalt i blod till följd av ökad absorption i tarmen. I föreliggande studie minskade halterna av både bly och MeHg, som till mer än 90% finns i de röda blodkropparna, med drygt 20%

under graviditeten, d.v.s. något mer än vad som kan tillskrivas en effekt av en utspädning av blodet. Även kadmiumhalten i blod minskade, från gv 11 till 36, om än ej lika uttalat. IHg som är mer jämt fördelat mellan serum och röda blodkroppar minskade endast marginellt i koncentration under graviditeten. Minskningen av bly kan till viss del bero på minskad vinkonsumtion under graviditeten, medan minskningen av MeHg till viss del kan bero på minskad fiskkonsumtion, i enlighet med gällande kostrekommendationer. Koncentrationen av både bly och MeHg i blod minskar troligen även på grund av övergång till fostret som framgår av de lika höga (Pb) eller högre (MeHg) halterna i navelsträngsblod. Den relativt lägre minskningen av kadmium i blod under graviditeten, trots utspädning och upplagring i placenta, kan förklaras av ökad absorption i tarmen.

Både kadmium- och blykoncentrationerna i blod var högre efter graviditeten både under amningsperioden och ett år efter förlossningen. Den relativt stora minskningen av blyhalten i blod under graviditeten och den högre blyhalten i blod under amningsperioden talar för en högre skelettsättning och en större endogen blyexponering under amningsperioden än under graviditeten. Analys av markörer för skelettsättning kommer att utföras och utvärderas i förhållande till blyomsättning under graviditet och amning. De trots allt låga blyhalterna i blod talar för en relativt begränsad endogen blyexponering från benvävnad. Det går heller inte att utesluta att ökningen i blodbly efter graviditet beror på ökad absorption i tarmen beroende på en ökad järnabsorption. Vi fann dock inget signifikant samband mellan blodbly och S-Fer i föreliggande studie.

Det funna sambandet mellan järnstatus och blod- och urinkadmium i denna studie talar för att ökning av blodkadmium beror på att upptaget av kadmium i tarmen ökade i samband med graviditeten. Ett intressant fynd var att effekten av sjunkande järnstatus och järnbrist på urinkadmium, som återspeglar halten i njuren eller den integrerade exponeringen under lång tid, var mer uttalad än den på blodkadmium, som huvudsakligen speglar den aktuella exponeringen. Ett samband mellan järnstatus och urinkadmium har inte påvisats tidigare. Detta kan delvis bero på att effekten av järnbrist manifesterades flera månader efteråt och tidigare studier har varit tvärsnittsstudier. Sålunda var halterna av kadmium i urin 1 år efter förlossningen starkt relaterat till graden av järnbrist i slutet av graviditeten.

Sammanfattningsvis talar data för att den totala kadmiumbelastningen ökar i samband med graviditet vilket till stor del kan tillskrivas en ökad absorption av kadmium i tarmen p.g.a. av en ökad absorption av järn orsakad av järnbrist och graviditet. Som ett resultat av detta var ökningen i urinkadmium med stigande ålder betydligt mer uttalad hos kvinnor som fött flera

barn. En parallell till detta är den ödesdigra kadmiumförgifningen "itai-itai" i Japan som främst drabbade äldre kvinnor som fött flera barn.

Den lägre koncentrationen av IHg, men ej MeHg, i blod under och efter amningsperioden talar för att framför allt IHg passerar över till modersmjölk (Sundberg et al, 1998 & 1999). En nyligen publicerad djurexperimentell studie visar att halten IHg i modersmjölk är cirka en fjärdedel av den i moderns blod vilket, grovt räknat, skulle innebära att modern gör sig av med 5% av sitt innehåll av IHg i blod per dag till modersmjölken.

Projektredovisning

Projektet har redovisats vid två Miljöövervakningsseminarier, 950118-18 samt 960125-26, Luft, hälsa och urban miljö som anordnats av SNV. Dessutom har muntlig rapportering skett vid ett flertal Provbanksmöten.

Resultat från delar av projektet har redovisats vid två vetenskapliga konferenser (1, 2) samt vid 1997 års läkarstämma (3):

1. Vahter M, Åkesson A, Berglund M, and Lind B. Exposure to mercury compounds during fetal and neonatal development in Sweden. International Conference on Human health Effects of mercury Exposure. Tórshavn, Faroe Islands, June 22-26, 1997. (Abstract, muntlig presentation)
2. Åkesson A, Bjellerup P, Vahter M. Comparison of three different markers of iron status during pregnancy. 6th Nordic Symposium on Trace Elements in Human Health and Disease, Roskilde University, Denmark, June 29-July 3, 1997. (Abstract, muntlig presentation)
3. Åkesson A, Berglund M, Bjellerup P, Bremme K, Vahter M. The transferrin receptor in serum - a specific marker for iron deficiency. The Annual Conference of the Swedish Medical Association. November 26-28, 1997. (Abstract, muntlig presentation)

Publikationer:

1. Åkesson A, Bjellerup P, Berglund M, Bremme K, and Vahter M. Serum transferrin receptor: a specific marker of iron deficiency in pregnancy. *Am J Clin Nutr* 1998;68:1241-6.
2. Åkesson A, Bjellerup P, Vahter M (1998). Evaluation of kits for measurements of the soluble transferrin receptor. *Scan J Clin Lab Invest* (In press).

Manuskript

- 1 Åkesson A, Bjellerup P, Berglund M, T Eklöf, Bremme K, and Vahter M. A longitudinal study of the transferrin receptor in pregnancy, lactation and 1 year post partum..
- 2 Åkesson A, Berglund M, Schutz, A. Bjellerup P, Bremme K, and Vahter M. Cadmium disposition in relation iron status in pregnancy and lactation.
3. Vahter M, Åkesson A, Berglund M, and Lind B. Exposure to inorganic and organic mercury during fetal and neonatal development..
4. Bjellerup P, Åkesson A, Berglund M, Bremme K, and Vahter M. Bonemarkers during pregnancy and lactation.
5. Berglund M, Bjellerup P, Åkesson A, Bremme K, and Vahter M. Lead exposure during pregnancy and lactation.

Referenser

- Berglund M, Åkesson A, Nermell B and Vahter M. Intestinal absorption of dietary cadmium in women is dependent on body iron stores and fiber intake. *Environ. Health Perspect.* 1994;102: 1058-1066.
- Baecklund M, Pedersen NL, Björkman L, Vahter M. Variation in blood concentrations of cadmium and lead in the elderly. *Environ Res* 1999; *In press*
- Bergström E, Hernell O, Lönnerdahl B, Persson L-Å. Sex differences in iron stores of adolescents: What is normal? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1995;20:215-224.
- Bonithon-Kopp C, Huel G, Grasmick C, Sarmini H, Moreau T. Effects of pregnancy on the inter-individual variations in blood levels of lead, cadmium and mercury. *Biol Res Preg.* 1986; 7: 37-42.
- Buchet JP, Lauwerys R, Roels H, et al. Renal effects of cadmium body burden of the general population [published erratum appears in *Lancet* 1991 22;337(8756):1554]. *Lancet* 1990;90:699-702.
- Cook JD, Skikne BS, Baynes RD, Serum transferrin receptor. *Annu.Rev.Med.* 1993;44:63-74.
- Elinder CG, Lind B, Kjellstrom T, Linnman L, Friberg L. Cadmium in Kidney Cortex, Liver and Pancreas from Swedish Autopsies. *Arch Environ Health* 1976;31:292-302.
- Flanagan PR, McLellan JS, Haist J, Cherian MG, Chamberlain MJ, Valberg LS. Increased dietary cadmium absorption in mice and human subjects with iron deficiency. *Gastroenterology* 1978;74: 841-846.
- Flemming MD, Cameron CT, Su MA, et al. Microcytic anaemia mice have a mutation in Nramp2, a candidate iron transport gene. *Nature Genetics* 1997;16:383-386.
- Friis L, Petersson L, Edling C. Reduced Cadmium Levels in Human Kidney Cortex in Sweden. *Environ Health Perspect* 1998;106:175-178.
- Gunshine H, Mackenzie B, Berger UV, et al. Cloning and characterization of a mammalian proton-coupled metal-ion transporter. *Nature* 1997; 97: 482-488.
- Hallberg L, Hultén L, Lindstedt G, et al. Prevalence of iron deficiency in Swedish adolescents. *Pediatr Res* 1993a;34(5):680-7a.
- Hallberg, L., Bengtsson, C., Lapidus, L., Lindstedt, G., Lundberg, P.A., Hulten, L. Screening for iron deficiency: an analysis based on bone-marrow examinations and serum ferritin determinations in a population sample of women. *British Journal of Haematology*, 1993b;85(4):787-98b.
- Järup L (Ed.), Berglund M, Elinder C-G, 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.
- Kuhnert BR, Kuhnert P, Lazebnik N, Erhard P. The relationship between placental cadmium, zinc and copper. *J. Am. Coll. Nutr.* 1993;12: 31-35
- Lagerqvist BJ, Nordberg GF, Söderberg HÅ, Ekesrydh S, Englyst V, Gustavsson M, Gustavsson NO and Wiklund DE. Placental transfer of cadmium. In: *Cadmium in the human environment: Toxicity and carcinogenicity* Eds. Nordberg GF, Herber RF, Alessio L. IARC Scientific publications 1992; No 118, Lyon. p. 287-291.

Lind B, Vahter M, Rahnster B, Björs U. Quality control samples for the determination of lead and cadmium in blood, feces, air filters and dust. *Fresenius Z. Anal. Chem.* 1988;332: 741-743.

Mahaffey KR:Environmental lead toxicity: nutrition as a component of intervention. *Environ. Health Perspect.* 1990;89: 75-78.

Moberg Wing A, Wing K, Tholin K, Sjöström R, Sandström B and Hallmans G. The relation of the accumulation of cadmium in human placenta to the intake of high-fibre grains and maternal iron status. *Eur. J Clin Nutr* 1992;46: 585-595.

NAS (1993) Measuring lead exposure in infants, children and other sensitive populations. National Academy of Sciences. National Academy Press, Washington, D.C.

Samuelsson G, Bratteby L-E, Berggren K, Elverby J-E, Kempe B. Dietary iron intake and iron status in adolescents. *Acta Paediatr* 1996;85:1033-8.

Schütz A, Bergdahl IA, Ekholm A, Skerfving S. Measurement by ICP-MS of lead in plasma and whole blood of lead workers and controls. *Occup Environ Med* 1996; **53**:736-40.

Silbergeld EK, Sauk J, Somerman M, Todd A, McNeill F, Fowler B, Fontaine A, van Buren J, Lead in Bone: Storage site, exposure source, and target organ. *Neurotoxicology.* 1993;14(2-3):225-36.

Sundberg J, Jonsson S, Karlsson MO, Hallen IP, Oskarsson A. Kinetics of methyl mercury and inorganic mercury in lactating and nonlactating mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 1998;151(2):319-29.

Sundberg J, Jonsson S, Karlsson MO, Oskarsson A. Lactational exposure and neonatal kinetics of methylmercury and inorganicmercury in mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 1999;154(2):160-169.

Svanberg, B. Absorption of iron in pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand suppl*1975;48.

Vahter M. Assessment of human exposure to lead and cadmium through biological monitoring. Report prepared for UNEP/WHO by National Swedish Institute of Environmental Medicine and Department of Environmental Hygiene, Karolinska Institute, Stockholm, 1982.

Vahter M and Friberg L. Quality control in integrated human exposure monitoring of lead and cadmium. *Fresenius J. Anal. Chem.* 1988;332, 726-731.

Vahter M, Berglund M, Nermell B, Åkesson A. Bioavailability of cadmium from shellfish and mixed diet in women. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1996;136, 332-341.

Vahter M., Berglund M., Lind B., Jorhem L., Slorach S., and Friberg, L. Personal monitoring of lead and cadmium exposure - a Swedish study with special reference to methodological aspects. *Scand. J. Work Environ. Health.* 1991;17, 65-74.

Watson WS, Morrison J, Bethel M, Baldwin NM, Lypon DTB, Dobson H, Moore MR, Hume R. Food iron and lead absorption in humans. *Am J Clin Nutr* 1986;44:248-256.

Wittmers LE, Wallgren J, Alich A, Aufderheide AC and Rapp G. Lead in bone. IV. Distribution of lead in the human skeleton. *Arch. Environ. Health.* 1988;43: 381-391.

WHO (1990) Methylmercury. IPCS Environmental Health Criteria 101. World Health Organization, Geneva.

WHO (1991) Mercury, inorganic. IPCS Environmental Health Criteria 118. World Health Organization, Geneva.

WHO (1992) Cadmium. IPCS Environmental Health Criteria 134. World Health Organization, Geneva.

WHO (1995) Inorganic lead. IPCS Environmental Health Criteria 165. World Health Organization, Geneva.

Åkesson A, Bjellerup P, Berglund M, Bremme K, Vahter M. Serum transferrin receptor: a specific marker of iron deficiency in pregnancy. *Am J Clin Nutr*. 1998;68:1241-6.

Åkesson A, Bjellerup P, Vahter M. Evaluation of kits for measurements of the soluble transferrin receptor in serum. *Scand J Clin Invest* (1999a; In press).

Åkesson A, Stål P, Vahter M. Phlebotomy increases cadmium absorption in hemochromatosis. (1999b) Submitted for publication.

Tabell 4. Samband mellan serum ferritin och transferrinreceptorn (sTfR) å ena sidan och kadmium i blod (B-Cd) och urin (U-Cd; korrigerat för densitet) å andra sidan under och efter graviditet hos icke-rykare. Resultaten är presenterade som Spearmans korrelationskoefficient och (ensidigt p-värde; antal). Signifikanta korrelationer är i fet stil.

Table 4. Spearman's correlation coefficient and (one-tailed p-value; number of samples) between cadmium in blood (B-Cd) and urine (U-Cd; adjusted to density) and serum ferritin and the transferrin receptor (sTfR) during and after pregnancy. Significant correlations are shown in bold figures.

	Graviditetsvecka 11		Graviditetsvecka 36		3 månader post partum		15 månader post partum	
	B-Cd	U-Cd	B-Cd	U-Cd	B-Cd	U-Cd	B-Cd	U-Cd
Ferritin								
Gv 11	-0.23 (< 0.001 ;210)	-0.02 (0.41;188)	-0,14 (0,06;120)	-0.21 (0.014 ;114)	-0.16 (0.055;97)	-0.22(0.022 ;84)	-0.09 (0.26;56)	-0.36 (0.058;20)
Gv 36			-0.07 (0.22;123)	0.09 (0.17;111)	-0.14 (0.11;80)	-0.25 (0.020 ;70)	-0.12 (0.26;34)	-0.95 (< 0.001 ;10)
3 d pp					-0.16 (0.12;54)	-0.34 (0.009 ;50)	-0.34 (0.039 ;28)	-0.86 (0.007 ;7)
3 m pp					-0.20 (0.023 ;99)	-0.10 (0.19;85)	-0.42 (0.008 ;33)	-0.36 (0.14;11)
15 m pp							-0.10 (0.24;56)	-0.006 (0.49;20)
sTfR								
Gv 11	0.03 (0.48;191)	0.007 (0.46;171)	0.012 (0.43;111)	0.08 (0.20;108)	0.10 (0.17;90)	0.11 (0.17;77)	-0.12 (0.21;50)	0.32 (0.10;17)
Gv 36			0.08 (0.18;122)	0.02 (0.42;110)	0.24 (0.016 ;78)	0.22 (0.036 ;69)	0.30 (0.046 ;33)	0.93 (< 0.001 ;10)
3 d pp					0.08 (0.28;54)	0.15 (0.15;50)	0.10 (0,32;28)	0.86 (0.007 ;7)
3 m pp					0.08 (0.21;98)	0.31 (0.003 ;84)	-0.03 (0.43;33)	0.66 (0.013 ;11)
15 m pp							-0.07 (0.30;51)	0.50 (0.016 ;19)

Figurtexter

Figur 1. Linjär regression av erhållna analysresultat för bly och kadmium i blod mot referensvärdena. Linjens ekvation för bly var $y=0.999x + 1.7321$. $R^2=1.00$ och för kadmium var $y=0.990x - 0.0132$. $R^2=1.00$. Punkterna för linjen är medelvärdet av flera analysomgångar. För varje punkt anges standardavvikelsen.

Figure 1. Linear regression of obtained results versus reference values for lead and cadmium in blood. The regression line for lead is $y=0.990x - 0.0132$. $R^2=1.00$ and for cadmium is $y=0.990x - 0.0132$. $R^2=1.00$. Each point represent the mean and the standard deviation of several analytical runs.

Figur 2. Linjär regression av erhållna analysresultat för bly i blod mot referensvärden, en regressionslinje för varje laboratorium som deltog i interlaboratoriejämförelsen. D=IMM.

Figure 2. Linear regression of obtained results of lead in blood versus the reference values and the regression line for each participating laboratory. D=IMM.

Figur 3. Linjär regression av erhållna analysresultat för Cd i blod mot referensvärden, en regressionslinje för varje laboratorium som deltog i interlaboratoriejämförelsen. D=IMM.

Figure 3. Linear regression of obtained results of cadmium in blood versus the reference values and the regression line for each participating laboratory. D=IMM.

Figur 4. jämförelse av analysresultat för två olika interna standards, markerade med streckad linje, för kadmium i blod över tiden (totalt 33 analysomgångar).

Figure 4. Longitudinal comparison of two different internal standards (dotted line) for cadmium in blood (totally 33 analytical runs)

Figur 5. Interlaboratoriejämförelse av kadmium i urin (U-Cd) mellan IMM och Institutionen för yrkes- och miljömedicin (YMK), Lund universitet. Linjär regressionsanalys ger linjen $y=0.90x+0.01$. $R^2=1.00$.

Figure 5. Comparison cadmium in urine determined at IMM and Department of Occupational and Environmental Medicine, Lund University Hospital. The regression line is $y=0.90x+0.01$. $R^2=1.00$.

Figur 6. Kadmium i blod och urin (justerat till specifik vikt 1.018) i graviditetsvecka 11 i förhållande till rökstatus.

Figure 6 Cadmium in blood and urine (adjusted to density 1.018) at gestational week 11 relation to smoking status.

Figur 7. Förändringen av kadmium i blod och urin (justerat till specifik vikt 1.018) under (GW 36) och efter graviditet (3 månader och 1 år post partum) i förhållande till resultatet i graviditetsvecka 11 illustrerad med den streckade linjen (parade prov). Icke-rökare.

Figure 7. The longitudinal alteration of cadmium in blood and urine (adjusted to density 1.018) during (GW 36) and after pregnancy (3 months and 1 year post partum) compared to gestational week 11 which is illustrated by a dotted line (paired samples). Non-smokers.

Figur 8. Linjär regression mellan urinkadmium (U-Cd; justerat till specifik vikt 1.108) i början av graviditeten och ålder uppdelat på antal tidigare födda barn (parity). N=102, 73 och 12 för inga, 1 respektive 2-3 barn. Icke-rökare

Figure 8. Linear regression between urinary cadmium (U-Cd; adjusted to density 1.018) in early pregnancy and age at the different number of terminated pregnancies (parity). N=102, 73 and 12 for none, 1 and 2-3 children, respectively. Non-smokers

Figur 9. Förändringen av oorganiskt- (IHg) och metylkvicksilver (MeHg) i blod under (GwW 36) och efter graviditet (3 månader och 1 år post partum) i förhållande till resultatet i graviditetsvecka 11 illustrerad med den streckade linjen (parade prov).

Figure 9. The longitudinal alteration of inorganic (IHg) and methyl mercury (MeHg) in blood during (GW 36) and after pregnancy (3 månader och 1 år post partum) compared to gestational week 11 which is illustrated by a dotted line (paired samples).

Figur 10. Oorganiskt kvicksilver (IHg) i navelsträngsblod i förhållande till antal amalgamfyllningar hos modern (p=0,017).

Figure 10. Inorganic mercury (IHg) in cord blood in relation to the maternal number of dental amalgam fillings (p=0.07).

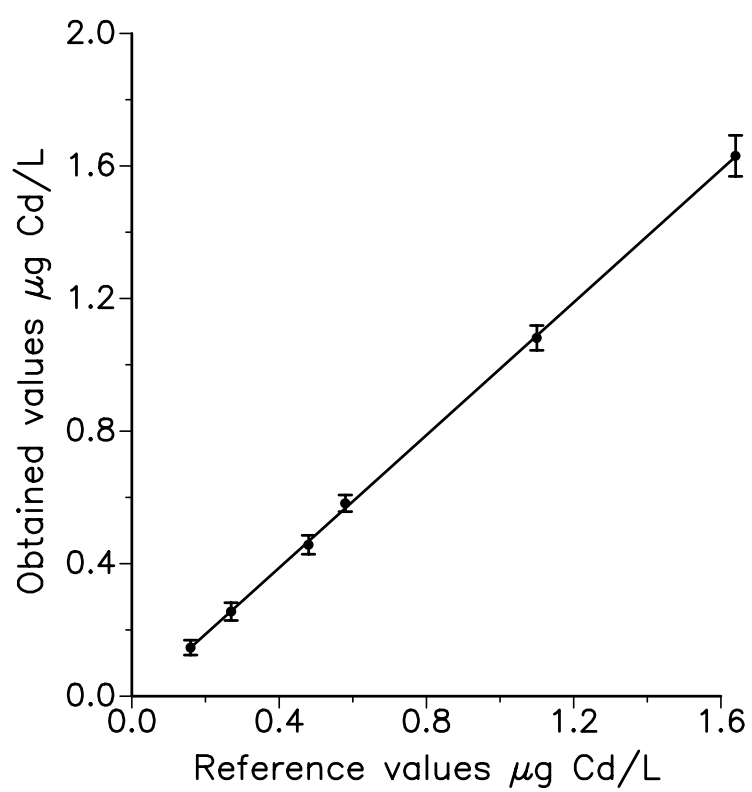
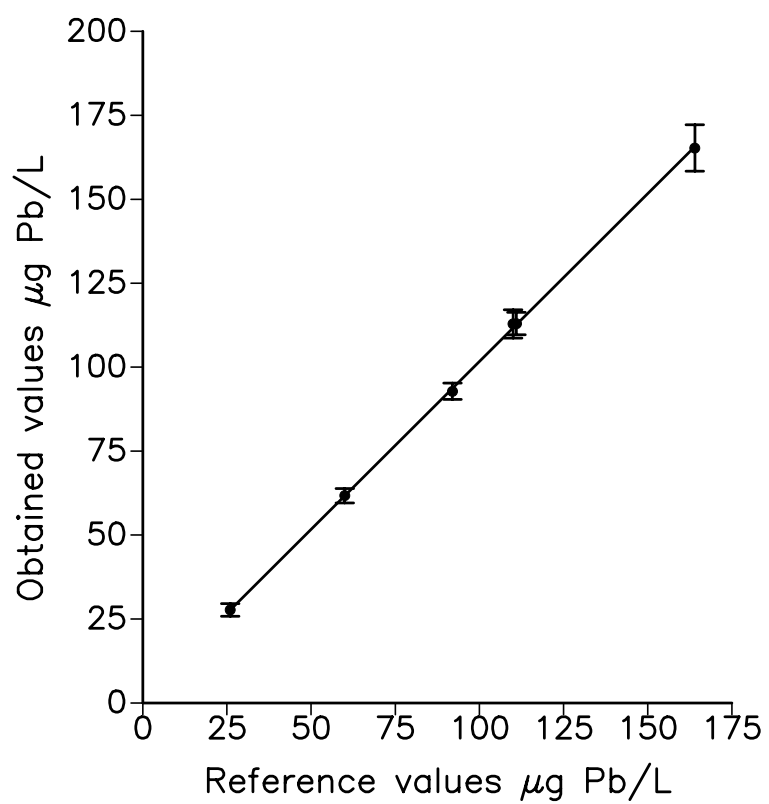
Figur 11. Metylkvicksilver (MeHg) i navelsträngsblod i förhållande till moderns intag av insjöfisk före graviditeten (p=0,032)

Figure 11. Methyl mercury (MeHg) in cord blood in relation to the maternal intake of fresh water fish before pregnancy (p=0,032).

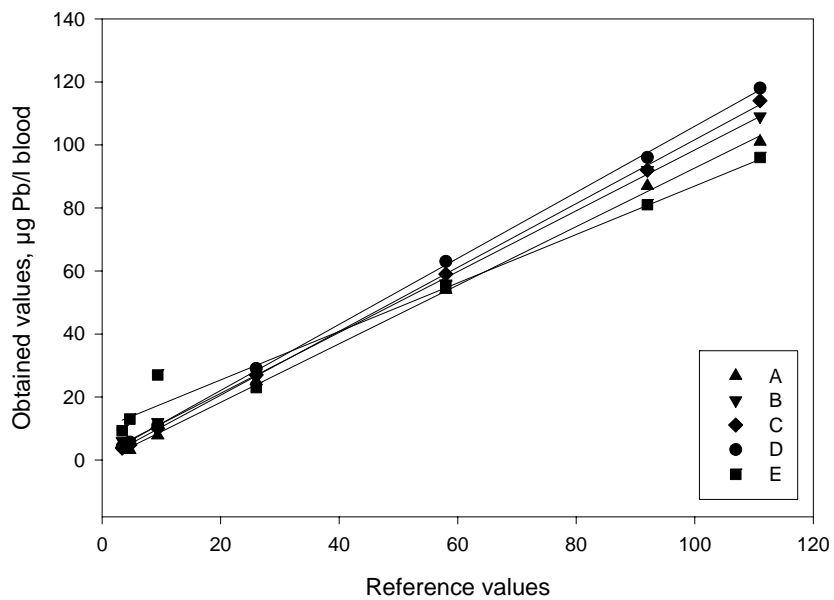
Figur 12. Förändringen av blodbly under (GW 36) och efter graviditet (3 månader och 1 år post partum) i förhållande till resultatet i graviditetsvecka 11 illustrerad med den streckade linjen (parade prov).

Figure 12. The longitudinal alteration of lead in blood during (GW 36) and after pregnancy (3 months and 1 year post partum) compared to gestational week (Gw) 11 which is illustrated by a dotted line (paired samples).

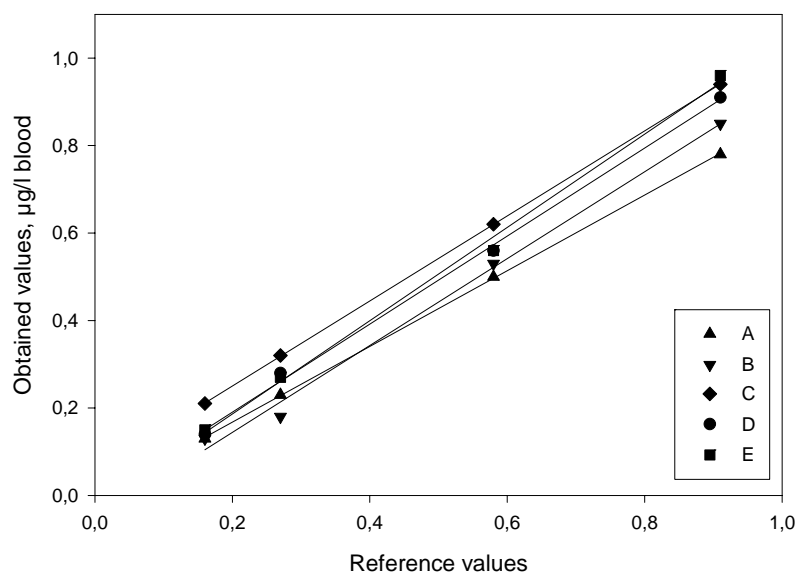
Figur 1



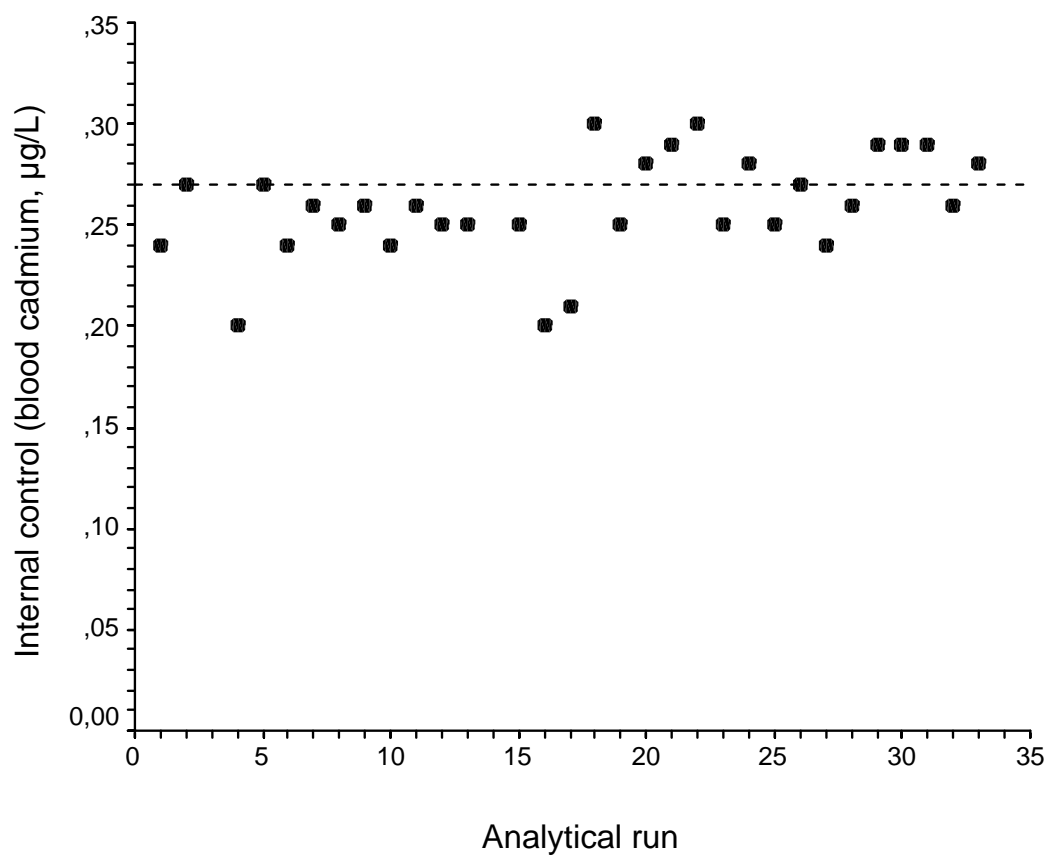
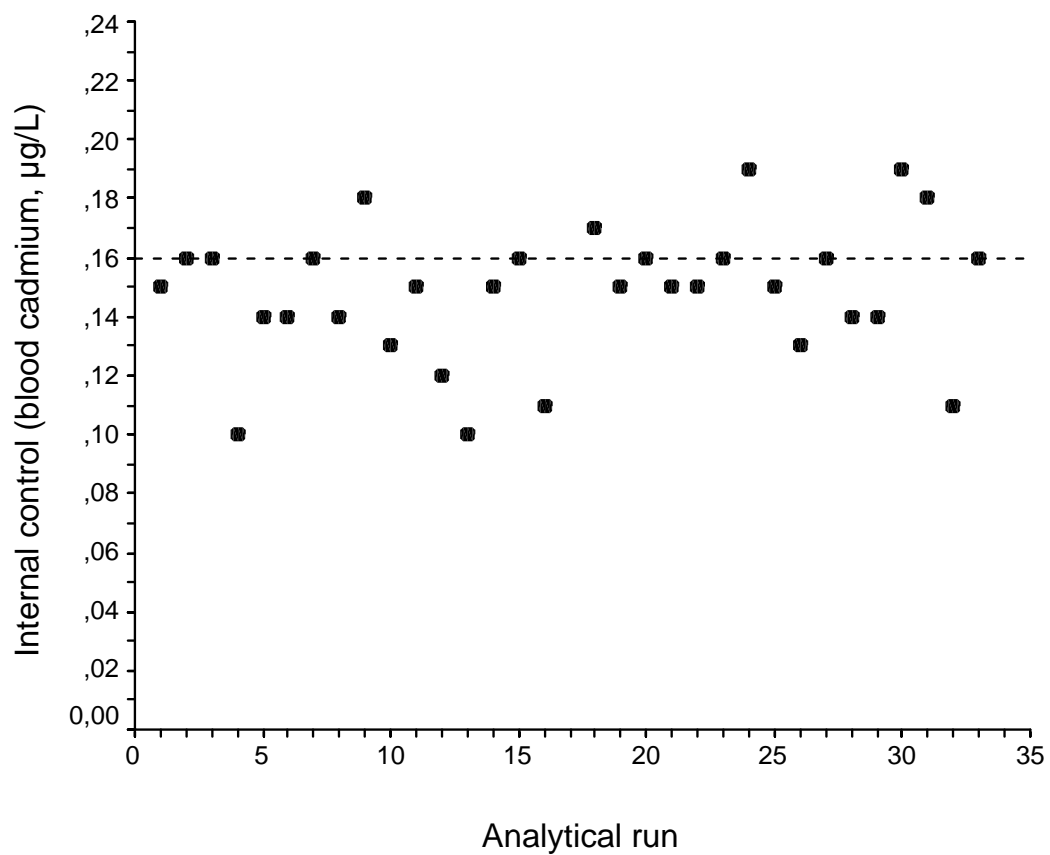
Figur 2



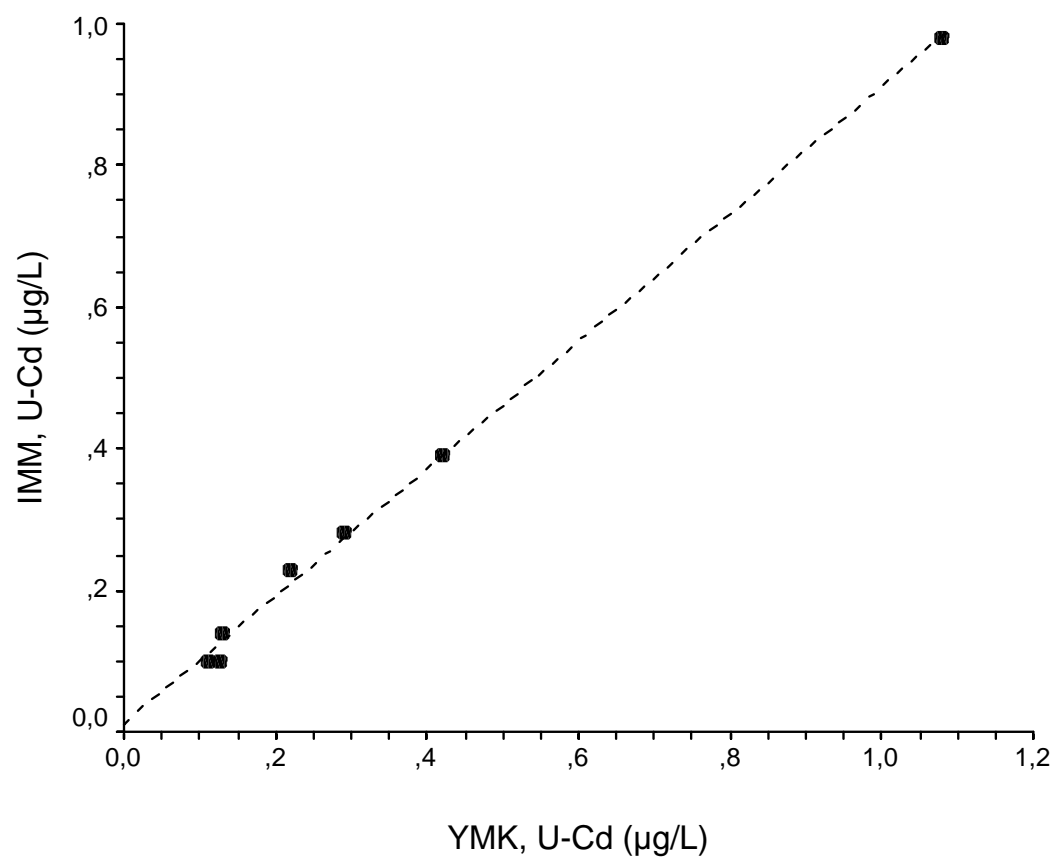
Figur 3



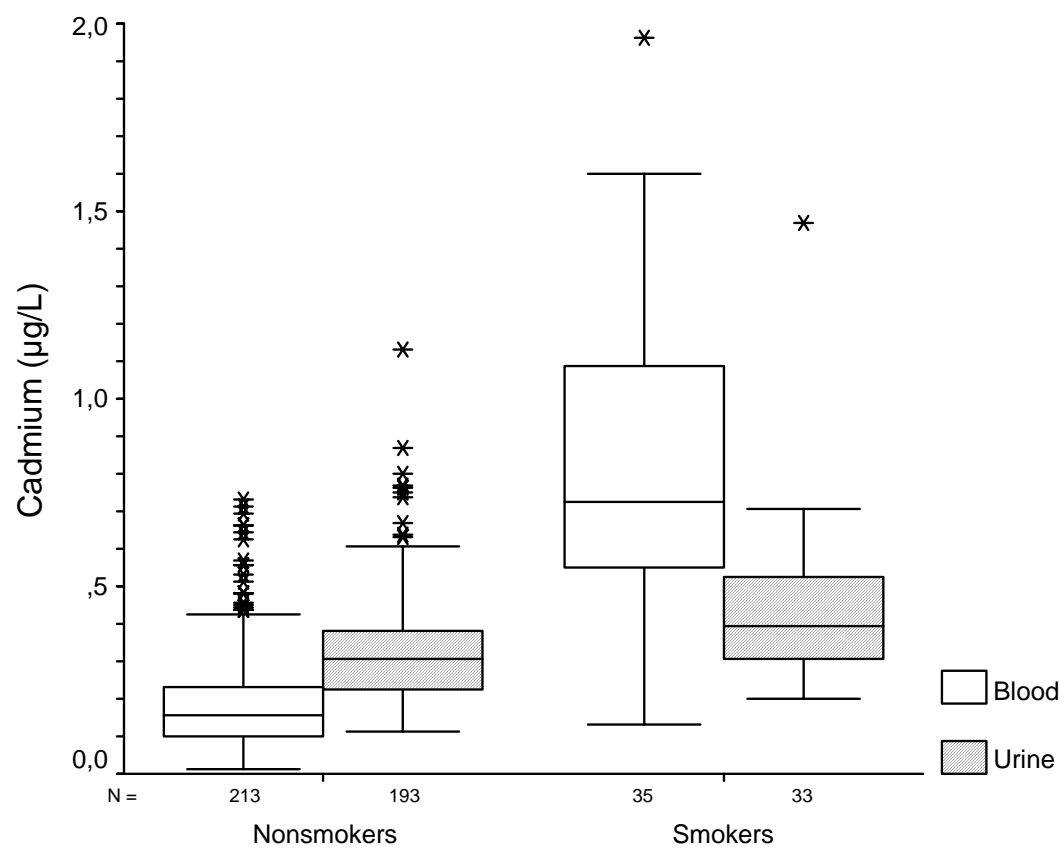
Figur 4



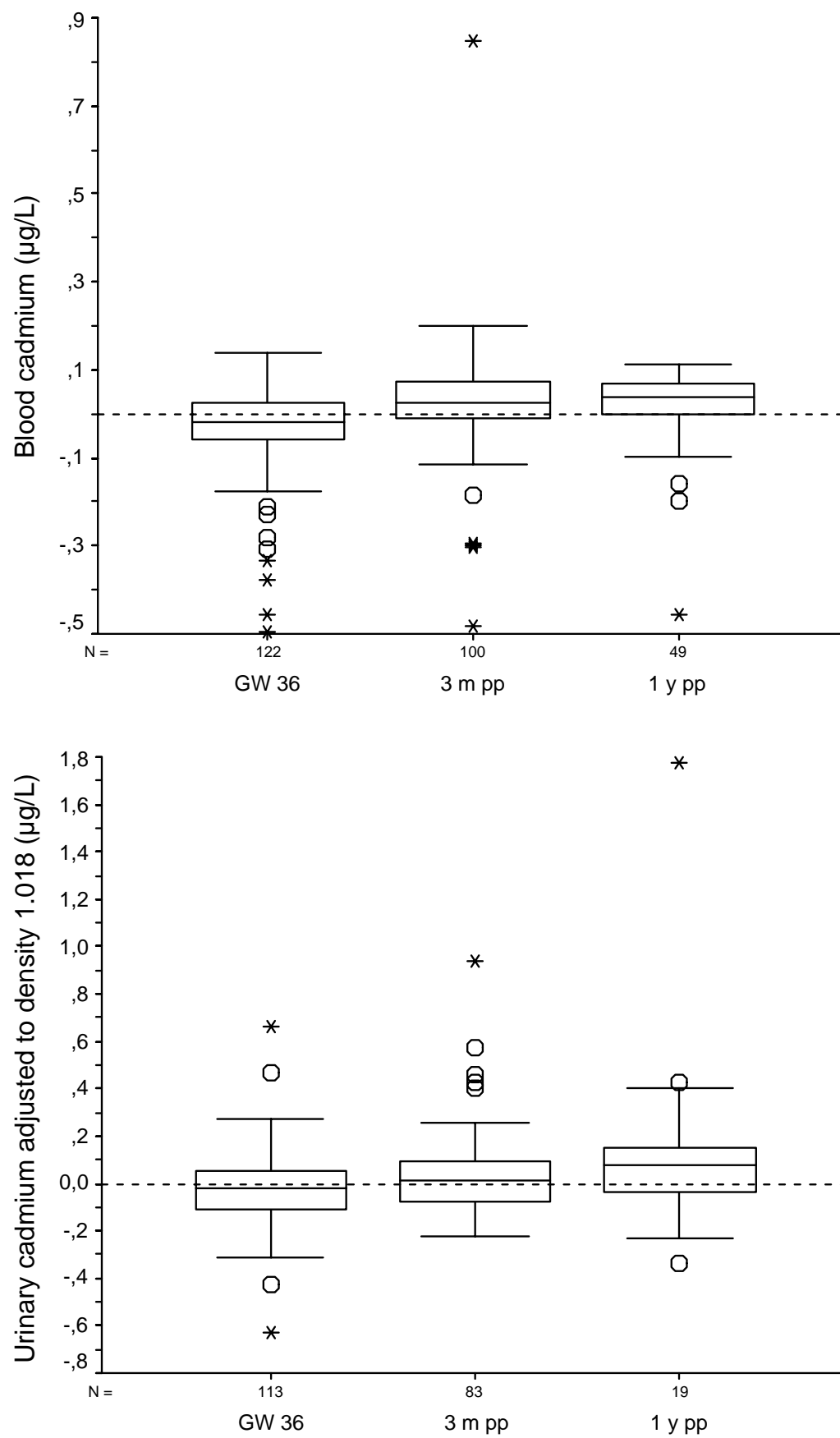
Figur 5



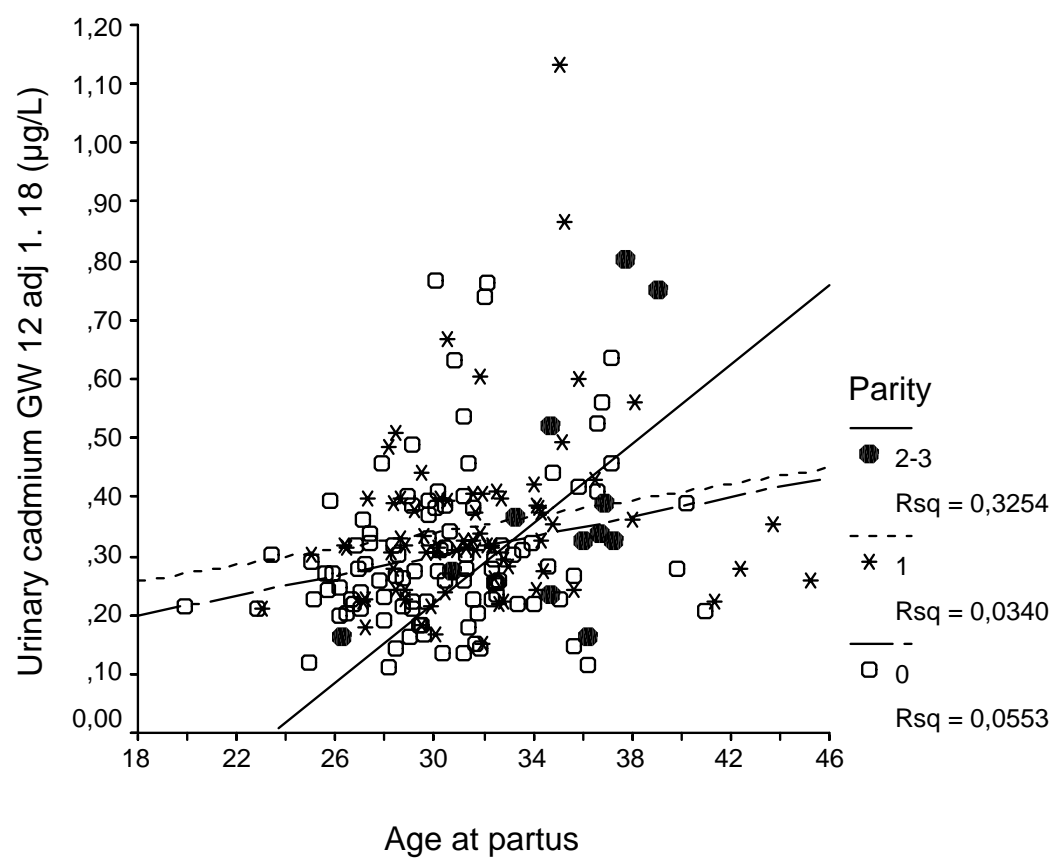
Figur 6



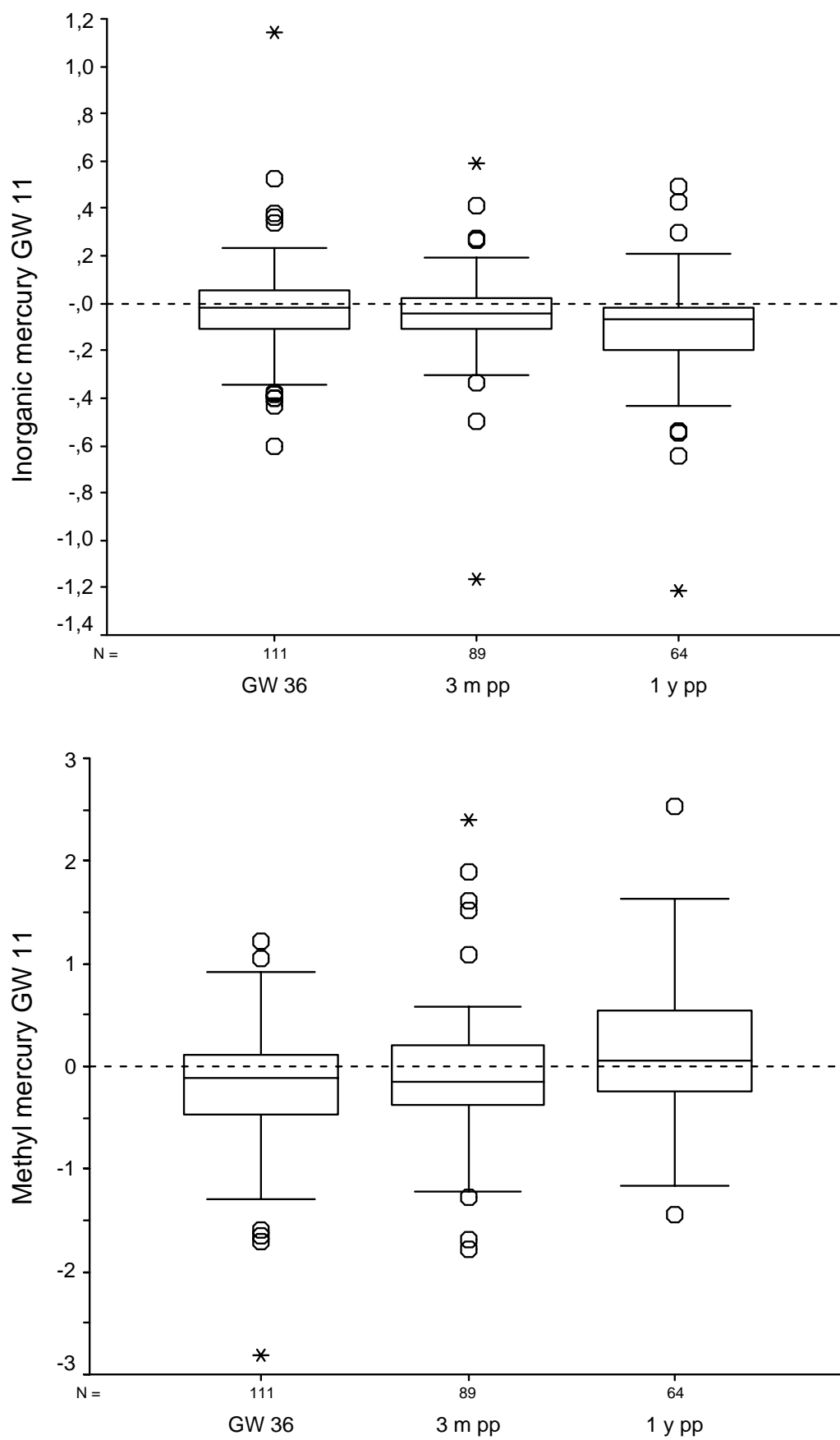
Figur 7



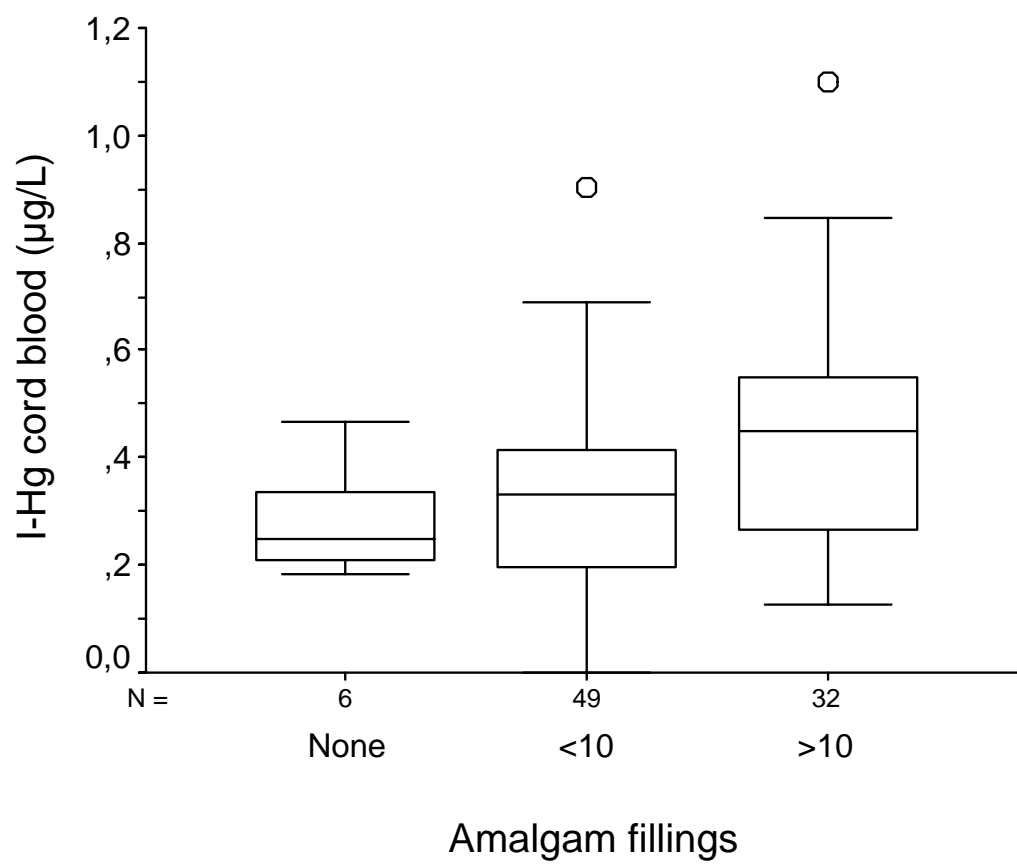
Figur 8



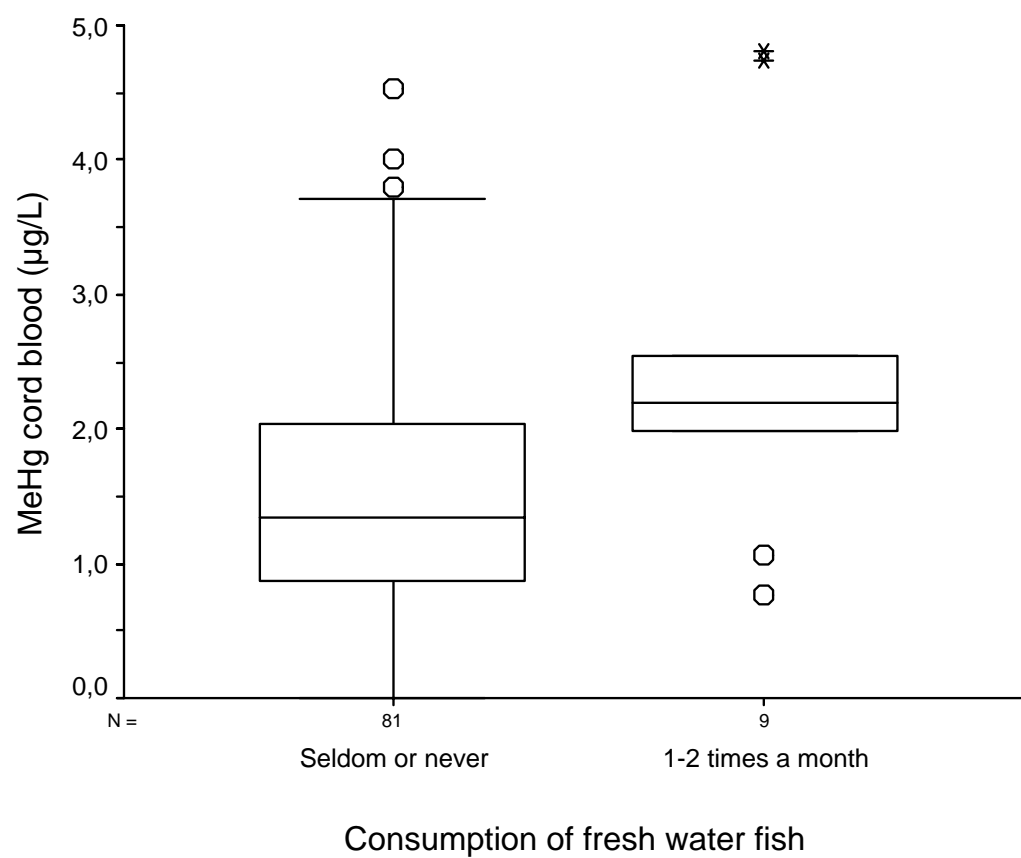
Figur 9



Figur 10



Figur 11



Figur 12

