

Kadmium och kvicksilver i urin hos yngre män och kvinnor samt medelålders män

Sakrapport till Naturvårdsverket

Lars Barregård, professor, överläkare

Gerd Sällsten, docent, 1:e yrkes- och miljöhygieniker

Västra Götalandsregionens Miljömedicinska Centrum
Arbets- och miljömedicin

Sahlgrenska Universitetssjukhuset och
Sahlgrenska akademien, Göteborgs universitet

Göteborg, 29 maj 2006

Innehållsförteckning

Sammanfattning	3
Bakgrund	4
Syfte	4
Material och metoder	5
Urval av försökspersoner	5
Provtagning och analys	5
Dataanalys	6
Resultat	7
Kadmium och kvicksilver i urin	7
Markörer för njurpåverkan	9
Diskussion	12
Urinkadmium hos unga	12
Validitet för låga U-Cd	13
Urinkadmium hos medelålders män	14
Urinkvicksilver	14
Effekten av kadmium- och kvicksilverbelastning på markörer för njurpåverkan	14
Riskbedömning	15
Referenser	16

Sammanfattning

Kadmium och kvicksilver i urin (U-Cd, U-Hg) bestämdes hos 242 personer: 90 unga kvinnor (20-26 år), 70 unga män (20-26 år) samt 82 män i åldern 31-60 år, boende utanför Göteborg. Vidare bestämdes två markörer för tubulär njurpåverkan, enzymet NAG och det lågmolekylära proteinet alfa-1-mikroglobulin (A1M).

Nivåerna av U-Cd och U-Hg var mycket låga hos de yngre männen och kvinnorna, lägre än vad som tidigare rapporterats. Som väntat ökade U-Cd kraftigt med åldern beroende på ackumulering av Cd i njuren. Även U-Hg var som väntat högre hos de äldre männen eftersom de flesta av dessa har amalgamfyllningar. U-Cd var som väntat högre hos rökare och U-Hg ökade med antalet amalgamfyllningar.

NAG i urin ökade med ökande U-Cd, medan någon signifikant effekt av U-Hg inte sågs. Effekten på U-NAG förelåg även vid U-Cd under 0,5 µg/gC. Detta talar för att en stor del av Sveriges befolkning har en kadmiumbelastning i nivå med den som påverkar njurtubuli. Andelen medelålders män med U-Cd >0,5 µg/gC var 25 %, vilket är likvärdigt med vad vi funnit hos medelålders kvinnor.

Bakgrund

Kadmium (Cd) och kvicksilver (Hg) är två toxiska tungmetaller, vilka båda ingår i Naturvårdsverkets program för hälsorelaterad miljöövervakning (HÄMI; Naturvårdsverket 2003).

Kadmium är njurtoxiskt och kan också minska skelettets bentäthet. Cd undersöks regelbundet genom bestämning av Cd i urin (U-Cd) hos kvinnor representativa för svensk allmänbefolkning och detta har gjorts bl.a. i Göteborgstrakten (Barregård 2003, Sällsten 2003). Medelålders (50-59 år) kvinnor undersöks då de utgör en riskgrupp. Ett skäl är att den kumulativa exponeringen och därmed njurbördan ökar med åldern. Ett annat skäl är att kvinnor har ett högre kadmiumupptag än män, då låga järndepåer med ökning av upptaget av Cd via tarmen är vanligare hos kvinnor än hos män (Berglund 1994). Yngre kvinnor (20-29 år) undersöks då en ev. tidstrend snabbare slår igenom i denna åldersgrupp med lägre kumulativ exponering. Förutom U-Cd har inom HÄMI ingått bestämning av några urinmarkörer för njurpåverkan, NAG och alfa-1-mikroglobulin (A1M). Männen Cd-exponering har inte undersökts inom miljöövervakningen.

Metylkvicksilver är neurotoxiskt, fr.a. för fosterhjärnan. Det undersöks inom miljöövervakningen genom bestämning av kvicksilver i hår och blod hos gravida (Barregård 2006). Exponering för oorganiskt Hg speglas bättre av Hg i urin (U-Hg). Även oorganiskt Hg är njurtoxiskt (WHO 2003). Exponeringen i Sverige (från bl.a. dentalt amalgam) har dock ansetts vara ett mindre problem än Cd när det gäller risk för njurpåverkan. U-Hg har inte ingått i HÄMI.

I ett EU-projekt om exponeringen för kvicksilver hos allmänbefolkning boende i närheten av kloralkalifabriker undersöktes år 2002 ett par hundra personer ur allmänbefolkningen (medelålders och yngre män samt yngre kvinnor) i två orter norr om Göteborg, Bohus och Nödinge. Prov togs för bestämning av U-Hg samt NAG och A1M (Barregård 2006, Jarosinska 2006). Detta redan insamlade material var lämpligt för bestämning av U-Cd för att inom HÄMI få data om U-Cd även för män ur allmänbefolkningen. Dessutom ger materialet möjlighet att beskriva U-Hg samt eventuella samband mellan U-Cd, U-Hg och njurmarkörerna.

Syfte

- 1) Att komplettera miljöövervakningens data om U-Cd hos kvinnor med motsvarande data för en grupp män, slumpmässigt vald ur allmänbefolkningen.
- 2) att skatta exponeringen för oorganiskt Hg i svensk allmänbefolkning, särskilt hos personer utan amalgamfyllningar.
- 3) att värdera inverkan av U-Cd och U-Hg på markörer för njurpåverkan när hänsyn tas till båda exponeringsmarkörerna.

Material och metoder

Urval av försökspersoner

Då ett av EMECAP-projektets syften var att studera om boende nära kloralkalifabriker som använder kvicksilverceller får ett mätbart exponeringsbidrag från fabriken, valdes försökspersoner från Bohus (boende inom 750 meter från fabriken), ett samhälle längs Göta älv, cirka 2 mil norr om Göteborg samt från Nödinge (kontrollort, 5 km norr om Bohus). Eftersom halterna av Hg i luft var mycket låga och något exponeringsbidrag från fabriken inte kunde påvisas (se nedan) har den sammanslagna populationen från Bohus och Nödinge använts i denna rapport.

Urvalet av försökspersoner gjordes genom slumpmässiga urval från befolkningsregistret. Dels valdes från Bohus (N=69) och från Nödinge (N=91) sammanlagt 70 män och 90 kvinnor i åldern 18-26 år utan amalgamfyllningar och dels från Bohus (N=45) och Nödinge (N=37) 82 män i åldern 31-60 år utan restriktioner med avseende på amalgamfyllningar. Skälet till urvalet av den första gruppen var att man i EMECAP-studien önskade unga personer utan amalgamfyllningar för att ha maximal möjlighet att kunna påvisa ett litet bidrag från Hg i luft i Bohus. Kviksilverhalterna i Bohus och Nödinge (kontrollorten) visade sig dock vara i stort sett identiska. Skälet till urvalet av den andra gruppen (män i arbetsför ålder) var att man i EMECAP-studien önskade en kontrollgrupp till arbetarna vid kloralkalifabriken, varför åldern anpassades till arbetarnas och merparten hade amalgamfyllningar.

Provtagning och analys

Försökspersonerna samlade första morgonurin i en polyetenflaska fri från kadmium och kvicksilver. Urinen fördes över till metallfria polyetenrör och förvarades i frys (-20°C) till analystillfället. Personerna fyllde i en enkät om bl.a. yrke, rökning, fiskkonsumtion samt ev. läkemedel.

Kadmiumkoncentrationen bestämdes med hjälp av induktivt kopplad masspektrometri (Thermo Electron Element 2, detektionsgräns 0,05 µg/L) vid Statens ArbetSMiljöinstitut (STAMI) i Oslo. En-punktskalibrering utfördes med hjälp av Seronorm STE NO till vilken extra kadmium hade tillsats. Externa kontroller med två olika koncentrationer (Seronorm Human Urin NO36 och Fe1114) kördes mellan vart tionde prov. För den första kontrollen var medelvärdet (SD) för de 40 proverna 0,11 µg/L (0,02) jämfört med det av producenten angivna värdet på 0,11 µg/L. För Seronorm Human Urin Fe1114 var medelvärdet 4,1 (SD=0,32, N=28). Värdet som producenten rekommenderat för kontrollen är 5,1 µg/L när analysen utförts med ETAAS på ett icke angivet laboratorium.

Då oväntat låga värden erhöles för U-Cd jämfört med en tidigare studie (se nedan) gjordes en interlaboratoriejämförelse mellan analyser vid STAMI, Oslo, Yrkes- och miljömedicin i Lund, samt IMM, Stockholm. För 17 individer med låga U-Cd (<0,05 – 0,10 µg/L, median 0,06 mg/L) sändes duplikat (d.v.s. annat rör från samma ursprungliga urinprov) till Lund och Stockholm för analys. Resultaten vid analys i Lund visade ett medianvärde för U-Cd om 0,08 µg/L (<0,03-0,49 µg/L) och i Stockholm 0,08 µg/L

(0,03 – 0,45 µg/L). Resultaten överensstämde således väl vad avser medianhalt och väl (skillnad max 0,06 mg/L) för 14/17 prov. Ett prov visade hög halt i Lund och Stockholm (0,49-0,45 µg/L) men låg halt i Oslo. Som nämnts ovan var det dock inte samma rör utan duplikatrör från samma urinprov. Reanalys i Oslo av det rör som analyserats i Lund visade 0,37 µg/L, således jämförbart med resultat från Lund och Stockholm. Ett rör visade 0,20 respektive 0,18 µg/L i Lund och Stockholm, men 0,06 µg/L i Oslo. Ett rör visade 0,21 µg/L i Stockholm, 0,06 i Lund och 0,10 i Oslo.

Kvicksilver i urin bestämdes med kall atomabsorptionsteknik vid Josef Stefan Institute i Ljubljana (Horvat 1991, Barregård 2006). Detektionsgränsen varierade mellan 0,04 och 0,07 µg/L, beroende på reproducerbarhet av blanker. Precisionen var god med CV på dubbelanalyser 2-5 %. Ett externt referensmaterial (NIST 2976, mussel-homogenat) med relativt hög kvicksilverkoncentration användes i varje körning av urinprover. Certifierat värde för totalkvicksilver var $61,0 \pm 3,5$ ng/g. Medelvärdet vid 25 oberoende bestämningar av NIST 2976 var $63,1 \pm 5,1$ ng/g. Dessutom gjordes en interlaboratoriejämförelse med Yrkes- och miljömedicin i Lund. Femton urinprov med total-Hg 0,04–15 µg/L analyserades i Lund med atomfluorescensdetektion. I Lund analyserade man då samtidigt ett externt referensmaterial med låg Hg-koncentration (Quebec D-04-03, 2 ng/g) med gott resultat. Överensstämmelsen mellan de två laboratorierna var god ($N=15$, $R^2=0,998$, $\text{slope}=0,999$). Vid låga kvicksilverkoncentrationer (< 1 µg/L) var överensstämmelsen något sämre men ändå acceptabel ($R^2=0,65$, $\text{slope}=0,83$).

Halten av kreatinin i urinen bestämdes med den fotometriska Jaffe-metoden (reagens från Roche Diagnostics, detektionsgräns 0,01 mmol/L) på Sahlgrenska Universitetssjukhuset i Göteborg.

N-acetyl-β-D-glukosaminidas (U-NAG) bestämdes med automatiserad fotometrisk metod (reagens och kalibrator från Roche), detektionsgränsen 0,1 units/L (U/L) och α₁-mikroglobulin (U-A1M) med automatiserad nefelometrisk immunokemisk metod (reagens och kalibrator, Beckman Coulter), detektionsgräns 4 mg/L. Båda analyserna utfördes vid Sahlgrenska Universitetssjukhuset och de driftskontroller som samkördes med proverna visade acceptabla resultat. Den specifika vikten mättes med en refraktometer (Ceti, Digit 012).

A1M kan analyseras med ett flertal olika metoder. En analysmetod är den s.k. Mancini-metoden (radiell immunodiffusion) med antikroppar från Dako. Vid tidigare jämförelse mellan Mancinimetoden och metoden som användes i denna studie sågs god överstämmelse, dock gav Beckman Coulters antikroppar 40 % högre värden än vid användning av antikroppar och kalibrator från Dako. För att kunna jämföra data i denna studie med andra har A1M i denna studie dividerats med faktorn 1,4.

Dataanalys

För U-Cd och U-Hg sattes ej detekterbara värden till detektionsgränsen genom $\sqrt{2}$ (Hornung 1990). Alla U-NAG var detekterbara. För A1M har hänsyn tagits till att vissa värden ej var detekterbara, se nedan.

Vid användning av kreatininkorrigerade data exkluderades urinprover med extremt hög eller låg kreatininhalt ($< 0,3$ g/L eller > 3 g/L), liksom urinprover med extremt hög eller låg specifik vikt ($> 1,030$ eller $< 1,010$), då kreatininutsöndring och metallutsöndring avviker kraftigt vid extrema urinföden (Lauwerys 1993). För koncentrationer uttryckta med hänsyn till specifik vikt har 1,024 använts som standardiserad specifik vikt.

I en studie av Järup (2000) har 95-percentil för U-A1M bland svenska kvinnor och män angetts till 5,3 respektive 7,0 mg/g krea. Dessa värden användes även här som gräns för ”förhöjt” U-A1M. Då detektionsgränsen är 4,0 mg/L (korrigerat med faktorn 1,4 till 2,9 mg/L) blir urinprov med icke detekterbara A1M ej möjliga att analysera med avseende på gränsvärdet då U-kreatinin är lägre än 0,54 g/L (2,9 dividerat med 5,3) för kvinnor och 0,41 g/L (2,9 dividerat med 7,0) för män.

Deskriptiv statistik har använts för att sammanfatta data. Wilcoxons rangsummetest användes för att studera skillnader mellan grupper. För att beskriva samband mellan olika variabler användes Spearmans korrelationskoefficient (r_s). Vid värdering av hur olika faktorer påverkade U-Cd, U-Hg och U-NAG användes multipel linjär regression och för analys av faktorer associerade med förhöjt A1M logistisk regression. Log-transformering av U-Cd och U-Hg användes vid regressioner. Analyser gjordes med SAS, version 9.1.

Resultat

Kadmium och kvicksilver i urin

Kadmium- och kvicksilvernivåer i urin redovisas i tabell 1. Fördelningen var skev, närmast log-normal. Kadmiumnivåerna var mycket låga hos män och kvinnor i 20-årsåldern och cirka hälften låg under detektionsgränsen (0,05 μ g/L). U-Cd ökade snabbt med åldern och var 7 ggr högre hos den grupp män som var drygt 20 år äldre. De yngre kvinnorna hade något högre U-Cd än männen, vilket delvis kan förklaras av att fler var rökare (tabell 1). Bland icke-rökare var skillnaden mellan yngre män och kvinnor liten och statistiskt signifikant för U-Cd uttryckt i μ g/g kreatinin (μ g/gC) men inte för U-Cd korrigerad för specifik vikt. Rökare hade som väntat högre U-Cd än icke-rökare, fr.a. hos medelålders män, 0,16 μ g/gC hos icke rökare och 0,47 μ g/gC hos rökare ($P=0,002$), men även hos yngre kvinnor (0,04 respektive 0,06 μ g/gC; $P=0,03$).

U-Hg var som väntat lågt hos de yngre männen och kvinnorna utan amalgamfyllningar. I totalmaterialet ($N=242$) var U-Hg under detektionsgränsen hos 12 %. Unga kvinnor hade något högre U-Hg uttryckt i μ g/g kreatinin (U-HgC) än unga män ($p=0,002$). I en modell med logU-HgC som funktion av kön, ålder och fisk-konsumtion fanns hos (amalgamfria) unga män och kvinnor trots ett snävt åldersintervall ett visst positivt samband mellan logU-HgC och ålder ($P=0,04$) och även en tendens till ökat logU-HgC med ökande fisk-konsumtion ($P=0,07$). Hos de äldre männen hade 85 % amalgamfyllningar och antalet sådana var den dominerande faktorn för U-HgC.

Tabell 1. Ålder, aktuella rökvanor samt urinkadmium och urinkvicksilver hos yngre kvinnor, yngre män och män i åldern 31-60 år (nedan kallade ”medelålders män”). U-Cd (sp.v. 1,024) innebär att U-Cd standardiserats till en specifik vikt av 1,024. Individier med specifik vikt < 1,010 eller > 1,030 har uteslutits liksom de med U-kreatinin < 0,3 g/L eller > 3 g/L.

Grupp	Ålder	Röker	U-Cd µg/L Median (range)	U-Cd µg/g kreatinin Median (range)	U-Cd (sp.v. 1,024) µg/L Median (range)	U-Cd< det- gräns Andel (%)	U-Hg µg/gC Median (range)
Yngre kvinnor N=90	21 (18-26)	34	0,060 (0,035-0,48) N=90	0,044 (0,012-0,48) N=81	0,065 (0,028-0,65) N=81	47	0,19 (0,01-1,12) N=81
Yngre män N=70	21 (18-26)	16	0,035 (0,035-0,69) N=70	0,029 (0,014-0,30) N=55	0,055 (0,028-0,83) N=55	64	0,11 (0,01-0,71) N=55
Medelålders män N=82	44 (31-60)	28	0,34 (0,035-4,3) N=82	0,20 (0,026-2,4) N=68	0,39 (0,039-4,2) N=68	7	0,55 (0,01-9,6) N=68

Markörer för njurpåverkan

U-NAG och U-A1M visade liknande nivåer hos unga kvinnor och unga män, medan utsöndringen som väntat ökade med ålder, se tabell 2. För NAG är övre normalgränser inte laboratorieoberoende. Andelen förhöjda A1M ökade som förväntat med åldern.

Tabell 2. Ålder, urinkadmium och urinkvicksilver hos yngre kvinnor, yngre män och män i åldern 31-60 år (nedan kallade ”medelålders män”). U-Cd (sp.v. 1,024) innebär att U-Cd standardiserats till en specifik vikt av 1,024. För range se tabell 1. Individer med specifik vikt < 1,010 eller > 1,030 har uteslutits liksom de med U-kreatinin < 0,3 g/L eller > 3 g/L. I tabellen visas utsöndring av enzymet NAG samt det lågmolekylära proteinet alfa-1-mikroglobulin (A1M), båda korrigerade för kreatininkoncentration. För A1M visas även andel under detektionsgräns samt andel över de referensvärden som föreslagits av Järup (2000; 5,3 mg/gC för kvinnor och 7,0 mg/gC för män). När det gäller U-NAG och U-A1M uteslöts 3 personer som uppgivit diabetes och en person som uppgivit njursjukdom. Med 95 % avses 95-percentilen.

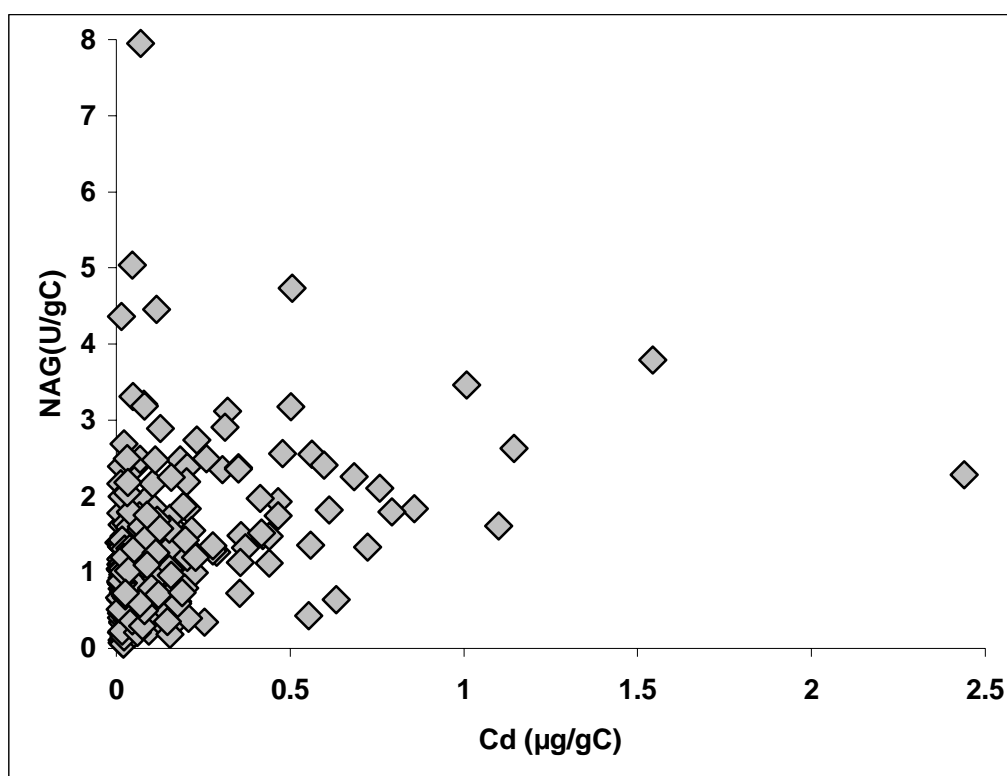
Grupp	Ålder Median	U-Cd µg/gC Median	U-Cd korr f. sp.v µg/L Median	U-Hg µg/gC Median	U-NAG U/gC Median (range)	U-A1M mg/gC Median (range)	U-A1M Andel< Detgr. (%)	U-A1M Andel> Ref- värden (%)
Yngre kvinnor N=90	21	0,044 N=81	0,065 N=81	0,19 N=81	1,2 (0,2-7,9) N=80 95% = 2,5	<DL (<DL-22) N=80 95% 4,6	66	2,5
Yngre män N=70	21	0,029 N=55	0,055 N=55	0,11 N=55	1,0 (0,06-5,0) N=55 95% = 2,4	<DL (<DL-17) N=55 95% 5,8	51	1,8
Medelålders män N=82	44	0,20 N=66	0,39 N=66	0,55 N=66	1,5 (0,2-4,7) N=65 95% = 3,5	2,4 (<DL-10) N=65 95% = 7,3	34	7,8

En första ansats till beskrivning av eventuella samband mellan å ena sidan U-Cd eller U-Hg och å andra sidan njurmarkörerna U-NAG och U-A1M gjordes genom stratifiering efter U-Cd respektive U-Hg, se tabell 3 och 4. Det framgår att det finns en tendens till ökad nivå av U-NAG och U-A1M med U-Cd och möjligen också med U-Hg. Det finns dock en tydlig samvariation med ålder och även en viss samvariation mellan U-Cd och U-Hg.

Vid analys av faktorer som påverkar U-NAG finns en signifikant ökning av U-NAG uttryckt i units/g kreatinin (U/gC) med ökande U-Cd (i µg/gC). När ålder tas med i

modellen försvagas effekten av U-Cd något men båda faktorerna är fortfarande statistiskt signifikanta. U-NAG ökar med 0,12 U/gC per tio års ökning av åldern ($P=0,04$) och med 0,85 U/gC per $\mu\text{g/gC}$ ökning av U-Cd; $P=0,002$). Effekten av kön är inte statistiskt signifikant och estimatet och signifikansen för U-Cd förblir oförändrad om kön tas med i modellen. Estimatet skall dock tolkas försiktigt då de är baserade på otransformerade data, se nedan.

En plot av U-NAG mot U-Cd visar att variansen ökar starkt med U-NAG och U-Cd (figur 1). Därför är enkel och multipel linjär regression på otransformerade data en tveksam statistisk metod. En upprepning av analysen efter logtransformering av U-NAG visar fortfarande en starkt signifikant effekt av U-Cd och en inte lika tydlig effekt av ålder. Estimatet blir dock annorlunda med en multiplikativ modell. Effekten av U-Cd kvarstår även vid logtransformering av U-Cd. Någon signifikant effekt av U-Hg eller logU-Hg sågs inte.



Figur 1. NAG i urin som funktion av urinkadmium hos 242 personer: 90 unga kvinnor (20-26 år), 70 unga män (20-26 år) samt 82 män i åldern 31-60 år, boende utanför Göteborg.

För att studera om personer med högst U-Cd var avgörande för sambandet uteslöts alla med $\text{U-Cd} > 0,5 \mu\text{g/gC}$, men sambandet mellan U-NAG och U-Cd var fortfarande statistiskt signifikant, även då ålder togs med i modellen.

En separat analys av endast unga män och kvinnor visade fortfarande ett statistiskt signifikant samband mellan U-Cd och logU-NAG. Vid en uppdelning efter rökvanor var

effekten av U-Cd starkare hos icke-rökarna och statistiskt signifikant endast hos denna grupp.

Vid uppdelning på kön sågs sambandet mellan U-Cd och logU-NAG hos de unga icke-rökande männen, men inte hos de unga icke-rökande kvinnorna och inte hos rökarna. Sambandet fanns också hos gruppen icke-rökande medelålders män.

För U-A1M blir modeller av motsvarande typ som för U-NAG ineffektiva eftersom hälften av individerna hade U-A1M under detektionsgränsen. Det fanns en effekt av ålder men inte av U-Cd eller U-Hg. Vid separat analys av män 31-60 år (N=65) sågs inget samband mellan U-A1M och ålder, U-Cd eller U-Hg.

Tabell 3. U-HgC, U-NAG och U-A1M stratifierat för kön och U-Cd ($\mu\text{g/gC}$). Samtliga kvinnor utom en har U-Cd $< 0,3 \mu\text{g/gC}$.

U-Cd $\mu\text{g/gC}$	Ålder Median	U-Hg $\mu\text{g/gC}$ Median	U-NAG U/gC Median	U-A1M mg/gC Median	U-A1M Andel > Ref-värden
Kvinnor <0,3 N=79	21	0,17	1,2	<Detgr.	3
Män <0,3 N=93	23	0,21	1,0	1,3	6
Män 0,3 – 0,5 N=11	41	1,3	1,5	3,2	0
Män >0,5 N=16	52	0,46	2,2	2,6	0

Vid analys med logistisk regression av odds för att ha A1M över cut-off-gränserna sågs en tendens till ökad risk med ålder men inte med U-Cd eller U-Hg, tabell 4.

Tabell 4. U-Cd, U-NAG och U-A1M stratifierat för U-Hg ($\mu\text{g/gC}$).

U-Hg $\mu\text{g/gC}$	Ålder Median	U-Cd $\mu\text{g/gC}$ Median	U-NAG U/gC Median	U-A1M mg/gC Median	U-A1M Andel > Ref-värden
<0,3 N=121	21	0,04	1,2	<Detgr.	2
0,3 – 1 N=61	33	0,08	1,2	2,1	7
>1 N=18	47	0,30	1,7	3,4	6

Diskussion

Urinkadmium hos unga

U-Cd var i denna studie mycket lågt hos de unga männen och kvinnorna. Kvinnorna hade något högre U-Cd, dels beroende på att fler var rökare och möjligen var nivån något högre även hos icke-rökare. Medianvärdet för U-Cd hos unga kvinnor var visserligen lågt även i en tidigare studie av unga kvinnor utanför Göteborg, median 0,14 $\mu\text{g/gC}$ (Sällsten 2003), men ändå klart högre än vad vi finner nu. Provinsamlingen i den tidigare studien gjordes år 2003 och i den studie som presenteras här gjordes den år 2002. Kvinnorna i den tidigare studien var något äldre (median 24 år), men en förnyad separat analys stratifierad för ålder i materialet från den tidigare studien visar att medianhalten för U-Cd hos kvinnor 20-26 år då var 0,13 $\mu\text{g/g}$, medan den nu är 0,04 $\mu\text{g/gC}$ i denna åldersgrupp. En motsvarande analys hos rökare 20-26 år visar U-Cd 0,15 $\mu\text{g/gC}$ i den tidigare studien och 0,07 $\mu\text{g/gC}$ nu.

Det saknas aktuella data om U-Cd hos unga svenska män, vilket var ett av skälen till denna studie. Det finns dock en studie av Elinder (1978) där det geometriska medelvärdet för icke-rökande män i åldersgrupperna 17 till 19 och 20 till 29 år boende i Stockholm var 0,13 $\mu\text{g/gC}$. I denna studie var medianen för icke-rökande män under 0,05 $\mu\text{g/gC}$. Det går inte att avgöra om skillnaden beror på olika analysmetoder eller om kadmiumbelastningen hos unga män har minskat kraftigt sedan 1970-talet.

Validitet för låga U-Cd

Att kadmiumbelastningen skulle skilja så mycket mellan unga kvinnor från två närbelägna områden och rekryterade ungefär samtidigt är inte rimligt. Kadmiumanalyserna i den här studien utfördes vid STAMI i Oslo och i den tidigare studien vid Yrkes- och miljömedicin i Lund. Båda laboratorierna har mycket stor erfarenhet av tungmetallanalyser inklusive kadmium i urin. I båda fallen gjordes analyserna med ICP-MS. I denna studie (Oslo) har kadmiumhalterna i proverna korrigerats för interferens från molybdenoxid. Dessutom inkluderades i denna studie externa referensprover med lågt U-Cd (0,11 µg/L) som kvalitetskontroll och resultatet för dessa visade god överensstämmelse med förväntat resultat. Detektionsgränsen var i denna studie 0,05 µg/L. I den tidigare studien (Lund) var detektionsgränsen 0,02 µg/L och även här visade analys av externt referensmaterial god överensstämmelse med förväntat resultat, men koncentrationen i de använda referensmaterialen var högre (som lägst 0,79 µg/L).

För att närmare undersöka om skillnaden i resultat kan bero på skillnader mellan laboratorierna gjordes dels en närmare studie av inverkan av molybdenhalt i urinproverna (U-Mo) och dels en enkel interlaboratoriejämförelse, se ovan under metod. Vid YMK i Lund har man tidigare uppskattat att interferensen från molybdenoxid skulle kunna innebära en överskattning av U-Cd med i genomsnitt cirka 0,03 µg/L. För urinproven från den tidigare studien (Sällsten 2003) gjordes i efterhand vid laboratoriet i Lund en korrigering för uppskattad bildning av molybdenoxid. Resultaten talar för att tidigare resultat kan ha varit överskattade med cirka 10 %, således endast en liten skillnad. Det bör dock noteras att U-Mo inte är den enda faktorn som avgör vilken interferens man kan få från molybdenoxid.

Som beskrivits i metodavsnittet visade interlaboratoriejämförelsen generellt en relativt god överensstämmelse mellan tre olika laboratorier. I några fall erhöles ganska stora skillnader mellan analysvar på duplikat vid samma laboratorium (olika rör från samma ursprungliga urinprov). Det går inte att avgöra om halten faktiskt var olika i duplikaten från början eller om de kontaminerats någon gång under kedjan från provlämning till analys.

Vår tolkning av laboratoriejämförelsen och övriga resultat är att U-Cd < 0,15 µg/L är svåra att kvantifiera.

- Resultaten för U-Cd i denna studie är sannolikt korrekta, men det finns en viss osäkerhet i området under 0,15 µg/L. För att resultaten är korrekta talar a) goda resultat vid analys av externt referensmaterial med lågt U-Cd, b) relativt god överensstämmelse mellan olika laboratorier 2005 samt 3) låg detektionsgräns och korrektion för U-Mo.
- Resultaten för U-Cd som rapporterades i vår tidigare studie (Sällsten 2003) var sannolikt något överskattade på grund av interferens från molybdenoxid och möjligen även av andra okända orsaker.

Det kan tilläggas att eventuella skillnader inom intervallet < 0,15 µg/L sannolikt inte är toxikologiskt relevanta.

Urinkadmium hos medelålders män

Kadmiumhalterna för medelålders män överensstämmer väl med resultaten i tidigare studier i Sverige och Norge (Elinder 1978, Ellingsen 1997 och Olsson 2002). Högre kadmiumhalter i urin är generellt lättare att bestämma och inverkan från interferens av molybdenoxid är mindre problematisk vid högre nivåer. Att rökning spelar stor roll för kroppsburden av Cd är väl känt och högre U-Cd hos rökarna var förväntat.

Urinkvicksilver

Urinkvicksilverhalterna i Sverige har minskat under de senaste decennierna, i huvudsak beroende på minskad andel som har dentalt amalgam och ett minskat antal amalgamfyllningar hos amalgambärande. Ett urvalskriterium för yngre män och kvinnor i denna studie var att de var amalgamfria, vilket innebär att de nivåer av U-Hg som vi presenterat är något lägre än vad som är fallet hos slumpvist valda personer i denna ålder. Skillnaden är dock liten eftersom mindre än 30 % i denna åldersgrupp hade amalgamfyllningar. Gruppen ger å andra sidan en god bild av den del av utsöndringen av oorganiskt Hg som inte beror på dentalt amalgam. En stor del av utsöndrat Hg torde utgöras av demetylerat metylkvicksilver (Jonsson 2005), där källan i huvudsak är fiskintag.

U-Hg hos medelålders män är betydligt lägre än motsvarande nivå för 20 år sedan hos män i denna åldersgrupp (Åkesson 1991, Barregård 1997). Detta beror på ett minskat antal amalgamfyllningar även hos denna åldersgrupp.

Effekten av kadmium- och kvicksilverbelastning på markörer för njurpåverkan

Medianvärdet för U-NAG hos yngre kvinnor var nästan identiskt med vad vi fann i en tidigare studie (Sällsten 2003). Det är anmärkningsvärt att en effekt ses av U-Cd på U-NAG även vid U-Cd under 0,5 µg/gC. Detsamma sågs i vår tidigare studie hos medelålders kvinnor (Barregård 2003). Som tidigare påpekats innebär det att en betydande andel av Sveriges befolkning har en kadmiumbörda, uttryckt som U-Cd, som påverkar njurtubuli. En påverkan på utsöndringen av NAG har tidigare påvisats av Järup (1995) vid U-Cd över 0,5 µg/gC och av Åkesson (2005) vid U-Cd över 0,5 µg/L (medelvärde 0,8 µgC). I den senare studien finns också indikationer på en påverkan på glomerulär funktion vid U-Cd > 0,75 µg/L (medelvärde 1 µg/gC).

Det är intressant att effekten på U-NAG sågs framför allt hos icke-rökare. Samma observation gjordes hos medelålders kvinnor (Barregård 2003). Detta antyder att Cd från kosten är mera toxiskt för njuren än inhalerat Cd, något som inte är biologiskt orimligt.

Någon effekt på A1M kunde inte påvisas. Det kan bero på att en stor del av urinproverna hade A1M under detektionsgränsen för den metod vi använt. Vi planerar reanalys med en känsligare metod.

Det är väl känt att yrkesmässig kvicksilverexponering påverkar tubulär njurfunktion och effekter har noterats vid U-Hg ner till cirka 10 (Ellingsen 2000) eller 5 µg/gC (Wastensson 2002). Någon studie har rapporterat sådana effekter även hos amalgambärande allmänbefolkning (Eti 1995), men den studien har vissa brister. I det här materialet sågs ingen signifikant effekt av U-Hg på utsöndringen av NAG eller A1M.

Riskbedömning

I tidigare svenska studier har en ökning av U-NAG visats vid U-Cd > 0,5 µg/gC (Järup 1995), en ökning av U-A1M vid U-Cd > 0,3 µg/gC (Järup 2000) och en minskad benthäthet vid U-Cd > 0,5 µg/gC (Alfvén 2000). Med hänsyn tagen till ålder rapporterade Järup och medarbetare (2000) att en 10 %-ig ökning av över bakgrundsprevalensen (5 %) av U-A1M förelåg vid U-Cd 1 µg/gC. Dos-respons-sambanden vid dessa nivåer är inte oomtvistade och studier från andra länder ger ibland andra resultat (Järup 1998).

Endast en av de yngre kvinnorna och en av de yngre männen hade U-Cd > 0,3 µg/gC (individer med mycket utspädd eller koncentrerad urin uteslutna, se ovan). Bland medelålders män (N=68) var motsvarande andel 40 % och 25 % hade U-Cd > 0,5 µg/gC. Detta är samma andel som vi såg hos kvinnor 50-59 år i Västsverige (Barregård 2003). Däremot var medianvärdet högre hos dessa kvinnor (vilka således också var cirka 10 år äldre än männen i den här studien), 0,37 µg/gC mot 0,20 µg/gC bland männen.

Andelen med högt U-Cd hos medelålders män tycks således vara lika stor som hos medelålders kvinnor, trots lägre medianvärden hos männen. Detta avspeglar sannolikt att U-Cd hos icke-rökare tenderar att vara högre hos kvinnor medan nivå hos rökare är likvärdig. Bland medelålders och äldre män är en något större andel någonsin-rökare jämfört med kvinnorna. Om andelen med U-Cd över den gräns där diskreta effekter noterats på njurarna (> 0,5 µg/gC) är ungefär lika stor bland män och kvinnor betyder det över en miljon individer av vardera könet (Barregård 2003).

De svenska resultaten motiverar en strävan att reducera kadmiumbelastningen till nivåer < 0,5 µg/g och en kontinuerlig uppföljning av andelen av befolkningen med högre U-Cd. Fyndet av ett samband mellan U-Cd och U-NAG inte bara hos de äldre kvinnorna från Västsverige (Barregård 2003) utan enligt denna studie även hos medelålders män ger ytterligare stöd för den bedömningen.

Referenser

Alfven T, Elinder CG, Carlsson MD, Grubb A, Hellstrom L, Persson B, Pettersson C, Spang G, Schutz A, Jarup L. Low-level cadmium exposure and osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2000;15:1579-86.

Barregard L, Enestrom S, Ljunghusen O, Wieslander J, Hultman P. A study of autoantibodies and circulating immune complexes in mercury-exposed chloralkali workers. *Int Arch Occup Environ Health* 1997;70:101-106.

Barregard L, Horvat M, Mazzolai B, Sällsten G, Gibicar D, Fajon V, diBona S, Munthe J, Wängberg I, Haeger Eugensson M. Urinary mercury in people living near point sources of mercury emissions. *Sci Total Environ* 2006 (in press).

Barregård L. Utvärdering av Hälsorelaterad miljöövervakning av exponering för metaller (kviksilver) hos gravida. Rapport till Naturvårdsverket, Arbets- och miljömedicin, Sahlgrenska Universitetssjukhuset och Sahlgrenska Akademin, Göteborgs Universitet, 2006.

Barregård L, Sällsten G, Nyström L, Lundh T. Kadmiumexponering och markörer för njurpåverkan hos medelålders kvinnor i Västsverige. Rapport till Naturvårdsverket, hälsorelaterad miljöövervakning. Göteborg 2003.

Berglund M, Akesson A, Nermell B, et al. Intestinal absorption of dietary cadmium in women is dependent on body iron stores and fiber intake. *Environ Health Perspect* 1994;102:1058-66.

Elinder CG, Kjellström T, Linnman L, Pershagen G. Urinary excretion of cadmium and zinc among persons from Sweden. *Environ Res.* 1978;15:473-484

Ellingsen DG, Efskind J, Berg KJ, Gaarder PI, Thomassen Y. Renal and immunologic markers for chloralkali workers with low exposure to mercury vapour. *Scand J Work Environ Health* 2000;26:427-35.

Ellingsen DG, Thomassen Y, Aaseth J, Alexander J. Cadmium and selenium in blood and urine related to smoking habits and previous exposure to mercury vapour. *J Appl Toxicol.* 1997;17:337-343

Eti S, Weisman R, Hoffman R, Reidenberg MM. Slight renal effect of mercury from amalgam fillings. *Pharmacol Toxicol.* 1995;76:47-9.

Horvat M, Lupšina V, Pihlar B. Determination of total mercury in coal fly ash by gold amalgamation cold vapour atomic absorption spectrometry. *Anal Chim Acta* 1991;43:71-9.

Jarosinska D, Barregård L, Biesiada M, Muszynska-Graca M, Dabkowska B, Denby , Pacyna J, Fudala J, Zielonka U. Urinary mercury in adults in Poland living near a chloralkali plant. *Sci Total Environ* 2006 (in press).

Järup L, Carlsson MD, Elinder CG, Hellstrom L, Persson B, Schutz A. Enzymuria in a population living near a cadmium battery plant. *Occup Environ Med.* 1995;52:770-2.

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;24:1-52

Järup L, Hellström L, Alfvén T, Carlsson MD, Grubb A, Persson B, Pettersson C, Spång G, Schütz A, Elinder CG. Low level exposure to cadmium and early kidney damage: the OSCAR study. *Occup Environ Med.* 2000;57:668-672

Johnsson C, Schütz A, Sällsten G. Impact of consumption of freshwater fish on mercury levels in hair, blood, urine, and alveolar air. *J Toxicol Environ Health* 2005;68:129-140.

Lauwerys RR, Hoet P. Chapter 1 in *Industrial Chemical Exposure. Guidelines for Biological Monitoring.* 2nd ed. Boca Raton, USA: Lewis Publishers, 1993.

Naturvårdsverket. Hur påverkar miljön människors hälsa? Mått och resultat från miljöövervakningen. Rapport 5325, 2003.

Olsson IM, Bensryd I, Lundh T, Ottosson H, Skerfving S, Oskarsson A. Cadmium in blood and urine – Impact of sex, age, dietary intake, iron status and former smoking – association of renal effects. *Environ Health Perspect.* 2002;110:1185-90

Sällsten G, Barregård L, Lundh T. Kadmiumexponering och markörer för njurpåverkan hos yngre kvinnor i Västsverige. Rapport till Naturvårdsverket, hälsorelaterad miljöövervakning. Göteborg 2003.

Åkesson I, Schutz A, Attewell R, Skerfving S, Glantz PO. Status of mercury and selenium in dental personnel: impact of amalgam work and own fillings. *Arch Environ Health* 1991;46:102-9.

Åkesson A, Lundh T, Vahter M, Bjellerup P, Lidfeldt J, Nerbrand C, Samsioe G, Stromberg U, Skerfving S. Tubular and glomerular kidney effects in Swedish women with low environmental cadmium exposure. *Environ Health Perspect* 2005;113:1627-31.

Wastensson G, Sällsten G, Schütz A, Barregård L. Njurpåverkan hos kvicksilver-exponerade kloralkaliarbetare. Medicinska Riksstämman 2002.

WHO. Concise International Chemical Assessment Document 50. Elemental mercury and inorganic mercury compounds: human health aspects. IPCS, WHO, Geneva 2003.