Exponering för toxiska metaller och andra spårämnen vid 4 års ålder – data från NICE-studien i Norrbotten

Marie Vahter[1], Klara Gustin Mossegård[1], Michael Levi[1], och Maria Kippler[1]

Enheten för Metaller och Hälsa, Institutet för miljömedicin, Karolinska Institutet

Förkortningar

Antimon (Sb; CAS 7440-36-0); arsenik (As; CAS 7440-38-2); arsenobetain (CAS 64436-13-1); bly (Pb; CAS 7439-92-1); dimetylarsinsyra (DMA; CAS 75-60-5); jod (I; CAS 7553-56-2); kadmium (Cd; CAS 7440-43-9); kobolt (Co; CAS 7440-48-4); koppar (Cu; CAS 7440-50-8); kvicksilver (Hg; CAS 7439-97-6); mangan (Mn; CAS 7439-96-5); metylarsonsyra (MMA; CAS 124-58-3); metylkvicksilver (MeHg; CAS 22967-92-6); selen (Se; CAS 7782-49-2); zink (Zn; CAS 7440-66-6).

NATIONELL
MILJÖÖVERVAKNING
PÅ UPPDRAG AV
NATURVÅRDSVERKET

ÄRENDENNUMMER NV-02541-21
AVTALSNUMMER 215-21-013
PROGRAMOMRÅDE Övergripande
DELPROGRAM Aktuellt

Exponering för toxiska metaller och andra spårelement vid 4-års ålder – data från NICE studien i Norrbotten

Rapportförfattare
Marie Vahter, Karolinska Institutet
Klara Gustin Mossegård, Karolinska Institutet
Michael Levi, Karolinska Institutet
Maria Kippler, Karolinska Institutet

Utgivare
Karolinska Institutet

Postadress
Institutet för miljömedicin, Nobels väg 13, 171 65 Solna.

Telefon
+46(0)8-524 800 00

Rapporttitel och undertitel
Exponering for toxiska metaller och andra spårelement vid 4-års ålder – data från NICE studien i Norrbotten

Beställare
Naturvårdsverket
106 48 Stockholm

Finansiering
Ange t ex nationell eller regional MÖ

Nyckelord för plats
Norrbotten

Nyckelord för ämne
metaller, essentiella spårelement

Tidpunkt för insamling av underlagsdata
2019 – 2022

Sammanfattning

Mot bakgrund av bristen på exponeringsdata för toxiska metaller och flertalet essentiella spårelement bland små barn i Sverige har vi undersökt exponeringsmarkörer hos 4-åringar inom födelsekohorten NICE (Nutritional impact on the Immunological maturation during Childhood in relation to the Environment) med södra och östra Norrbotten som upptagningsområde. Gravida kvinnor rekryterades i graviditetsvecka 18–19, vartefter både kvinnorna och deras barn följdes upp vid flera tillfällen. Vid uppföljningen vid 4 års ålder erhölls blod och/eller urin från 443 barn för analys av toxiska metaller och essentiella spårelement. Analyserna av blod (erytrocyt-fraktionen) omfattade totalhalter av arsenik, bly, kadmium, kobolt, koppar, kvicksilver, mangan, selen och zink. Analyserna av urinproverna omfattade totalhalter av antimon, arsenik, bly, kadmium, kobolt, jod, selen och zink. Urinproven analyserades även för metaboliter till oorganisk arsenik [oorganisk arsenik, metylarsonsyra (MMA) och dimetylarsinsyra (DMA)] samt arsenobetain. Alla analyser genomfördes med ICP-MS, arsenikföreningarna först efter separation med HPLC.

Den genomsnittliga exponeringen för de toxiska metallerna var generellt sett låg, men variationerna var betydande. Medianhalten av *kadmium* i NICE-barnens erytrocyter, som speglar den pågående exponeringen, var 0,16 µg/kg (range <0,016–0,42 µg/kg), vilket motsvarar ca 0,06 µg/L i helblod. Denna koncentration är lägre den som uppmättes bland 12-åringar i den nationella undersökningen Riksmaten ungdom 2016–2017. Halten av *bly* i erytrocyter var 15,8 µg/kg (range 5,4–85,7 µg/kg), vilket motsvarar ca 6,1 µg/L i helblod. Detta är något lägre än den i Riksmaten ungdom (median 7,1 µg/L i helblod). Medianhalten av *kvicksilver*, som i erytrocyter framför allt utgörs av metylkvicksilver från fisk, var 1,5 µg/kg (ca 0,6 µg/L i helblod) med stor variation (range <0,04–14,7 µg/kg). Medianhalten liknar den i

Riksmaten ungdom (median 0,75 µg/L i helblod). Medianhalten av *kobolt* var 0,12 µg/kg, vilket är ungefär det som uppmättes i helblod i Riksmaten ungdom (median 0,12 µg/L i helblod). Fördelningen av kobolt mellan erytrocyter och plasma är osäker. Halten av *antimon,* som analyserades i urin, var generellt sett låg (median 0,04 µg/L, range 0,003–0,78 µg/L, justerat för densitet). Medianhalten av metaboliter till oorganisk arsenik var 2,8 µg/L (95-percentil 8,2 µg/L, vilket tyder på låg exponering för oorganisk arsenik för de allra flesta barnen. Endast två barn hade över 20 µg/L, vilket sannolikt överskattar exponeringen för oorganisk arsenik. Andelen DMA i dessa urinprov var ca 95%, vilket styrker att all DMA inte är metabolit till oorganisk arsenik. Halten av DMA var dessutom korrelerat till halten arsenobetain, som härrör från intag av fisk och skaldjur. Totalhalten arsenik i urin (och erytrocyter) påverkades starkt av halten arsenobetain från fisk och skaldjur. Medianhalten av arsenobetain i urin var 1,6 µg/L (range 0,01–645 µg/L).

Barnens medianhalt av *mangan* var 18,4 µg/kg, (ca 15 µg/L i helblod) vilket liknar halten i Riksmaten ungdom (10,5 µg/L i helblod). Medianhalt av *selen* i erytrocyter var 110 µg/kg (range 75–247 µg/kg), och det är oklart om det reflekterar bristande intag. Medianhalten av *koppar* i erytrocyter var 718 µg/kg (range 488–1032 µg/kg) och den av *zink* 8,9 mg/kg (range 5,3–28,5 mg/kg). Medianhalten av jod i urin, en biomarkör för intag av jod på gruppnivå, var 110 µg/L (95-percentil 238 µg/L), vilket tyder på adekvat intag. Världshälsoorganisationen anger att medianhalten hos skolbarn bör vara lägst 100 µg/L, med färre än 20% under 50 µg/L (ca 4% hos NICE-barnen).

Sammantaget var den genomsnittliga exponeringen för toxiska metaller låg bland 4-åringarna i NICE-studien, men undersökningen visar även på stora variationer i koncentrationerna av toxiska metaller i blod och urin, varför det är viktigt att följa barns exponering över tid. Detsamma gäller halterna av essentiella element då kostmönster kan komma att ändras i framtiden.

BAKGRUND

Toxiska metaller som arsenik, bly, kadmium och kvicksilver finns på WHO:s topp-10-lista över kemikalier som har stor inverkan på folkhälsan, och de finns även på Europeiska biomonitoringprogrammets (HBM4EU) prioriteringslista. Alla dessa metaller är vanligt förekommande i olika typer av mat, och ibland även i dricksvatten. Dessutom kan somliga metaller förekomma i allehanda produkter, inklusive leksaker. Exponering för dessa metaller tidigt i livet har kopplats samman med försämrad utveckling av nervsystemet (EFSA 2010, 2012; Gustin et al. 2018; Vahter et al. 2020) och det finns även indikationer på att vissa metaller hämmar barns tillväxt (Chatzi et al. 2019; Gardner et al. 2013; Malin Igra et al. 2021) och immunsystemets utveckling (Ahmed et al. 2014; Kampouri et al. 2023; Raqib et al. 2017). Många metaller är prooxidanter och flera tycks ha hormonstörande egenskaper (De Craemer et al. 2017; Gustin et al. 2021; Kim et al. 2022; Valko et al. 2005). Generellt är dos-effekt samband och kritiska nivåer osäkra, speciellt när det kommer till blandningar av metaller som barnen i realiteten blir utsatta för.

Det finns få svenska exponeringsdata för toxiska metaller tidigt i livet, dvs under fosterutvecklingen och första levnadsåren. För arsenik och tillhörande metaboliter finns nästintill inga data. Det är viktigt att fylla denna kunskapslucka, speciellt när de begränsade data som finns från den allmänna befolkningen, inklusive kvinnor i barnafödande ålder och barn i skolåldern, visar på stora variationer och att exponeringen för kadmium, bly och kvicksilver minskar mycket långsamt över tid eller inte alls (Kippler et al. 2021; Stajnko et al. 2024; Wennberg et al. 2005; Wennberg et al. 2017). Samtidigt är kostintaget av antioxidanter och essentiella spårelement som selen och jod lågt i Sverige (Manousou et al. 2020; Ode et al. 2015; Stravik et al. 2021).

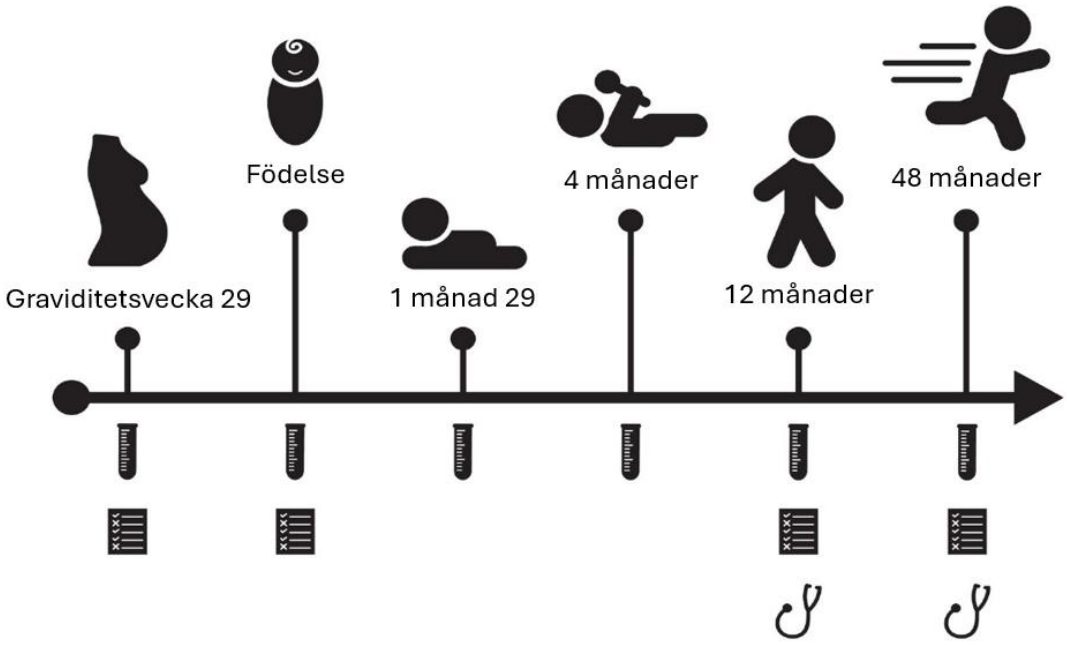
Syftet med detta projekt är att öka kunskapen om små barns exponering för toxiska metaller (antimon, arsenik, bly, kadmium, kobolt, kvicksilver) i Sverige, dels för att få en överblick över situationen i sin helhet, dels för att möjliggöra undersökningar av förändrad exponering över tid, till exempel på grund av ändrade kostvanor, gränsvärden eller övriga levnadsbetingelser, inklusive klimatförändringar. Eftersom många av de toxiska metallerna är prooxidanter och vissa även har visat sig ha hormonstörande egenskaper så har vi även mätt vissa essentiella spårelement (jod, koppar, mangan, selen och zink) som ingår i kroppens försvar mot oxidativ stress och/eller kroppens produktion och reglering av sköldkörtelhormoner. Det kan tilläggas att ett högt intag av de essentiella ämnena också kan orsaka toxicitet.

MATERIAL OCH METOD

Studiepopulation - NICE-studien

Under 2015–2018 etablerades en ny födelsekohort som kallas NICE (”Nutritional impact on the Immunological maturation during Childhood in relation to the Environment”) vid Sunderby sjukhus utanför Luleå i Norrbotten (Barman et al. 2018). Kohorten drivs som ett samarbete mellan ett flertal forskargrupper från fyra olika svenska universitet: Chalmers tekniska universitet, Umeå universitet, Sahlgrenska/Göteborgs universitet och Karolinska Institutet. De huvudsakliga miljöfaktorer och levnadsbetingelser som studeras är kostfaktorer, nutrition, miljöföroreningar, olika livsstilsfaktorer och genetik och deras inverkan på födelseutfall, utvecklingen av immunsystemet och nervsystemet, tillväxt, och tandhälsa (Barman et al. 2018). Total rekryterades 630 gravida kvinnor från hela södra och östra Norrbotten i samband med

ultraljudsundersökningen omkring graviditetsvecka 18–19. Första provtagningen skedde runt vecka 29 och därefter vid förlossningen (**Figur 1**). Efter födseln har barnen följts upp vid 1, 4 och 12 månader, och vid 4 år. Vid samtliga tillfällen har olika biologiska prover (blod och urin) samlats in, och vid upprepade tillfällen har enkäter om kost och andra miljöfaktorer besvarats. Vid 1 och 4 år har barnen även genomgått olika hälsoundersökningar. Samtliga delar av NICE-studien har godkänts av den regionala etiknämnden i Norrbotten.



Figur 1. Översikt över provtagningarna och undersökningarna inom NICE-kohorten.

Inom NICE-studien har vi mätt olika toxiska metaller och essentiella spårelement hos mammorna under senare delen av graviditeten (blod och urin), vid förlossningen (placenta, navelsträngsblod), och hos spädbarnen vid 4 månader (bröstmjölk, blod, urin), 1 år (blod) och nu slutligen vid 4 år (blod och urin). Provtagningen vid 4 år utfördes mellan 2019–2022 och mätningarna av metaller och andra spårelement vid 4 års ålder har gjorts med finansiering från Naturvårdsverkets hälsorelaterade miljöövervakning och dessa resultat redovisas i denna rapport.

Exponeringsmätningar

Analyserna av blod (erytrocyt-fraktionen) har omfattat totalhalter av arsenik (As), bly (Pb), kadmium (Cd), kobolt (Co), koppar (Cu), kvicksilver (Hg), mangan (Mn), selen (Se), och zink (Zn). Det bör noteras att totalhalten av Hg i röda blodkroppar utgörs så gott som uteslutande av metylkvicksilver (MeHg) (Berglund et al. 2005). Analyserna av urinproverna har omfattat totalhalter av antimon (Sb), As, Cd, Co, jod (I), Pb, Se, och Zn. Vi analyserade även halterna av arsenobetain och olika metaboliter av oorganisk arsenik [oorganisk arsenik, metylarsonsyra (MMA), och dimetylarsinsyra (DMA)].

Totalhalterna av metaller och andra spårelement i erytrocyter och urin har mätts med ICP-MS i vårt laboratorium vid Institutet för Miljömedicin, Karolinska Institutet (Gustin et al. 2020; Gustin et al. 2021; Lu et al. 2015). Erytrocyter späddes 1:25 i en alkalisk lösning (Lu et al. 2015) medan urinproverna späddes 1:10 med 1% HNO_3 eller med 0,1% NH_4OH vid mätning av jod (Rydbeck et al. 2014). Olika arsenikföreningar har separerats med HPLC och sedan kvantifierats med avseende på arsenik med ICP-MS (Stravik et al. 2023). Eftersom det ur

analyssynpunkt är fördelaktigt att oxidera den trevärda oorganiska arseniken i urin till femvärdig och dessa inte reflekterar exponeringen för respektive form, skiljer vi inte på de olika oorganiska arsenikformerna i urinproverna. Detektionsgränserna för varje element [tre ggr standardavvikelsen (SD) av blank värdena] redovisas i **Tabell 1**. Det var totalt åtta blodprover som hade en kadmiumkoncentration, sex blodprover som hade en kvicksilverkoncentration och sex urinprover som hade en blykoncentration under respektive detektionsgräns. Även flera av de uppmätta koncentrationerna av oorganisk arsenik och MMA i urin (ca 25%) låg under detektionsgränsen. Dessa osäkra koncentrationer ersattes med värdet för detektionsgränsen dividerat med kvadratroten ur två vid rapporteringen av koncentrationer samt i de statistiska analyserna. Samtliga analysomgångar inkluderade olika typer av referensmaterial som kvalitetskontroll, och generellt så var överensstämmelsen mycket god mellan uppmätta halter och angivna referensvärden (**Tabell 2**).

Tabell 1. Detektionsgränser (LOD) samt antalet standard-blankar som dessa är beräknade på (n) för samtliga element i blod- och urinanalyser.

Element	**n**	**LOD i blod (µg/kg)**	**n**	**LOD i urin (µg/L)**
Mn	43	0,046		
Co	41	0,003	81	0,0003
Cu	43	1,53	81	0,631
Zn	43	5,71	81	1,24
As	43	0,019	81	0,050
Se	43	0,170	81	0,070
Cd	78	0,030	81	0,001
Sb	42	0,024	81	0,001
I			48	1,42
Hg	42	0,039	81	
Pb	68	0,052	81	0,009
Arsenobetain			39	0,016–0,144*
Oorg. As			39	0,108–0,306*
MMA			38	0,052–0,169*
DMA			38	0,037–0,338*

*Range in LOD

Eftersom det endast var möjligt att samla in ett urinprov per barn vid varje uppföljning, inte all urin över flera timmar eller ett helt dygn, har vi justerat uppmätta koncentrationerna i urinproverna till medianen för alla urinprovens specifika vikt (1,016 vid 4 år) för att korrigera för variation i urinens utspädning. Ofta används urinutsöndring av kreatinin för sådan korrigering, men det lämpar sig inte för små barn (Wang et al. 2015). För jämförelse mellan koncentrationer i erytrocyter och de i helblod i tidigare studier har vi gjort följande antaganden: i) Erytrocyt-densiteten är 1,096 kg/L (Lentner 1981); ii) Hematokritnivån hos 4-åringarna är 0,35 (Ridefelt et al. 2013); iii) För många metaller gäller att merparten i blod finns i erytrocyt-fraktionen (gäller Cd, Pb, och MeHg, men inte As, Co, Cu, Mn, Se, och Zn) (Berglund et al. 2005; Carlson and Friberg 1957; Schultze et al. 2014) vilket resulterar i följande formel: $C_{helblod}$ (µg/L) = $C_{Erytrocyter}$ (µg/kg) × 1,096 × 0,35.

Tabell 2. Sammanställning av kvalitetskontrollen för blod (µg/kg)* och urinanalyser (µg/L) i form uppmätta medelvärden ± standardavvikelse (referensvärden).

	Referensmaterial							
Element	**Seronorm-blod 2011920 L-1**	**Seronorm-blod 1103128 L-1**	**Seronorm-blod 2011921 L-2**	**Seronorm-urin 1403080 L-1**	**Seronorm-urin 1403081 L-2**	**Seronorm-urin 1706878 L-2**	**NIST-urin 2669 L-1**	**NIST-urin 2669 L-2**
n	9–16	2	9	16–21	10	12–16	23	23
Mn	15,3±1,1 (15,5)		21,5±2,4 (21,3)					
Co	0,20±0,03 (0,19)		5,0±0,5 (4,8)	0,74±0,06 (0,80)	9,0±0,6 (10,1)	13,4±0,8 (12,8)		
Cu	607±60 (616)		867±109 (872)	20±2 (20)	55,0±2,5 (56,3)	67±3 (68)		
Zn	4015±463 (4265)		5744±657 (5877)	361±55 (347)	1140±165 (1281)	1030±123 (1179)		
As	2,4±0,2 (2,4)		11,6±1,3 (10,8)	152±11 (158)	238±13 (261)	193±11 (198)		
Se	60±6 (64)		85±8 (86)	15,7±1,2 (15,8)	66,8±4,7 (71,7)	59,5±3,5 (66,2)		
Cd	0,33±0,16 (0,27)	0,35±0,04 (0,34)	4,7±0,7 (4,7)	0,17±0,02 (0,19)	4,5±0,6 (4,9)	4,7±0,3 (4,7)		
Sb	2,2±0,2 (2,2)		20,7±1,5 (20,2)	8,3±1,0 (7,2)	91±6 (103)	97±11 (105)		
I				98±6,3 (105)		527+29 (565)		86.5+2,8 (88.2)#
Hg	1,54±0,46 (1,55)		19,5±5,6 (14,2)					
Pb	9,9±0,8 (9,8)		285±30 (280)	0,54±0,09 (0,72)	70,3±15,6 (80,1)	78,0±5,7 (78,4)		
Arsenobetain							11,9±2,3 (12,4)	1,31±0,17(1,43)
Oorg. As							4,18+0,34 (3,88	10,86+0,77 (11,19)
MMA							1,87±0,21 (1,87)	6,14±0,72 (7,18)
DMA							3,97±0,40 (3,47)	27,2±1,5 (25,3)

*Referensvärden för blod omräknade från µg/L till µg/kg med hjälp av densiteten för helblod 1,055 kg/L.
#Vid mätningar av jod i urin användes NIST 2670a low.

Statistiska analyser

Koncentrationerna av metaller och andra spårelement redovisas som medianvärden och tillhörande 5–95-percentiler som spridningsmått. Halterna redovisas för samtliga barn och uppdelat på pojkar och flickor. Vi har undersökt en del enkla samband mellan olika markörer och bakgrundsfaktorer med Spearman's korrelationskoefficient (rho) och plottat ett par samband med scatterplots (spridningsdiagram) och lowess-kurvor (locally weighted scatterplot smoothing).

RESULTAT OCH DISKUSSION

Bakgrundsdata för mammor och barn

Vid uppföljningen vid 4 års ålder under 2019–2022 var det totalt 443 barn som donerade urin och/eller blod för analyser av metaller och andra spårelement. Det var 413 barn som donerade urin och 259 barn som donerade blod. Barnens ålder och kön samt bakgrundsdata för mammorna anges i **Tabell 3**. Vid undersökningstillfället var barnen i genomsnitt 4,2 år (min-max: 3,9–4,7 år). En stor del av uppföljningsperioden vid 4 års ålder överlappande med Covid-19-pandemin, vilket har bidragit till variationen i ålder. Knappt hälften av barnen (47%) var första barn till sin mor och 4% var födda i vecka 37 eller tidigare. Mammornas utbildningsnivå var hög med 73% som bedrivit universitetsstudier.

Tabell 3. Bakgrundsdata för totalt 443 mammor och deras barn som har lämnat antingen urin och/eller blodprov vid 4 års ålder.

Bakgrundsdata	n[1]	Medelvärde (SD) eller %
Mammor		
Ålder (år; vid registrering hos MVC)	442	30,6 (4,5)
BMI (kg/m^2; vid registrering hos MVC)	433	25,3 (4,8)
Paritet (antal barn)	439	0,80 (0,90)
Paritet (%; förstföderskor)	206	47
Utbildning (%; <universitet/universitet)	438	27/73
Rökning (innan graviditet, %; nej/ja)	437	95/5
Snusning (innan graviditet, %; nej/ja)	434	89/11
Graviditetsvecka vid förlossning	440	39,9 (1,6)
Förlossning före vecka 37	18	4,1
Barn		
Ålder (år; vid 4-årsuppföljningen)	434	4,2 (0,13)
Kön (%; flickor/pojkar)	443	52/48
Födelsevikt (g)	438	3606 (562)
Födelselängd (cm)	428	50,3 (2,4)

[1]Där n är mindre än 443 så innebär det att data saknas

Barnens exponering för toxiska metaller

Koncentrationerna av toxiska metaller i barnens erytrocyter och urin vid 4 års ålder redovisas i **Tabell 4** och **5**, och i **Tabell 6** redovisas samband mellan halterna och mammornas och barnens sociodemografiska faktorer samt några livsstilsfaktorer.

Medianhalten av *kadmium* i NICE-barnens erytrocyter, som speglar den pågående exponeringen, var 0,16 µg/kg (range <0,017–0,42 µg/kg), vilket motsvarar ca 0,06 µg/L i helblod. Denna koncentration är något lägre än blodhalten hos 9-åringar i Skåne (geometriskt medelvärde: 0,09 µg/L, range 0,04–0,31 µg/L) som undersöktes 2019 (Lundh et al. 2019) och 2–4:e klassare i Lessebo kommun 2017 (geometriskt medelvärde: 0,09 µg/L, range 0,04–0,26 µg/L) (Mattisson et al. 2018), och lägre än blodkoncentrationen bland 12-åringar i den nationella undersökningen Riksmaten ungdom 2016–2017 (median 0,10 µg/L hos flickor och 0,09 µg/L hos pojkar) (Almerud et al. 2021). I den skånska studien var det små skillnader i kadmiumhalt i blod mellan barn i Landskrona och de på landsbygden (Hruba et al. 2023). Sannolikt beror en del av skillnaden i kadmiumhalter i blod mellan 4-åringarna i Norrbotten (NICE-studien) och de i Skåne och i den nationella studien på åldersskillnaden, men det kan inte uteslutas att det kan finnas geografiska skillnader i barns kadmiumintag i Sverige. I den senaste undersökningen inom miljöövervakningen av kadmiumhalter i urin bland kvinnor i medelåldern (50–59 år) fanns det en indikation på att kvinnor bosatta i Norr- och Västerbotten hade lägre kadmiumhalter i urin än kvinnor bosatta i Skåne, Stockholm och Västra Götaland (Kippler et al. 2024). NICE-barnens kadmiumhalter i urin, som speglar livslång exponering, var mycket låga (median 0,04 µg/L; range: 0,003–0,36 µg/L), vilket förklaras av barnens låga ålder. Kadmiumhalten i urin ökade med stigande ålder (**Tabell 6**), trots att åldersspannet var ganska litet. Det fanns ingen skillnad mellan flickor och pojkar med avseende på kadmiumhalterna i vare sig erytrocyter eller urin. Kadmiumhalterna i blod och urin speglar exponeringen under olika tidsperioder, men det fanns en positiv korrelation mellan dem (rho: 0,25; p<0.01; n=229). För äldre personer är det känt att ackumuleringen av kadmium i njuren (som halten i urin speglar) påverkar halten i blod (Jarup and Akesson 2009).

Tabell 4. Koncentrationer av toxiska metaller och essentiella spårelement i barnens erytrocyter.

		Alla barn	**Flickor**	**Pojkar**	
Ämne	**n (f/p)**	**Median (5e-95e percentilerna)**	**Median (5e-95e percentilerna)**	**Median (5e-95e percentilerna)**	**p**
Erytrocyter (µg/kg)					
As (total)	258 (142/116)	1,4 (0,41–9,1)	1,5 (0,49–9,1)	1,3 (0,38–8,6)	0,08
Cd	259 (143/116)	0,16 (0,06–0,27)	0,15 (0,06–0,27)	0,16 (0,07–0,26)	0,33
Co	257 (141/116)	0,12 (0,06–0,21)	0,12 (0,06–0,21)	0,12 (0,05–0,20)	0,55
Hg	258 (142/116)	1,5 (0,19–4,3)	1,5 (0,27–4,0)	1,5 (<0,04–4,5)	0,42
Pb	259 (143/116)	15,8 (7,8–41,4)	15,1 (7,8–40,0)	16,5 (7,9–41,5)	0,63
Cu	258 (142/116)	718 (562–880)	705 (555–875)	735 (592–894)	0,20
Mn	258 (142/116)	18,4 (11,4–27,6)	18,9 (11,4–28,1)	17,7 (11,4–25,6)	0,16
Se	258 (142/116)	110 (88–141)	111 (90–144)	107 (87–138)	0,10
Zn (mg/kg)	258 (142/116)	8,9 (6,8–11,7)	8,9 (6,8–11,7)	8,9 (6,9–11,5)	0,88

Tabell 5. Koncentrationer av toxiska metaller och essentiella spårelement i barnens urin (samtliga koncentrationer är justerade för specifik vikt, median 1,016).

		Alla barn	Flickor	Pojkar	
Ämne	**n (f/p)**	**Median (5e-95e percentilerna)**	**Median (5e-95e percentilerna)**	**Median (5e-95e percentilerna)**	**p**
Urin (µg/L; sg-justerat)					
As (total)	413 (209/204)	5,9 (1,5–102)	6,3 (1,6–102)	5,4 (1,5–92)	0,22
Co	413 (209/204)	0,15 (0,09–0,44)	0,15 (0,09-0.43)	0,15 (0,09–0,44)	0,36
Cd	413 (209/204)	0,04 (0,02–0,10)	0,04 (0,02-0.10)	0,04 (0,02–0,09)	0,063
Pb	413 (209/204)	0,30 (0,05–1,2)	0,32 (0,06–1,2)	0,28 (0,05–1,2)	0,099
Sb	413 (209/204)	0,04 (0,02–0,10)	0,04 (0,02-0.10)	0,03 (0,02–0,11)	**0,035**
I	413 (209/204)	110 (51–238)	113 (58–230)	107 (48–238)	0,17
Se	413 (209/204)	15 (9,5–26)	15 (10–26)	15 9,1–25)	0,33
Zn	413 (209/204)	243 (95–504)	252 (89–533)	238 (108–494)	0,080

Tabell 6. Korrelationer mellan olika element i barnens urin och blod med avseende på mammornas och barnens sociodemografiska faktorer och livsstilsfaktorer.

	Samband med mammans faktorer						**Samband med barnens faktorer**
	Ålder (år)	**BMI (kg/m^2)**	**Utbildning (≤12/>12 år)**	**Rökning (Ja/Nej)**	**Snusning (Ja/Nej)**	**Kön (Pojke/Flicka)**	**Ålder (år)**
	rho (p värde)	**rho (p värde)**	**p värde**	**p värde**	**p värde**	**p värde**	**rho (p värde)**
Erytrocyter							
Tot As (µg/kg)	0,072 (0,25)	0,0085 (0,89)	0,68	0,33	0,20	0,079	0,007 (0,91)
Cd (µg/kg)	0,075 (0,22)	-0,1189 (0,06)	0,79	0,29	0,39	0,33	-0,056 (0,37)
Co (µg/kg)	0,065 (0,30)	0,15 (0,016)	0,72	0,16	0,14	0,55	0,026 (0,68)
Hg (µg/kg)	0,013 (0,83)	-0,085 (0,18)	0,16	0,83	0,26	0,42	0,059 (0,34)
Pb (µg/kg)	***0,13 (0,043)***	0,040 (0,52)	0,14	0,22	0,10	0,63	***-0,17 (<0,01)***
Cu (µg/kg)	0,12 (0,064)	0,071 (0,26)	0,19	0,98	0,60	0,20	***0,37 (<0,001)***
Mn (µg/kg)	0,05 (0,42)	0,033 (0,61)	0,65	0,83	0,89	0,16	0,025 (0,69)
Se (µg/kg)	***-0,13 (0,031)***	0,023 (0,71)	0,33	0,87	0,70	0,10	***0,15 (0,015)***
Zn (µg/kg)	0,018 (0,78)	0,050 (0,49)	0,64	0,60	0,71	0,88	0,082 (0,19)
Pb (µg/kg)	***0,13 (0,043)***	0,040 (0,52)	0,14	0,22	0,10	0,63	***-0,17 (<0,01)***
Urin[1]							
Tot As (µg/L)	0,063 (0,20)	0,029 (0,56)	0,39	0,35	0,22	0,22	-0,047 (0,34)
Cd (µg/L)	0,007 (0,88)	-0,071 (0,16)	0,45	>0,99	0,75	0,063	***0,11 (0,022)***
Co (µg/L)	0,089 (0,073)	0,057 (0,25)	0,67	0,47	0,79	0,36	-0,025 (0,62)
Pb (µg/L)	0,016 (0,75)	0,012 (0,80)	0,92	0,27	0,99	0,099	-0,0002 (>0,99)
Sb (µg/L)	-0,014 (0,77)	0,058 (0,25)	0,36	0,39	0,23	***0,035***	0,046 (0,36)
I (µg/L)	0,044 (0,37)	-0,043 (0,39)	0,65	0,25	0,25	0,17	0,062 (0,21)
Se (µg/L)	-0,005 (0,93)	-0,061 (0,22)	0,33	0,24	0,96	0,33	-0,045 (0,37)
Zn (µg/L)	-0,019 (0,70)	-0,029 (0,57)	0,18	0,092	0,32	0,080	0,018 (0,72)

[1]Samtliga koncentrationer har justerats för urinens specifika vikt.

Medianhalten av *bly* i NICE-barnens erytrocyter vid 4 år var 15,8 µg/kg (range: 5,4–85,7 µg/kg) (**Tabell 4**), vilket motsvarar ca 6,1 µg/L i helblod. Erytrocythalten var högre än den vid 4 månader som var 8,5 µg/kg (range: 1,0–44.5 µg/kg) (Kampouri et al. 2023). Däremot är den något lägre än koncentrationen i helblod hos 9-åringarna i Skåne 2019 (geometriskt medelvärde: 7,8 µg/L, range 2,3–20 µg/L) (Lundh et al. 2019), 2-4:e klassare i Lessebo kommun (geometriskt medelvärde: 9,9 µg/L, range: 4,2–42 µg/L) (Mattisson et al. 2018), och bland 12-åringar i Riksmaten ungdom 2016–2017 (median: 7,3 µg/L bland flickor och 7,7 µg/L bland pojkar). Pojkar hade något högre blodblyhalt än flickor men skillnaden var inte signifikant (**Tabell 6**). I Riksmaten ungdom och i tidigare svenska studier har man rapporterat av pojkar hade signifikant högre blodblyhalter än flickor (Almerud et al. 2020; Barany et al. 2002). Det fanns svaga samband mellan NICE-barnens blyhalter i erytrocyter och deras egen ålder (negativt samband) eller moderns ålder (positivt samband). Medianhalten av bly i blod hos NICE-barnen var lägre än 12 µg/L vid vilken EU:s livsmedelsmyndighet EFSA har bedömt att risken för inverkan på barns intellektuella kapacitet är låg (EFSA 2010). Den högsta erytrocythalten som vi uppmätte var 85,7 µg/kg (motsvarar ungefär 33 µg/L i blod) och 95:e percentilen var 41,4 µg/kg (16 µg/L i helblod). Baserat på uppskattade koncentrationer i helblod, hade ungefär 13,5% av NICE-barnen en blodhalt över 12 µg/L. Barnens blyhalter i erytrocyter var positivt korrelerade med halterna i urin (rho: 0,52; $p<0,001$), vilket var förväntat då bly huvudsakligen utsöndras i urinen. Dock anses halten i urin inte vara lika säker exponeringsmarkör som blod- eller erytrocythalten.

Medianhalten av *kvicksilver* i NICE-barnens erytrocyter, som framför allt reflekterar exponeringen för metylkvicksilver från fisk (Berglund et al. 2005), var 1,5 µg/kg (range <0,04–14,7 µg/kg), vilket motsvarar ca 0,6 µg/L i helblod. Koncentration i barnens erytrocyter var något högre än den vid 4 månaders ålder (median: 0,83 µg/kg; range 0,01–6,62 µg/kg) (Kampouri et al. 2023). Medianhalten hos NICE-barnen vid 4 år liknar den som uppmättes bland 2-4:e klassare i Lessebo kommun 2017 (geometriskt medelvärde: 0,70 µg/L) (Mattisson et al. 2018) och bland 12-åringar i Riksmaten ungdom 2016–2017 (median: 0,73 µg/L bland flickor och 0,77 bland pojkar). Däremot såg vi inte någon skillnad i kvicksilverhalterna mellan pojkar och flickor som man gjorde bland ungdomar i Riksmaten, även om skillnaden var liten. Om vi däremot jämför den skattade medianhalten i helblod hos NICE-barnen med medelvärdet hos 9-åringar i Skåne 2019 (geometriskt medelvärde: 1,3 µg/L, range 0,06–4,4 µg/L) (Lundh et al. 2019), så var den ungefär hälften så hög. Detta skulle kunna indikera ett lägre fiskintag hos 4-åringarna i NICE jämfört med de något äldre barnen i Skåne eller att man konsumerar olika fiskarter i olika delar av landet. I Riksmaten ungdom fanns dock ingen signifikant skillnad med avseende på var i Sverige man var bosatt, från Lund till Umeå (Almerud et al. 2020). Man såg däremot att kvicksilverhalten var 40–50 % högre hos de barn som angett att de åt abborre, gädda, gös, svärdfisk, tonfisk (ej burk), stor hälleflundra, haj och rocka minst en gång per månad, jämfört med de som ätit någon av de fisksorterna mer sällan än en gång per månad (Almerud et al. 2020), vilket visar på variationen i kvicksilverexponering med typ av fisk som konsumeras som kan variera över året och över tid. NICE-barnens kvicksilverhalter vid 4 år var densamma som deras mammor hade omkring graviditetsvecka 29 [median: 1,5 µg/kg, 5–95 percentil: 0,19–4,3 jämfört med 1,5 µg/kg, 0,28–4,4 µg/kg).

För *kobolt* var medianhalten 0,12 µg/kg i erytrocyter hos 4-åringarn i NICE. Då fördelningen av kobolt i erytrocyter, leukocyter och plasma kan variera är det svårt att uppskatta motsvarande koncentration i helblod. Bland 12-åringarna i Riksmaten ungdom var medianhalten i helblod 0,11 µg/L (0,12 µg/L för flickor och 0,09 µg/L för pojkar) (Almerud et al. 2020). Flickor och pojkar i årskurs 8 och gymnasiets andra ring hade en medianhalt på 0,16 och 0,14 µg/L respektive 0,12 och 0,08 µg/L, men det är osäkert om blodhalterna verkligen

ökar med stigande ålder hos barn. I NICE-barnen var koncentrationen av kobolt i urin något högre än den i erytrocyter (median: 0.15 µg/L), och halterna var positivt korrelerade (rho: 0,22; p<0,001).

Koncentration av *antimon* i urin var låg (median 0,04 µg/L, 5–95-percentiler 0,02–0,10 µg/L, justerat för specifik vikt). Detta är i nivå med koncentrationerna hos 9-åringarna i Skåne (geometriskt medelvärde 0,05 µg/L (Lundh et al. 2019), men osäkert hur dessa är justerade för variation i urinens utspädning). Resultaten i **Tabell 4** indikerar signifikant högre koncentration av antimon i urin hos flickor än hos pojkar, men koncentrationerna är så låga att skillnaderna troligen saknar relevans ur hälsosynpunkt.

Totalhalten *arsenik* i barnens erytrocyter (**Tabell 4**) var låg, medianen var 1,4 µg/kg [motsvarar cirka 0,4 µg/L i helblod under antagandet att fördelning mellan erytrocyter och plasma är 3-4:1, beroende på de ingående arsenikföreningarna (Lu et al. 2015)]. Barnens arsenikhalt var lägre än den hos mammorna under graviditeten (median 2,15 µg/kg) (Stråvik et al. 2023). Eftersom koncentrationen av arsenobetain, som huvudsakligen härrör från intag av fisk och skaldjur, utgjorde en betydande del av barnens totala arsenikhalt i urin (**Tabell 7**), var situationen sannolikt liknande för blod. Korrelationen mellan total koncentration av arsenik i erytrocyter och urin var 0,71. Sammantaget visar resultaten att totalhalten arsenik i helblod, erytrocyter, plasma eller urin normalt inte kan användas som mått för exponeringen för den toxiska oorganisk arseniken.

Som mått på exponeringen för oorganisk arsenik används oftast summan av *metaboliter till oorganisk arsenik* (summa-metaboliter), dvs metylarsonsyra (MMA), dimetylarsinsyra (DMA) och resterande oorganisk arsenik i urin, vilken redovisas i **Tabell 7**. Metabolismen av oorganisk arsenik sker framför allt i levern och innebär en avgiftning av den reaktiva oorganiska arseniken (den trevärda formen), liksom den initialt bildade reaktiva trevärda formen av MMA vilken slutligen omvandlas till DMA som lätt passerar ut ur levern och utsöndras i urinen.

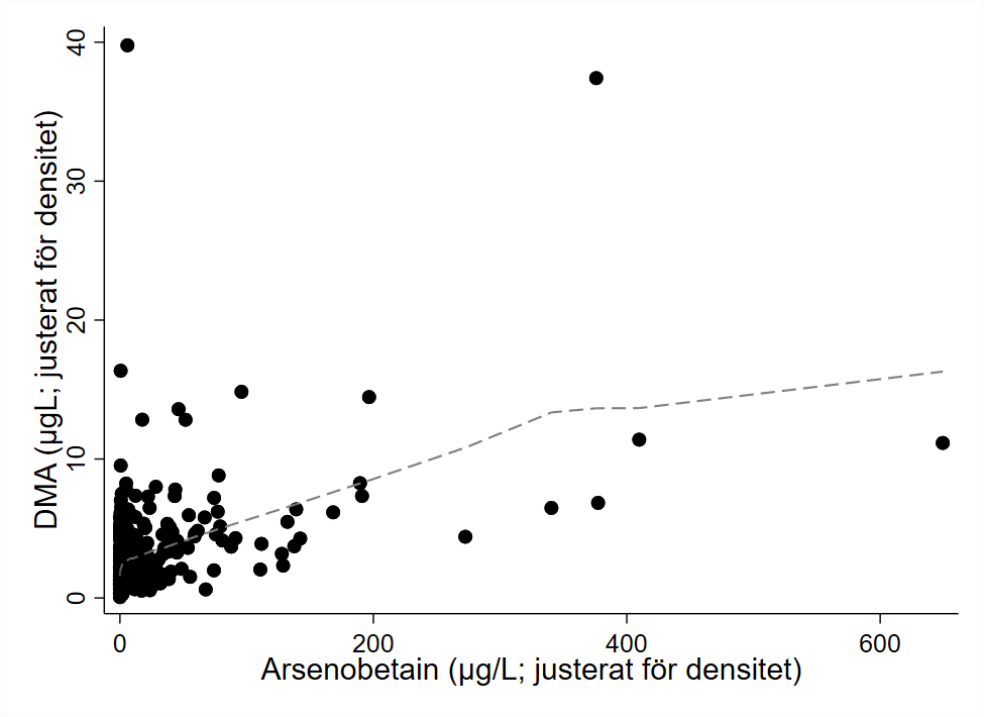
Tabell 7. Koncentrationer av arsenobetain och metaboliter till oorganisk arsenik i barnens urin (justerade för specifik vikt, median 1,016).

Ämne	**n (f/p)**	**Median (5th-95th percentilerna)**	**Median (5th-95th percentilerna)**	**Median (5th-95th percentilerna)**	**p**
Summa-metaboliter	411 (209/202)	2,8 (1,1–8,2)	3,0 (1,1–8,9)	2,7 (1,1–8,1)	0,63
%AsIII/V	411 (209/202)	13 (2,7–34)	14 (3,4–36)	13 (1,9–33)	0,16
%MMA	411 (209/202)	9,4 (2,3–31)	10,0 (2,3–32)	8,8 (2,3–27)	0,052
%DMA	411 (209/202)	73 (38–91)	***72 (38–90)***	***76 (39–92)***	***0,0189***
Arsenobetain	411 (209/202)	1,6 (0,02–88)	1,8 (0,02–91)	1,5 (0,02–76)	0,34
Summa total As	411 (209/202)	5,5 (1,5–92)	5,8 (1,6–96)	5,0 (1,3–661)	0,23

Medianhalten för summan av metaboliterna till oorganisk arsenik i urin var 2,8 µg/L med en total variation mellan 0,2–41 µg/L (95:e percentil: 8,2 µg/L), vilket tyder på låg exponering för oorganisk arsenik för de allra flesta barnen. Medianhalten bland NICE-barnen liknar medianvärdet som rapporterats för Riksmaten ungdom (median 4.7 µg/L i polade urinprover från barn i årskurs 5, 8 och 11, n=42) (Buekers et al. 2023; Naturvårdsverket 2020). Bland NICE-barnen var det två barn som hade omkring 40 µg/L i sina urinprov, medan alla andra

hade under 20 µg/L. Som framgår av diskussionen nedan anser vi att de två högsta värdena sannolikt överskattar exponeringen för oorganisk arsenik.

I **Tabell 7** anges även de relativa halterna (%) av de olika metaboliterna i förhållande till summan av dem. Utifrån dessa relativa halter kan man bedöma hur väl individerna har metaboliserat arseniken genom tillsats av en respektive två metylgrupper till MMA respektive DMA. Vid exponering för oorganisk arsenik utgörs normalt 60–80% av summa-metaboliterna i urin av DMA, 10–20% av MMA och 10–20% av resterande oorganisk arsenik (Vahter 2002). Bland NICE-barnen låg medianen för de olika fraktionerna nära angivna gränser (13% oorganisk arsenik, 9,4% MMA och 73% DMA), men för de två barnen med halter av summa metaboliter i urin runt 40 µg/L så utgjordes över 95% av DMA. Detta tyder på att exponeringen till viss del utgjordes av DMA eller andra arsenikföreningar som omvandlas till DMA i kroppen, framför allt arsenosocker eller arsenolipider som ofta förekommer i sjömat (Molin et al. 2015; Taylor et al. 2017). DMA som sådant förekommer även i till exempel blåmusslor (Molin et al. 2012). Även om barn generellt sett har högre andel DMA i urinen, alltså effektivare avgiftning genom metylering än vuxna (Lindberg et al. 2008), är det osannolikt att så hög andel DMA i urinen skulle kommit från oorganisk arsenik genom metylering i levern. Ett ytterligare stöd för att barnen med högsta halterna av arsenikmetaboliter i urin exponerats för annat än oorganisk arsenik är det funna sambandet (R^2=0,20) mellan koncentrationerna av DMA och arsenobetain (**Figur 2**), vilket tyder på liknande ursprung för en del av urinprovernas DMA, alltså fisk och skaldjur.

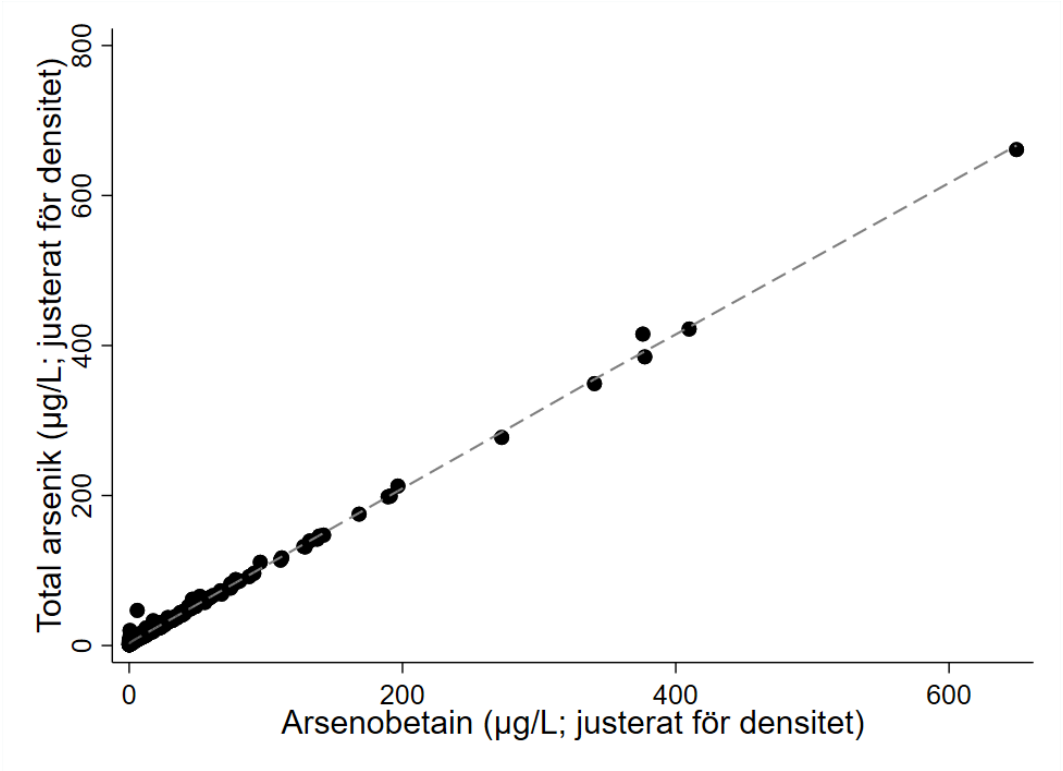


Figur 2. Sambandet mellan barnens arsenobetain (µg/L) och DMA i urin (µg/L) där samtliga koncentrationer är justerad för specifik vikt (median 1,016).

Arsenobetain är den vanligast förekommande arsenikföreningen i fisk och skaldjur (Molin et al. 2015; Taylor et al. 2017). Vi har nyligen visat att halten arsenobetain i urin bland NICE-mammornas korrelerade med deras intag av fisk och skaldjur (Stravik et al. 2023), i

överensstämmelse med tidigare studier (Molin et al. 2015; Navas-Acien et al. 2011). Arsenobetain är en organisk arsenikförening, arsenikanalogen till endogent glycinbetain (trimetylglycin), och den anses vara så gott som icke-toxisk (Molin et al. 2015). Det bör dock påpekas att undersökningarna rörande en eventuell inverkan av arsenobetain på kroppens olika funktioner är begränsade och ytterligare forskning behövs. I framför allt skaldjur förekommer ibland även arsenokolin, arsenikanalogen till kolin, men den omvandlas i stor utsträckning till arsenobetain i levern (Marafante et al. 1984). Medianhalten av arsenobetain i barnens urinprover var 1,6 µg/L (95:e percentil: 84 µg/L, max: 645 µg/L), vilket stämmer med att halten i fisk och skaldjur kan uppgå till flera hundra µg/kg (Taylor et al. 2017). Det starka sambandet mellan totalhalten arsenik och arsenobetain i urin (**Figur 3**) visar att den senare är den i särklass vanligaste arsenikföreningen som man exponeras för i områden som inte har höga halter oorganisk arsenik i dricksvattnet. Sannolikt så finns det stora variation i halterna av både arsenobetain och metylkvicksilver mellan olika fisksorter.

Barnet med allra högst halt av DMA i urinen (40 µg/L) hade dock relativt låg halt arsenobetain, endast 5,9 µg/L (**Figur 2**), vilket inte tyder på högt intag av fisk eller skaldjur. Ändå utgjorde DMA hela 97,1% av summa-metaboliterna, vilket tyder på direkt intag av DMA, tex via sjömat innehållande DMA, arsenosocker eller arsenolipider, eller via ris. Ris tar lätt upp arsenik, främst i form av oorganisk arsenik men även DMA, från jorden i risfälten, som oftast står under vatten (Kollander et al. 2019). Det skall dock noteras att alla arsenikföreningar har kort halveringstid i kroppen, varför en förhöjd koncentration i ett enstaka urinprov kan bero på ett enstaka högt intag av specifik föda vid tid för urinprovtagningen.



Figur 3. Samband mellan barnens halt av arsenobetain i urin (µg/L) och total-halten arsenik i urin (µg/L). Samtliga koncentrationer är justerade för specifik vikt.

Barnens halter av essentiella spårämnen

Det finns få data på svenska barns status av essentiella spårelement. Näringsrekommendationerna gäller framför allt dagligt intag (Blomhoff et al. 2023) och underlaget för betydelsen av de biologiska markörerna är knapphändigt. De uppmätta koncentrationerna av essentiella spårelement i NICE-barnens erytrocyter och urin vid 4 år redovisas i **Tabell 4** och **5.** Sambanden mellan halterna och mammornas och barnens sociodemografiska faktorer och livsstilsfaktorer redovisas i **Tabell 6**.

Medianhalten av *selen* i NICE-barnens erytrocyter var 110 µg/kg (**Tabell 4**), något högre hos flickor (111 µg/kg) än hos pojkar (107 µg/kg; p=0.10). Selenhalten i barnens erytrocyter var ungefär densamma som den hos deras mödrar under graviditeten (median 106 µg/kg) (Stråvik et al. 2021). Mammornas selenhalt i plasma var 65 µg/L och en optimal aktivitet av glutationperoxidas (GPx), en viktig antioxidant, har skattats uppnås vid ca 90 µg/L i plasma (Thomson 2004). Det beräknade dagliga intaget var 40 µg, medan behovet är 90 µg/dag för gravida kvinnor (Blomhoff et al. 2023). Barnens medianhalt av selen i erytrocyter torde motsvara ca 48 µg/L i plasma (Skröder et al. 2018), men det är osäkert om barnens selenstatus indikerar för lågt intag, varför det i framtida studier är viktigt att jämföra biomarkörer för status med beräknat intag via kosten. Medianhalten av selen i urin hos barnen vid 4 år var 15 µg/L och den var densamma hos både flickor och pojkar. Det fanns en svagt positiv korrelation mellan halterna av selen i erytrocyter och urin (rho: 0,17; p<0,010), vilket indikerar att halten i urin inte är lika tillförlitlig status-markör för selen som halten i plasma eller erytrocyter.

Medianhalten av *jod* i urin, en biomarkör för intag av jod på gruppnivå, var 110 µg/L (**Tabell 5**), vilket är ungefär som medianhalten på 114 µg/L vid 4 månaders ålder (Stravik et al. 2021). Halveringstiden för jod i kroppen är kort, varför koncentrationen i urin ger osäkert värde på status på individnivå. Enligt Världshälsoorganisationen (WHO) bör medianhalten av jod i urin hos skolbarn vara lägst 100 µg/L, med färre än 20% under 50 µg/L. Endast 17 NICE-barn (ca 4%) hade under 50 µg/L. Detta tyder på ett adekvat intag av jod hos NICE-barnen, trots att deras mammor hade ett otillräckligt intag under graviditeten (median: 113 µg/L jämfört med 150–249 µg/L som rekommenderas för medianvärdet för gravida kvinnor enligt WHO) (Stråvik et al. 2021). Medianhalten hos NICE-barnen var dock lägre än den tidigare rapporterade medianhalten av jod i urin hos svenska skolbarn (representativ grupp 6–12-åringar, n=857) som var 125 µg/L (range 11–757 µg/L) (Andersson et al. 2009). Det är viktigt att reda ut om skillnaden beror på ålder eller geografiskt läge, eller om det är en trend med lägre intag över tid. I Riksmaten ungdom 2016–2017 mättes halten av jod i urin i ett stickprov av barnen och där var medianhalten 118 µg/L bland pojkar (n=482) och 117 bland flickor (n=619) (Warensjö Lemming et al. 2018). Det är viktigt att i huvudsak använda joderat salt.

Koncentrationen av *mangan* i erytrocyter var 18,4 µg/kg, något högre för flickor (18,9 µg/kg) än för pojkar (17,7 µg/kg; p=0.16). Om man antar att cirka 60% av blodets mangan återfinns i erytrocyterna (Kippler and Oskarsson 2024) motsvarar detta cirka 15 µg/L i helblod. Liknande medianhalt uppmättes hos 12-åringarna i Riksmaten ungdom där medianhalten i helblod var 11 µg/L för flickor och 9,9 µg/L för pojkar (Almerud et al. 2020). Som jämförelse kan nämnas att medianhalten av mangan i helblod hos 6–12-åringar inom NHANES, det amerikanska övervaknings-programmet, var 10,2 µg/L (Signes-Pastor et al. 2021).

Barnens medianhalt av *zink* i erytrocyter var 8,9 mg/kg, vilket är ca dubbelt så högt som vid 4 månaders ålder (median: 4,5 mg/kg). Det fanns ingen korrelation mellan halterna av zink i erytrocyter och urin (rho: -0,03; p=0,7).

Medianhalten av *koppar* i erytrocyter var 718 µg/kg (705 µg/kg hos flickor och 735 µg/kg hos pojkar; p=0,20), vilket är lägre än medianhalten som uppmättes vid 4 månader (median: 980 µg/kg). Korrelationen mellan koppar i erytrocyter och urin var svagt positiv (rho: 0,18; p<0,010).

Slutsats

Sammantaget var den genomsnittliga exponeringen för toxiska metaller låg bland 4-åringarna i NICE-studien, men undersökningen visar även på stora variationer i koncentrationerna av toxiska metaller i blod och urin, varför det är viktigt att undersöka orsaker till variationerna samt att följa barns exponering över tid. Detsamma gäller halterna av essentiella element då kostmönster kan komma att ändras bland annat genom nya näringsrekommendationer som förutom hälsa även tar hänsyn till förändringar i miljön och klimatet. Det var få av mammornas och barnens demografiska faktorer som visade samband med barnens halter av toxiska och essentiella element, och de enstaka samband som fanns var generellt svaga.

Referenser

Ahmed S, Moore SE, Kippler M, Gardner R, Hawlader MD, Wagatsuma Y, et al. 2014. Arsenic exposure and cell-mediated immunity in pre-school children in rural bangladesh. Toxicol Sci 141:166-175.

Almerud P, Lignell S, Anderssson E, Lundh T, Zamaratskaia G, Sällsten G, et al. 2020. Metallhalter i blod hos svenska barn och ungdomar i undersökningen riksmaten ungdom 2016–17.

Almerud P, Zamaratskaia G, Lindroos AK, Bjermo H, Andersson EM, Lundh T, et al. 2021. Cadmium, total mercury, and lead in blood and associations with diet, sociodemographic factors, and smoking in swedish adolescents. Environ Res 197:110991.

Andersson M, Berg G, Eggertsen R, Filipsson H, Gramatkovski E, Hansson M, et al. 2009. Adequate iodine nutrition in sweden: A cross-sectional national study of urinary iodine concentration in school-age children. Eur J Clin Nutr 63:828-834.

Barany E, Bergdahl IA, Bratteby LE, Lundh T, Samuelson G, Schutz A, et al. 2002. Trace elements in blood and serum of swedish adolescents: Relation to gender, age, residential area, and socioeconomic status. Environ Res 89:72-84.

Barman M, Murray F, Bernardi AI, Broberg K, Bolte S, Hesselmar B, et al. 2018. Nutritional impact on immunological maturation during childhood in relation to the environment (nice): A prospective birth cohort in northern sweden. BMJ Open 8:e022013.

Berglund M, Lind B, Bjornberg KA, Palm B, Einarsson O, Vahter M. 2005. Inter-individual variations of human mercury exposure biomarkers: A cross-sectional assessment. Environ Health 4:20.

Blomhoff R, Andersen R, Arnesen EK, Christensen JJ, Eneroth H, Erkkola M, et al. 2023. Nordic nutrition recommendations 2023. Copenhagen:Nordic Council of Ministers.

Buekers J, Baken K, Govarts E, Martin LR, Vogel N, Kolossa-Gehring M, et al. 2023. Human urinary arsenic species, associated exposure determinants and potential health risks assessed in the hbm4eu aligned studies. Int J Hyg Environ Health 248:114115.

Carlson LA, Friberg L. 1957. The distribution of cadmium in blood after repeated exposure. Scand J Clin Lab Inv 9:67-70.

Chatzi L, Ierodiakonou D, Margetaki K, Vafeiadi M, Chalkiadaki G, Roumeliotaki T, et al. 2019. Associations of prenatal exposure to cadmium with child growth, obesity, and cardiometabolic traits. Am J Epidemiol 188:141-150.

De Craemer S, Croes K, van Larebeke N, De Henauw S, Schoeters G, Govarts E, et al. 2017. Metals, hormones and sexual maturation in flemish adolescents in three cross-sectional studies (2002-2015). Environ Int 102:190-199.

EFSA. 2010. Scentific opinon on lead in food. EFSA journal 8:1570.

EFSA. 2012. Scentific opinon on the risk for public health related to the presence of mercury and methylmercury in food. EFSA journal 10:2985.

Gardner RM, Kippler M, Tofail F, Bottai M, Hamadani J, Grander M, et al. 2013. Environmental exposure to metals and children's growth to age 5 years: A prospective cohort study. Am J Epidemiol 177:1356-1367.

Gustin K, Tofail F, Vahter M, Kippler M. 2018. Cadmium exposure and cognitive abilities and behavior at 10years of age: A prospective cohort study. Environ Int 113:259-268.

Gustin K, Barman M, Stravik M, Levi M, Englund-Ogge L, Murray F, et al. 2020. Low-level maternal exposure to cadmium, lead, and mercury and birth outcomes in a swedish prospective birth-cohort. Environ Pollut 265:114986.

Gustin K, Barman M, Skroder H, Jacobsson B, Sandin A, Sandberg AS, et al. 2021. Thyroid hormones in relation to toxic metal exposure in pregnancy, and potential interactions with iodine and selenium. Environ Int 157:106869.

Hruba F, Cerna M, Chen C, Harari F, Horvat M, Koppova K, et al. 2023. A regional comparison of children's blood cadmium, lead, and mercury in rural, urban and industrial areas of six european countries, and china, ecuador, and morocco. Int J Occup Med Environ Health 36:349-364.
Jarup L, Akesson A. 2009. Current status of cadmium as an environmental health problem. Toxicol Appl Pharm 238:201-208.
Kampouri M, Gustin K, Stråvik M, Barman M, Sandin A, Sandberg A-S, et al. 2023. Associations of gestational and early-life exposure to toxic metals and fluoride with a diagnosis of food allergy or atopic eczema at 1 year of age. Environ Int 178:108071.
Kim K, Argos M, Persky VW, Freels S, Sargis RM, Turyk ME. 2022. Associations of exposure to metal and metal mixtures with thyroid hormones: Results from the nhanes 2007-2012. Environ Res 212:113413.
Kippler M, Gyllenhammar I, Glynn A, Levi M, Lignell S, Berglund M. 2021. Total mercury in hair as biomarker for methylmercury exposure among women in central sweden- a 23 year long temporal trend study. Environ Pollut 268:115712.
Kippler M, Oskarsson A. 2024. Manganese - a scoping review for nordic nutrition recommendations 2023. Food Nutr Res 68.
Kollander B, Sand S, Almerud P, Ankarberg EH, Concha G, Barregard L, et al. 2019. Inorganic arsenic in food products on the swedish market and a risk-based intake assessment. Sci Total Environ 672:525-535.
Lentner C. 1981. Geigy scientific tables, vol. 3: Physical chemistry composition of blood, hematology somatomeric data. 8th ed. Basel, Switzerland:Ciba-Geigy, Ltd.
Lindberg AL, Ekstrom EC, Nermell B, Rahman M, Lonnerdal B, Persson LA, et al. 2008. Gender and age differences in the metabolism of inorganic arsenic in a highly exposed population in bangladesh. Environ Res 106:110-120.
Lu Y, Kippler M, Harari F, Grander M, Palm B, Nordqvist H, et al. 2015. Alkali dilution of blood samples for high throughput icp-ms analysis-comparison with acid digestion. Clin Biochem 48:140-147.
Lu Y, Ahmed S, Harari F, Vahter M. Impact of Ficoll density gradient centrifugation on major and trace element concentrations in erythrocytes and blood plasma. J Trace Elem Med Biol. 2015 Jan:29:249-54.
Lundh T, Assarsson E, Broberg K. 2019. Tidstrender för bly, kadmium och kvicksilver – en uppdatering 2019.
Malin Igra A, Warnqvist A, Rahman SM, Ekstrom EC, Rahman A, Vahter M, et al. 2021. Environmental metal exposure and growth to 10 years of age in a longitudinal mother-child cohort in rural bangladesh. Environ Int 156:106738.
Manousou S, Andersson M, Eggertsen R, Hunziker S, Hulthen L, Nystrom HF. 2020. Iodine deficiency in pregnant women in sweden: A national cross-sectional study. Eur J Nutr 59:2535-2545.
Marafante E, Vahter M, Dencker L. 1984. Metabolism of arsenocholine in mice, rats and rabbits. Sci Total Environ 34:223-240.
Mattisson K, Tekavec E, Lundh T, Olsson A, Stroh E. 2018. Miljömedicinsk hälsoövervakning av barn i områden med förorenad mark från glasbruk – Lessebo kommun. Nationell miljöövervakning på uppdrag av naturvårdverket. Arbets- och miljömedicin Syd.
Molin M, Ydersbond TA, Ulven SM, Holck M, Dahl L, Sloth JJ, et al. 2012. Major and minor arsenic compounds accounting for the total urinary excretion of arsenic following intake of blue mussels (mytilus edulis): A controlled human study. Food Chem Toxicol 50:2462-2472.

Molin M, Ulven SM, Meltzer HM, Alexander J. 2015. Arsenic in the human food chain, biotransformation and toxicology--review focusing on seafood arsenic. J Trace Elem Med Biol 31:249-259.
Naturvårdsverket Lo. 2020. Contaminants in blood and urine from adolescents in sweden. Uppsala:Livsmedelsverkets samarbetsrapport.
Navas-Acien A, Francesconi KA, Silbergeld EK, Guallar E. 2011. Seafood intake and urine concentrations of total arsenic, dimethylarsinate and arsenobetaine in the us population. Environ Res 111:110-118.
Ode A, Rylander L, Gustafsson P, Lundh T, Kallen K, Olofsson P, et al. 2015. Manganese and selenium concentrations in umbilical cord serum and attention deficit hyperactivity disorder in childhood. Environ Res 137:373-381.
Raqib R, Ahmed S, Ahsan KB, Kippler M, Akhtar E, Roy AK, et al. 2017. Humoral immunity in arsenic-exposed children in rural bangladesh: Total immunoglobulins and vaccine-specific antibodies. Environ Health Perspect 125:067006.
Ridefelt P, Aldrimer M, Rödöö P, Gustafsson J, Niklasson F, Hellberg D. 2013. Referensintervall för barn för vanliga klinisk-kemiska analyser. Läkartidningen 110:CDZC.
Rydbeck F, Bottai M, Tofail F, Persson LA, Kippler M. 2014. Urinary iodine concentrations of pregnant women in rural bangladesh: A longitudinal study. J Expo Sci Environ Epidemiol 24:504-509.
Schultze B, Lind PM, Larsson A, Lind L. 2014. Whole blood and serum concentrations of metals in a swedish population-based sample. Scand J Clin Lab Invest 74:143-148.
Signes-Pastor AJ, Desai G, Garcia-Villarino M, Karagas MR, Kordas K. 2021. Exposure to a mixture of metals and growth indicators in 6-11-year-old children from the 2013-16 nhanes. Expo Health 13:173-184.
Skroder H, Kippler M, De Loma J, Raqib R, Vahter M. 2018. Predictors of selenium biomarker kinetics in 4-9-year-old bangladeshi children. Environ Int 121:842-851.
Stajnko A, Lundh T, Assarson E, Akerberg Krook E, Broberg K. 2024. Lead, cadmium, and mercury blood levels in schoolchildren in southern sweden: Time trends over the last decades. Chemosphere 346:140562.
Stravik M, Gustin K, Barman M, Skroder H, Sandin A, Wold AE, et al. 2021. Infant iodine and selenium status in relation to maternal status and diet during pregnancy and lactation. Front Nutr 8:733602.
Stravik M, Gustin K, Barman M, Levi M, Sandin A, Wold AE, et al. 2023. Biomarkers of seafood intake during pregnancy - pollutants versus fatty acids and micronutrients. Environ Res 225:115576.
Taylor V, Goodale B, Raab A, Schwerdtle T, Reimer K, Conklin S, et al. 2017. Human exposure to organic arsenic species from seafood. Sci Total Environ 580:266-282.
Thomson CD. 2004. Assessment of requirements for selenium and adequacy of selenium status: A review. Eur J Clin Nutr 58:391-402.
Vahter M. 2002. Mechanisms of arsenic biotransformation. Toxicology 181-182:211-217.
Vahter M, Skroder H, Rahman SM, Levi M, Derakhshani Hamadani J, Kippler M. 2020. Prenatal and childhood arsenic exposure through drinking water and food and cognitive abilities at 10 years of age: A prospective cohort study. Environ Int 139:105723.
Valko M, Morris H, Cronin MT. 2005. Metals, toxicity and oxidative stress. Curr Med Chem 12:1161-1208.
Wang B, Tang C, Wang H, Zhou W, Chen Y, Zhou Y, et al. 2015. Influence of body mass index status on urinary creatinine and specific gravity for epidemiological study of children. Eur J Pediatr 174:1481-1489.

Warensjö Lemming E, Moraeus L, Petrelius Sipinen J, Lindroos AK. 2018. Riksmaten ungdom 2016-17 – del 2 näringsintag och näringsstatus, .Livsmedelsverket.
Wennberg M, Lundh T, Bergdahl IA, Hallmans G, Jansson JH, Stegmayr B, et al. 2005. Time trends in burdens of cadmium, lead, and mercury in the population of northern sweden. Environ Res.
Wennberg M, Lundh T, Sommar JN, Bergdahl IA. 2017. Time trends and exposure determinants of lead and cadmium in the adult population of northern sweden 1990-2014. Environ Res 159:111-117.