

Kadmiumexponering och markör för njurpåverkan hos yngre och medelålders kvinnor i Västsverige 2008

Göteborg den 1 februari 2010

Magnus Åkerström, yrkeshygieniker¹

Thomas Lundh, fil dr, kemist²

Kerstin Bergemalm-Rynell, 1:e kemist¹

Lars Barregård, professor, överläkare¹

Gerd Sällsten, adj prof, 1:e yrkes- och miljöhygieniker¹

¹ Västra Götalandsregionens Miljömedicinska Centrum,
Arbets- och miljömedicin, Sahlgrenska Universitetssjukhuset
och Sahlgrenska akademien, Göteborgs Universitet

² Arbets- och miljömedicin, Universitetssjukhuset i Lund,
Lunds Universitet

Innehållsförteckning

Sammanfattning	3
Bakgrund	4
Metoder	5
Urval av kvinnor	5
Intervju om bakgrundsfaktorer	6
Bestämning av kadmium och markörer för njurpåverkan	6
Statistisk bearbetning	6
Resultat	7
Bakgrundsfaktorer	7
Yngre kvinnor	7
Medelålders kvinnor	7
Kadmium i urin	7
Yngre kvinnor	7
Medelålders kvinnor	9
Alfa-1-mikroglobulin hos medelålders kvinnor	10
Interlaboratoriejämförelse	12
Diskussion	13
Validitet	13
Kadmium i urin	13
Markör för njurpåverkan – medelålders kvinnor	15
Tack	15
Referenser	16
Bilaga 1. Enkäter	19
Enkät medelålders kvinnor	19
Enkät yngre kvinnor	21
Bilaga 2. Instruktion för provinsamlingen	23

Sammanfattning

Huvudkällan till kadmiumexponering hos människa är kost och rökning. Låga järn-depåer, vilket är vanligt hos kvinnor i fertil ålder är associerat med förhöjt upptag av kadmium och kvinnor i eller över medelålder är en särskild riskgrupp. Genom att följa halten kadmium i urin i två åldersgrupper av kvinnor över tid kan alltså förändringar i exponeringen i riskgruppen följas. Urinkadmium är ett ofta använt mått på njurbördan och därmed kropps-bördan.

Detta projekt är en del av det program för hälsorelaterad miljöövervakning, som initierats och finansieras av Naturvårdsverket. Undersökningen är även tänkt att spegla eventuella regionala skillnader i exponering varför studien genomförs regelbundet i fyra olika regioner i landet (en region/år). En liknande undersökning genomfördes i Västra Götaland, Härryda kommun, år 2002 och 2003.

150 slumpvis utvalda yngre kvinnor i åldern 20-29 år, samt 190 slumpvis utvalda medelålders kvinnor i åldern 50-59 år, boende i Härryda kommun, tillfrågades om att delta i undersökningen. Andelen yngre respektive medelålders kvinnor som accepterade att delta var 59 % respektive 63 % (78/133 samt 120/190) av målgrupperna då 17 av de 150 yngre kvinnorna som kontaktades inte bodde kvar på adressen. Samtliga deltagande sände in prover från första morgonurinen och besvarade ett frågeformulär om bland annat kost och rökvanor. I urinproverna analyserades kadmium (U-Cd), kreatinin och specifik vikt. För de medelålders kvinnorna analyserades även en njureffektmarkör, alfa-1-mikroglobulin (U-A1M).

De yngre kvinnorna har genomsnittligt lägre U-Cd än medelålders kvinnor vilket beror på att kadmium har en lång halveringstid, lagras i njuren och ökar med åldern. Rökare har i båda grupperna högre U-Cd än kvinnor som aldrig rökt. Detta beror på att tobak i cigaretter innehåller kadmium som man andas in vid cigarett-rökning.

Hos de yngre kvinnorna var medianen av U-Cd 0,09 µg/g krea. U-Cd var cirka 40 % högre hos aktiva rökare jämfört med kvinnor som aldrig rökt ($p=0,04$). För de medelålders kvinnorna var medianen av U-Cd 0,21 µg/g krea. I denna grupp var U-Cd (µg/g krea) mer än dubbelt så hög hos de aktiva rökarna jämfört med kvinnorna som aldrig rökt ($p<0,0001$). Signifikant högre halter erhöles för någonsin-rökare jämfört med aldrig-rökare ($p=0,0007$) samt mellan f.d. rökare och aldrig-rökare ($p=0,04$). Halterna var likartade med de resultat man fått i andra likande undersökningar i olika delar av Sverige. Det fanns inga statistiskt signifikanta samband mellan njureffektmarkören U-A1M och kadmiumhalten i urin bland medelålders kvinnorna i den totala gruppen i denna undersökning.

Det har föreslagits att indikatorn för U-Cd skall vara andelen kvinnor som överskrider 0,5 µg/g krea, vilket har ansetts innebära en 5 % överrisk för tidiga (subkliniska) effekter på njurfunktion, respektive andelen kvinnor som överstiger 0,8 µg/g krea, som innebär 10 % överrisk (Berglund och Åkesson 2008). Ingen av de yngre kvinnorna översteg dessa nivåer. För de medelålders någonsin-rökarna är andelen över indikatorgränserna (16 % ($>0,5$ µg/g krea) respektive 3 % ($>0,8$ µg/g krea)) i denna undersökning något lägre än vad man funnit i de tidigare undersökningarna i de olika regionerna. För medelålders kvinnor som aldrig rökt har man funnit mycket varierande andel i de

olika studierna. Andelen i denna studie, 5 % ($>0,5 \mu\text{g/g}$ krea) respektive 2 % ($>0,8 \mu\text{g/g}$ krea), överensstämmer med de man fann i Stockholms län 2004.

Urinkadmiumhalterna för såväl de yngre som de medelålders kvinnorna ser ut att vara lägre jämfört med motsvarande undersökningar bland kvinnor i Härryda kommun 2002 och 2003. Det råder dock en osäkerhet om detta beror på skillnader i kadmiumanalyser eller om en reell sänkning skett. En interlaboratoriejämförelse visade på skillnader i analysresultat mellan laboratorierna i Lund och Stockholm. Detta är under utredning och förnyade jämförelser kommer att utföras.

Bakgrund

Huvudkällan till kadmiumexponering är kost och rökning. I vissa områden i Sverige finns naturligt förhöjda kadmiumhalter och det finns även vissa kontaminerade områden. Kadmium tas relativt lätt upp av olika grödor, och halten i grödor varierar beroende på växtslag, markförhållanden och nederbörd. Kontaminering av åkermark och därmed grödor sker framför allt genom nedfall från luften och genom tillförsel av kadmiumhaltig mineralgödsel eller slam.

Spridningen är dock mycket stor mellan individer även i områden med "normala" kadmiumhalter. Kostens sammansättning, t.ex. fiberinnehåll, skaldjur, konsumtion av lever och njure påverkar kadmiumintaget. Den huvudsakliga exponeringen för kadmium sker hos flertalet svenskar, via spannmål (över 40 procent av det totala kadmiumintaget), grönsaker, potatis och övriga rotfrukter (sammanlagt över 30 procent; (Olsson et al., 2002)). Födan står för den huvudsakliga kadmiumexponeringen i den icke-rökande delen av befolkningen. Det totala kadmiumintaget ligger vanligtvis mellan 10 och 20 μg per dag. Rökare har betydligt högre kadmiumexponering än icke-rökare (Jarup et al., 1998).

Kadmium ansamlas framför allt i njurarna och utsöndras i urin. Eliminationen är dock långsam. Vid ett konstant intag av kadmium ökar därför kadmiumhalten i njurarna med åldern (Barregard et al., 2010). Skadliga effekter på njurar (t.ex. ökad äggviteutsöndring) och skelett (minskad bentäthet) har på senare år påvisats vid lägre exponeringsnivåer än tidigare (Alfven et al., 2000, Buchet et al., 1990, Jarup et al., 1998, Jarup et al., 1995, Jarup et al., 2000, Staessen et al., 1999, Akesson et al., 2006, Schutte et al., 2008, Gallhager et al., 2008). Nyligen genomförda epidemiologiska studier av kadmiumexponering och effekter på njurfunktion hos medelålders kvinnor i Skåne talar för att både tubulära- och glomerulära effekter kan uppstå vid en exponering motsvarande 1 μg kadmium/g kreatinin (Akesson et al., 2005, Suwazono et al., 2006). Europeiska livsmedelsmyndigheten (EFSA, European Food and Safety Authority) angav förra året att urinkadmium (U-Cd) bör ligga under 1 $\mu\text{g/g}$ kreatinin för att undvika njurskador. Epidemiologiska studier som använt olika effektmärkörer för tidig njurpåverkan har funnit påverkan vid urinkadmiumhalter mellan 0,5-3 $\mu\text{g/g}$ kreatinin. Detta talar för att känsligheten i befolkningen är större än vad man tidigare trott och att effekterna uppstår vid lägre halter än vad som tidigare påvisats.

Det senaste årtiondet har studier visat att kadmium även kan påverka skelettet, och ha betydelse för benskörhet och benskörhetsfrakturer, vid betydligt lägre halter än de som

under 1950- och 1960-talet gav upphov till den mycket smärtsamma skelettsjukdomen Itai-itai i kontaminerade områden i Japan. Studier både i Sverige och Belgien talar för ett samband mellan låg, långvarig kadmiumexponering och minskad bentäthet (Alfven et al., 2000, Akesson et al., 2006, Schutte et al., 2008, Gallhager et al., 2008) och ökad risk för frakturer (Alfven et al., 2004).

Kvinnor utgör riskgrupp vid kadmiumexponering. Låga järndepåer, vilket är vanligt hos kvinnor i fertil ålder är associerat med förhöjd kadmiumabsorption (Berglund et al., 1994). Kvinnor i eller över medelålder är en särskild riskgrupp. Genom att följa halten kadmium i urin i två åldersgrupper av kvinnor över tid kan alltså förändringar i exponeringen i riskgruppen följas. Urinkadmium är ett ofta använt mått på njurbördan och därmed kroppsbördan.

Detta projekt är en del av det program för hälsorelaterad miljöövervakning, som initierats och finansieras av Naturvårdsverket. För uppföljning av de miljömål som riksdag och regering fastställt görs regelbunden ”miljöövervakning” av människors exponering för att kunna följa tidstrender och kartlägga geografiska skillnader. Uppdraget roterar mellan olika regioner sedan år 2000 och genomfördes 2008/2009 av Arbets- och miljömedicin i Göteborg.

Undersökningen är även tänkt att spegla eventuella regionala skillnader i exponering varför studien genomförs regelbundet i fyra olika regioner i landet (en region/år). En liknande undersökning genomfördes i Västra Götaland, Härryda kommun, år 2002 och 2003 (Barregård et al., 2003, Sällsten et al., 2003).

Metoder

Urval av kvinnor

I början av november 2008 kontaktades per brev 150 slumpvis utvalda yngre kvinnor i åldern 20-29 år, samt 190 slumpvis utvalda medelålders kvinnor i åldern 50-59 år, boende i Härryda kommun, med förfrågan om att delta i undersökningen rörande kadmiumexponering. I brevet fanns en beskrivning av syftet med undersökningen, en blankett om samtycke, ett frågeformulär samt instruktion och utrustning för urinprovtagning.

Yngre personer som inte skickade in urinprov inom en treveckorsperiod tillfrågades per telefon om de ville delta. Till medelålders personer sändes en skriftlig påminnelse ut. Sammanlagt 78 yngre och 120 medelålders kvinnor sände in både urinprov och ifyllt frågeformulär. Andelen yngre respektive medelålders kvinnor som accepterade att delta var 59 % respektive 63 % (78/133 samt 120/190) av målgrupperna då 17 av de 150 yngre kvinnorna som kontaktades inte bodde kvar på adressen.

Intervju om bakgrundsfaktorer

I frågeformuläret kartlades livstidsrökvanor (20 cigaretter per dag i ett år = 1 pack-år), eventuell yrkesexponering för kadmium, antal födda barn samt kostvanor (bilaga 1). Kost indelades i normalkost, laktovegetarisk, vegankost etc.

Bestämning av kadmium och markörer för njurpåverkan

De kvinnor som accepterade att delta i studien använde det material som fanns medsänt i utskicket, en pappersmugg samt två 13 ml polypropenrör (Sarstedt). I en skriftlig instruktion (bilaga 2) ombads kvinnorna att enligt anvisning lämna prov av första morgonurinen. De två proverna sändes i ett speciellt svarskuvert per post till Arbets- och miljömedicin, Göteborg. Proverna förvarades i frys i avvaktan på analys.

Ett av rören användes för bestämning av kadmium i urin, som utfördes vid Arbets- och miljömedicin i Lund, med induktivt kopplad masspektrometri (ICP-MS; (Barany et al., 1997)).

Detektionsgränsen var 0,03 µg/l. Externt referensmaterial analyserades i samma analysomgångar som de aktuella urinproverna. För ett av dessa referensmaterial (Batch D-05-14, Centre de Toxicologie du Quebec, Interlaboratory comparison Program) erhöles 0,95±0,04 µg/l (N=15) mot rekommenderade värdet 1,1±0,10 µg/l. För två andra referensmaterial (Batch OK4636 och 0511545, Seronorm, Sero AS, Billingstad Norway) erhöles ett medelvärde på 0,25 µg/l (N=15, SD=0,03 µg/l) mot rekommenderade värdet 0,26-0,36 µg/l samt 4,2 µg/l (N=15, SD=0,01 µg/l) mot rekommenderade värdet 4,2-5,0 µg/l.

I en interlaboratoriejämförelse har nio av proverna (i vilka 2 % HNO₃ tillsatts) valts ut och skickats till Institutet för miljömedicin (IMM), Stockholm för analys av U-Cd med ICP-MS (ansvarig: docent Marika Berglund).

Det andra röret användes för bestämning av specifik vikt, kreatininhalt (krea) och alfa-1-mikroglobulin (U-A1M, protein HC). U-A1M analyserades endast för de medelålders kvinnorna. Kreatininanalyserna utfördes vid Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg. U-A1M analyserades med ELISA-kit (Immundiagnostik AG, Bernheim, Tyskland) vid AMM Göteborg, och tillverkarens kontrollprover analyserades samtidigt som proverna. Specifik vikt (SG) bestämdes med hjälp av en portabel refraktometer (Digit-012, ref 8100.0120, Ser.nr. 066053). Densitetskorrigeringen av provsvaren utgick ifrån referensvärdet 1,015 (Suwazono et al., 2005) enligt formeln $U-Cd (\mu g/l) \times (1,015 - 1)/(SG - 1)$.

Statistisk bearbetning

Den statistiska bearbetningen utfördes med SAS (SAS version 9.1). Skillnader mellan grupper testades med Wilcoxon's rangsummetest. Tvåsidiga p-värden anges om inget annat specificeras. Inverkan av olika faktorer på U-Cd och U-A1M analyserades med multipel linjär regression, där så var motiverat efter logtransformering.

Resultat

Bakgrundsfaktorer

Yngre kvinnor

Medelåldern bland de 78 kvinnorna var 24,9 år. Av 78 kvinnor hade 47 aldrig rökt. Av 31 någonsin-rökare var 15 f.d. rökare och 16 rökte fortfarande. Medelvärde för antalet pack-år var 4,7 för alla som någonsin rökt, 4,5 hos f.d. rökarna och 5,0 för de som fortfarande rökte. För en av de nuvarande rökarna saknades uppgifter om rökvanor. De flesta, 83 %, (65 personer) åt normalkost. Tjugotvå kvinnor hade 1-2 barn och 56 kvinnor var barnlösa. Ingen kvinna bedömdes ha varit kadmiumexponerad i sitt yrke.

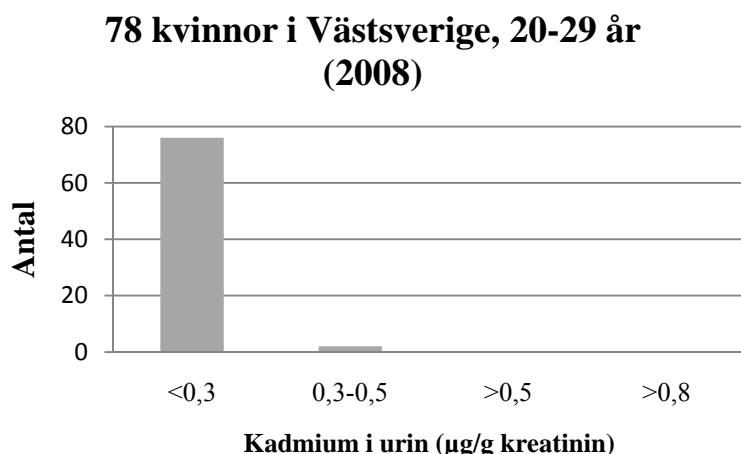
Medelålders kvinnor

Medelåldern bland de 120 kvinnorna var 54,8 år. Av 120 kvinnor hade 57 aldrig rökt. Av 63 någonsin-rökare var 48 f.d. rökare och 15 rökte fortfarande. Medelvärde för antalet pack-år var 12,4 för alla som någonsin rökt, 10,7 hos f.d. rökarna och 17,8 för de som fortfarande rökte. För två f.d. rökare saknades uppgifter om rökvanorna. De flesta, 91 %, (109 personer) åt normalkost, övriga hade i huvudsak angivit övrig kost. Sjuttioen kvinnor hade 1-2 barn, 38 kvinnor hade >2 barn och 11 kvinnor var barnlösa. Medel- och medianantalet barn var 2. Ingen kvinna bedömdes ha varit kadmiumexponerad i arbetet men för en kvinna saknades uppgift om yrke.

Kadmium i urin

Yngre kvinnor

76 kvinnor (97 %) hade U-Cd < 0,3 µg/g krea (figur 1). Endast 2 yngre kvinnor (1,7 %) hade ett U-Cd > 0,3 µg/g krea. En dessa kvinnor var aktiv rökare (0,2 packår) och den andra var aldrig-rökare. Ingen kvinna hade ett U-Cd > 0,5 eller > 0,8 µg/g krea.



Figur 1: Antalet yngre kvinnor med U-Cd (µg/g krea) <0,3, 0,3-0,5, >0,5 respektive >0,8.

Som framgår av tabell 1 var medianen för U-Cd 0,09 µg/g krea för samtliga individer. Tre av kvinnorna hade ett kreatinivärde över 3,0 g/l (där U-Cd värdet i µg/g krea blir ett osäkert mått) men resultatet påverkades inte nämnvärt när dessa tre individer plockades bort.

En kvinna vardera rapporterade diabetes och njursjukdom men inga av dessa kvinnors resultat utgjordes av ett extremvärde.

Tabell 1: Kadmium i urin (U-Cd) hos samtliga 78 kvinnor i åldern 20-29 år (medianåldern 25 år) och uppdelat på rök kategorier och korrigerat för kreatinin respektive densitet.

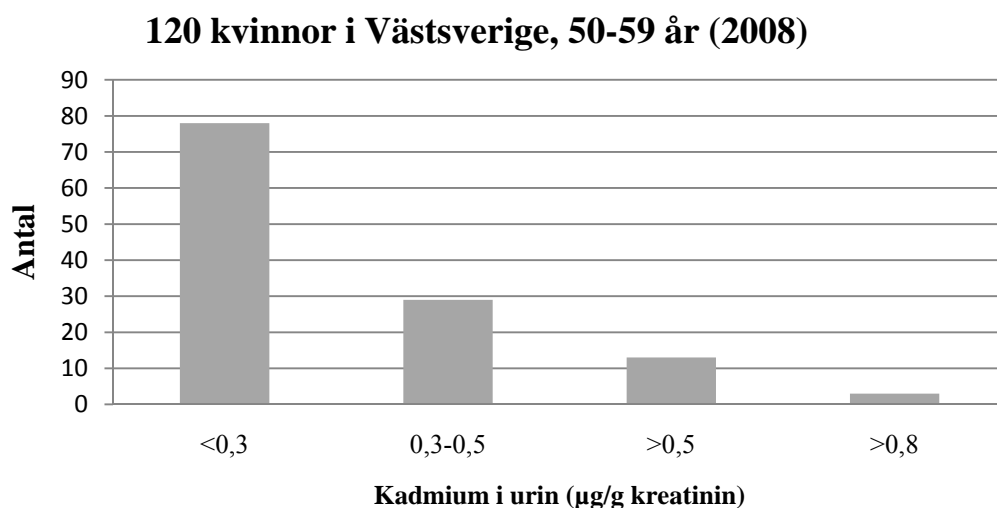
Yngre	U-Cd (µg/g krea)			U-Cd (µg/l (SG ref=1,015))			U-Cd (µg/l)		
	n	Medel	Median	Range	Medel	Median	Range	Medel	Median
Alla	78	0,10	0,09	0,03-0,36	0,11	0,09	0,01-0,35	0,18	0,15
Aldrig rökt	47	0,09	0,08	0,03-0,33	0,10	0,08	0,01-0,31	0,17	0,13
Någonsin rökt	31	0,12	0,11	0,05-0,36	0,12	0,10	0,04-0,35	0,19	0,18
F.d. rökare	15	0,11	0,08	0,05-0,25	0,10	0,09	0,05-0,23	0,17	0,15
Aktiva rökare	16	0,13	0,11	0,05-0,36	0,14	0,12	0,04-0,35	0,21	0,18

U-Cd (µg /g krea) var cirka 40 % högre hos aktiva rökare jämfört med kvinnor som aldrig rökt (p=0,04). Det var även en signifikant högre nivå bland någonsin-rökarna jämfört med aldrig-rökarna (p=0,049), men inte när individerna med kreatinivärde över 3,0 g/l utslöts.

Vid multipel linjär regression med U-Cd (logtransformerat) som beroende variabel (kvinnor med krea>3,0 g/l utslöts) sågs en signifikant effekt i totalmaterialet av rökning (aldrig/någonsinrökare, p=0,04) då hänsyn togs till ålder (NS) och antal barn (NS). För någonsin-rökare sågs en signifikant effekt av åldern (p=0,05) då hänsyn tagits till antalet barn (NS) och cigarettkonsumtionen (pack-år (NS)). Hos aldrig-rökarna sågs ingen signifikant effekt av ålder eller antal barn.

Medelålders kvinnor

78 kvinnor (65 %) hade U-Cd < 0,3 µg/g krea (figur 2). 42 kvinnor (35 %) hade ett U-Cd > 0,3 µg/g krea, 13 kvinnor (11%) hade U-Cd > 0,5 µg/g krea och 3 kvinnor (2,5 %) hade U-Cd > 0,8 µg/g krea. Den procentuella andelen med U-Cd över 0,5 µg/g krea respektive 0,8 µg/g krea var högst bland de aktiva rökarna, 33 % respektive 7 % (tabell 2).



Figur 2: Antalet medelålders kvinnor med U-Cd (µg/g krea) <0,3, 0,3-0,5, >0,5 respektive >0,8.

Tabell 2: Andelen (%) av kvinnorna som hade ett urinkadmium som översteg 0,5 µg/g krea respektive 0,8 µg/g krea uppdelat på de olika rökkategorierna.

Medelålders	U-Cd > 0,5 µg/g krea	U-Cd > 0,8 µg/g krea
Alla	13 %	3 %
Aldrig rökt	5 %	2 %
Någonsin rökt	16 %	3 %
F.d. rökare	10 %	2 %
Aktiva rökare	33 %	7 %

Som framgår av tabell 3 var medianen för U-Cd för samtliga individer 0,21 µg/g krea. En kvinna hade kreatininvärde under 0,3 g/l men resultatet påverkades inte nämnvärt när den individen uteslöts. Fem kvinnor rapporterade diabetes och en kvinna rapporterade njursjukdom men inga av dessa kvinnors resultat utgjordes av ett extremvärde.

Tabell 3: Kadmium i urin (U-Cd) hos samtliga 120 kvinnor i åldern 50-59 år (medianåldern 55 år), uppdelat på rökategorier och korrigerat för kreatinin respektive densitet.

Medelålders	n	U-Cd ($\mu\text{g/g}$ krea)			U-Cd ($\mu\text{g/l}$ (SG ref=1,015))			U-Cd ($\mu\text{g/l}$)	
		Medel	Median	Range	Medel	Median	Range	Medel	Median
Alla	120	0,28	0,21	0,06-1,09	0,25	0,21	0,06-1,04	0,29	0,21
Aldrig rökt	57	0,23	0,18	0,08-0,89	0,21	0,17	0,06-1,04	0,25	0,18
Någonsin rökt	63	0,33	0,26	0,06-1,09	0,28	0,24	0,06-0,89	0,33	0,23
F.d. rökare	48	0,27	0,22	0,06-0,93	0,24	0,21	0,06-0,85	0,27	0,20
Aktiva rökare	15	0,49	0,41	0,18-1,09	0,40	0,39	0,20-0,89	0,50	0,50

U-Cd ($\mu\text{g/g}$ krea) var mer än dubbelt så hög hos de aktiva rökarna jämfört med kvinnorna som aldrig rökt ($p < 0,0001$). Signifikant högre halter erhöles för någonsin-rökare jämfört med aldrig-rökare ($p = 0,0007$) samt mellan f.d. rökare och aldrig-rökare ($p = 0,04$).

Vid multipel linjär regression med U-Cd (logtransformerat) som beroende variabel (en kvinna med krea $< 0,3$ g/l uteslöts) sågs en signifikant effekt i totalmaterialet av rökning (aldrig rökare/någonsin-rökare, $p = 0,005$) och ålder ($p = 0,02$) då hänsyn togs till antal barn (NS). För någonsin-rökare sågs en signifikant effekt av åldern ($p = 0,005$) och cigarettkonsumtionen i pack-år ($p < 0,0001$) då hänsyn togs till antal barn (NS). En konsumtion av 10 pack-år motsvarade en ökning av U-Cd med cirka $0,06$ $\mu\text{g/g}$ krea jämfört med aldrig-rökarna. Hos aldrig-rökarna sågs ingen signifikant effekt av ålder eller antal barn.

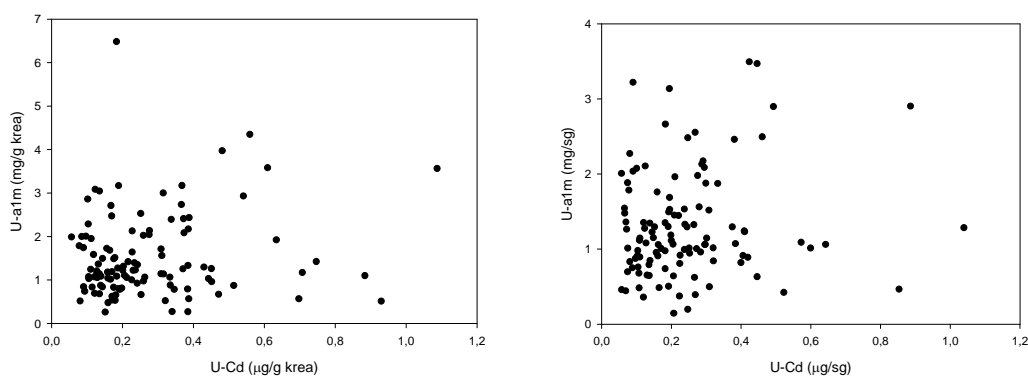
Alfa-1-mikroglobulin hos medelålders kvinnor

U-A1M framgår av tabell 4. Fem av de medelålders kvinnorna angav att de hade diabetes och en angav njursjukdom i frågeformuläret. Dessa individer har uteslutits i beräkningarna. En kvinna hade kreatininvärde under $0,3$ g/l och när denna individ uteslöts i beräkningarna höjdes medelvärdet för U-A1M något i kategorin med U-Cd $0,3$ - $0,49$ $\mu\text{g/g}$ krea. För U-A1M var 75:e percentilen $2,0$ mg/g kreatinin respektive $1,5$ mg/l densitetskorrigerat (SG ref=1,015) och andelen över detta värde i respektive kategori var högre i grupperna med högre U-Cd.

Tabell 4: Halten U-A1M (kreatinin- respektive densitetskorrigerade värden) hos kvinnor i åldern 50-59 år, uppdelade på olika grupper utifrån U-Cd-värdet, samt andelen kvinnor med värden över 75:e percentilen i respektive grupp.

Medelålders U-Cd ($\mu\text{g/g krea}$)	n	U-A1M (mg/g krea)			U-A1M (mg/l (SG ref=1,015))			Andel (%) > 75:e percentilen
		Medel	Median	Range	Medel	Median	Range	
Alla	114	1,5	1,2	0,3-6,5	1,3	1,1	0,1-3,5	25
<0,3	75	1,4	1,2	0,3-6,5	1,3	1,1	0,4-3,2	20
0,3-0,49	28	1,5	1,3	0,3-4,0	1,3	1,1	0,1-3,5	32
<0,5	103	1,5	1,2	0,3-6,5	1,3	1,1	0,1-3,5	23
$\geq 0,5$	11	2,0	1,4	0,5-4,3	1,7	1,2	0,4-3,5	36

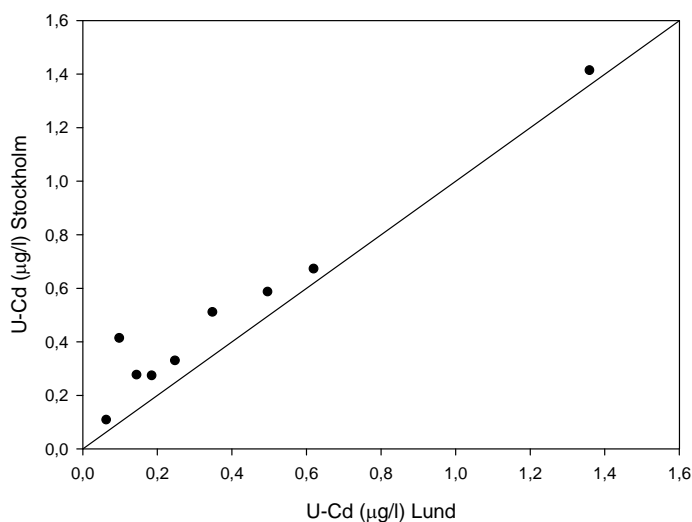
Som framgår av tabellen finns en viss ökning av U-A1M med ökat U-Cd och en signifikant korrelation erhöles för de aktiva rökarna ($r_s=0,59$, $p=0,04$, $n=12$). Inga signifikanta korrelationer iaktogs i totalmaterialet (figur 3) eller i de olika rökkategorierna och inte heller hos icke-rökarna. Det fanns inga signifikanta skillnader i halten U-A1M mellan grupperna med U-Cd under eller över $0,5 \mu\text{g/g krea}$ eller under eller över $0,3 \mu\text{g/g krea}$. Det var heller ingen signifikant skillnad mellan grupper i andel med U-A1M över 75-percentilgränsen. Vid multipel linjär regression med logtransformerat U-A1M (mg/g krea) som beroende variabel var varken U-Cd ($\mu\text{g/g krea}$), ålder eller rökning signifikanta faktorer.



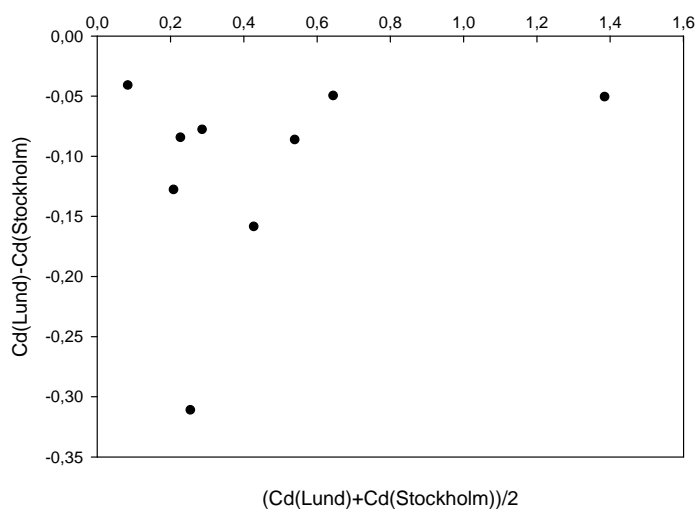
Figur 3: U-A1M mot U-Cd korrigerat för kreatinin respektive specifik vikt.

Interlaboratoriejämförelse

Generellt erhöles högre värden vid den jämförande analysen av U-Cd i Stockholm än vid analysen i Lund på de utvalda proverna (figur 4-5). Vid AMM i Lund erhöles ett genomsnittsvärde på 0,40 $\mu\text{g/l}$ (median 0,25 $\mu\text{g/l}$) och vid IMM i Stockholm 0,51 $\mu\text{g/l}$ (median 0,41 $\mu\text{g/l}$). För ett av proverna avvek resultatet vid de båda laboratorierna betydligt mer än övriga. Resultaten vid de båda analyserna uppvisade en hög korrelation ($r_p = 0,979$) särskilt efter det att "outliern" tagits bort från beräkningarna ($r_p = 0,995$).



Figur 4: Analysresultatet från Stockholm (U-Cd $\mu\text{g/l}$) plottat mot analysresultatet från Lund på samma prover.



Figur 5: Bland-Altman-plot för resultaten vid interlaboratoriejämförelsen.

Diskussion

Validitet

Studiepopulationen 2008 är inte identisk med studiepopulationen 2003 men den är vid båda undersökningstillfällena slumpvis vald bland boende i Härryda kommun utanför Göteborg. I detta geografiska område bor cirka 89 % i tätort och resterande i glesbygd. 73 % av invånarna bor i småhus och 13 % av invånarna har föräldrar som är födda utanför Sverige. Andelen kvinnor som accepterade ett medverka i studien var acceptabelt, 59 % bland de yngre kvinnorna respektive 63 % bland de medelålders. Antalet kvinnor som aldrig rökt var 47 respektive 57 individer vilket motsvarar det antal som är önskvärt för att kunna studera tidtrends (Berglund och Åkesson 2008).

De referensmaterial som användes vid bestämning av urinkadmium i denna studie är desamma som användes vid motsvarande analyser i samband med undersökningar av kvinnor i Skåne och Norr- och Västerbotten (Wennberg et al., 2007). Analyserna utfördes i båda fallen av AMM Lund som för ett av referensmaterialen år 2007 erhöles ett värde på 0,97 µg/l jämfört med 0,95 µg/L i denna studie och i ett annat referensmaterial erhöles 2007 0,27 µg/l mot 0,25 µg/l i denna studie. I Lund pågår förnyad analys av ett antal prover från denna studie och från våra tidigare undersökningar från 2002 och 2003. De muggar som användes för att samla urinen kommer från samma tillverkare och tillverkningsomgång och instruktionen för insamling har varit densamma. Vi bedömer därför att kontamineringsrisken varit låg och likartad vid de olika provtagnings-tillfällena vid undersökningarna bland kvinnor i Härryda kommun.

Kadmium i urin

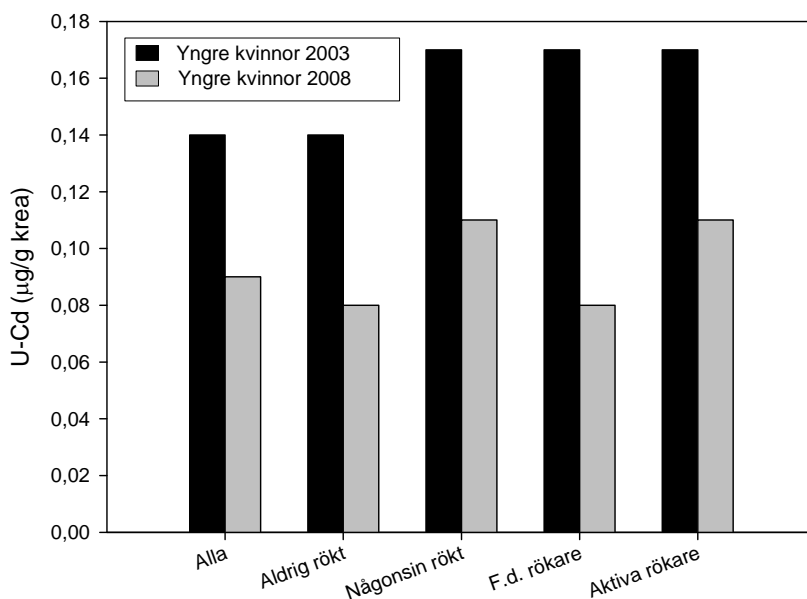
De yngre kvinnorna har genomsnittligt lägre halter än medelålders kvinnor vilket beror på att kadmium har en lång halveringstid, lagras i njuren och ökar med åldern (Barregard et al, 2010). Rökare har i båda grupperna högre U-Cd än kvinnor som aldrig rökt. Detta beror på att tobak i cigaretter innehåller kadmium som man andas in vid cigarettrökning.

Halterna av U-Cd (µg/g krea) är nu i nivå med eller strax under de halter som rapporterats från motsvarande undersökningar i övriga Sverige (Berglund och Åkesson 2008). För aldrig rökarna låg halten för de yngre kvinnorna i denna undersökning på 0,08 µg/g krea vilket överensstämmer med nivåerna som erhållits i Stockholms län, Skåne och Norr- och Västerbotten i tidigare undersökningar. Även för medelålders kvinnorna som aldrig rökt var halten snarlik (0,18 µg/g krea) den som erhöles för motsvarande åldersgrupp kvinnor i Skåne och Norr- Västerbotten (Berglund och Åkesson 2008). Densitetskorrigerat ligger medianen likartat jämfört medianen för kvinnor i Norr- och Västerbotten (Wennberg et al., 2007); för de yngre kvinnorna erhöles 0,11 µg/l i norr mot 0,09 µg/l i denna studie och för de äldre kvinnorna 0,22 µg/l i norr mot 0,21 µg/l.

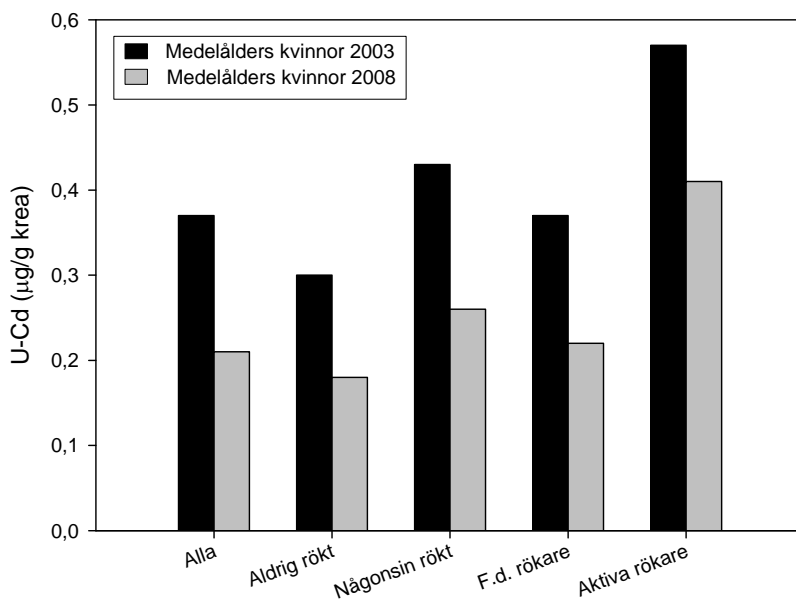
Det har föreslagits att indikatorn för U-Cd skall vara andelen kvinnor som överskrider 0,5 µg/g krea, vilket innebär en 5 % överrisk för tidiga (subkliniska) effekter på njurfunktion, respektive andelen kvinnor som överstiger 0,8 µg/g krea, som innebär 10 % överrisk (Berglund och Åkesson 2008). Ingen av de yngre kvinnorna översteg dessa nivåer. I föregående undersökning år 2003 i Västra Götaland (Sällsten et al., 2003) hade

cirka 5 % av de yngre aldrig-rökande kvinnorna halter över 0,5 µg/g krea. Om detta beror på analysskillnader mellan undersökningstillfällena måste utredas, se validitetsavsnittet. För de medelålders någonsin-rökarna är andelen över indikatorgränserna i denna undersökning lägre än vad man funnit i de tidigare undersökningarna i de olika regionerna (Berglund och Åkesson 2008). För medelålders kvinnor som aldrig rökt har man funnit mycket varierande andel i de olika studierna. Andelen i denna studie, 5 % (>0,5 µg/g krea) respektive 2 % (>0,8 µg/g krea), överensstämmer med de man fann i Stockholms län 2004 (Berglund och Åkesson 2008). Jämfört med undersökningen i Västra Götaland 2002 är andelen med >0,5 µg/g krea nu betydligt lägre, 5 % jämfört med 16 % 2002 (Barregård et al., 2003). Detta får tolkas med försiktighet då det eventuellt kan föreligga analysskillnader, se ovan.

Urinkadmiumhalterna för såväl de yngre som de medelålders kvinnorna ser ut att vara lägre (figur 6 respektive figur 7) jämfört med motsvarande undersökningar 2002 och 2003 (Barregård et al., 2003, Sällsten et al., 2003). Det råder dock en osäkerhet om detta beror på skillnader i kadmiumanalyser eller om en reell sänkning skett. Detta utreds vidare med nya jämförelser mellan laboratorierna på IMM och AMM Lund samt förnyad analys av några prover från undersökningarna 2002/2003 vid AMM i Lund. Inga påtagliga skillnader i ålder eller rökvanor kunde ses mellan studiepopulationerna 2008 och 2002/2003.



Figur 6: Jämförelse mellan undersökningen 2008 och 2003 i gruppen yngre kvinnor (20-29 år) beträffande urinkadmium (medianvärden, µg/g krea) uppdelat på de olika rökkategorierna. Observera att jämförelserna är osäkra, se ovan.



Figur 7: Jämförelse mellan undersökningen 2008 och 2002 i gruppen medelålders kvinnor (50-59 år) beträffande urinkadmium (medianvärden, µg/g krea) uppdelat på de olika rökkategorierna. Observera att jämförelserna är osäkra, se ovan.

Markör för njurpåverkan – medelålders kvinnor

Vi fann inget samband mellan U-A1M och U-Cd bland de medelålders kvinnorna i denna undersökning. Beräkningar i ett större datamaterial från flera liknande studier visade på en signifikant inverkan av U-Cd på logtransformerat U-A1M (Berglund och Åkesson, 2008). Modellen hade dock en låg förklaringsgrad.

U-A1M har analyserats med olika metoder vid de både liknande undersökningarna 2002 och 2008 varför en jämförelse med resultatet från den tidigare undersökningen inte kan utföras. ELISA metoden som nu använts är känsligare och A1M kunde bestämmas i samtliga urinprover vilket inte var fallet i undersökningen 2002 (Barregård et al., 2003). Däremot är halterna generellt lägre.

Tack

Gunnel Garsell tackas för hjälp vid insamling av data samt layout av rapporten, Maria Wallin tackas för hjälp med insamling av data. Medel för undersökning har erhållits från Naturvårdsverket, Hälsorelaterad miljöövervakning.

Referenser

- AKESSON, A., BJELLERUP, P., LUNDH, T., LIDFELDT, J., NERBRAND, C., SAMSIOE, G., SKERFVING, S. & VAHTER, M. (2006) Cadmium-induced effects on bone in a population-based study of women. *Environ Health Perspect*, 114, 830-4.
- AKESSON, A., LUNDH, T., VAHTER, M., BJELLERUP, P., LIDFELDT, J., NERBRAND, C., SAMSIOE, G., STROMBERG, U. & SKERFVING, S. (2005) Tubular and glomerular kidney effects in Swedish women with low environmental cadmium exposure. *Environ Health Perspect*, 113, 1627-31.
- AKESSON A, BJELLERUP P, LUNDH T, ET AL. (2006) Cadmium-induced effects on bone in a population-based study of women. *Environ Health Perspect* 114, 830-4.
- ALFVEN, T., ELINDER, C. G., CARLSSON, M. D., GRUBB, A., HELLSTROM, L., PERSSON, B., PETTERSSON, C., SPANG, G., SCHUTZ, A. & JARUP, L. (2000) Low-level cadmium exposure and osteoporosis. *J Bone Miner Res*, 15, 1579-86.
- ALFVEN, T., ELINDER, C. G., HELLSTROM, L., LAGARDE, F., JARUP, L., CARLSSON, M. D., GRUBB, A., PERSSON, B., PETTERSSON, C., SPANG, G. & SCHUTZ, A. (2004) Cadmium exposure and distal forearm fractures Low-level cadmium exposure and osteoporosis. *J Bone Miner Res*, 19, 900-5.
- BARANY, E., BERGDAHL, I., SCHÜTZ, A., SKERFVING, S. & OSKARSSON, A. (1997) Inductively coupled plasma mass spectrometry for direct multi-element analysis of diluted human blood and serum. *Journal of analytical atomic spectrometry*, 12, 1005.
- BARREGÅRD L, LAGGING E, LUNDH T, MÖLNE J, WALLIN M, OLAUSSON M, MODIGH C, SALLSTEN G. (2010) Cadmium, mercury and lead in kidney cortex of living kidney donors: Impact of different exposure sources. *Environ Res* 110, 47-54.
- BARREGÅRD L, SÄLLSTEN G, NYSTRÖM L, LUNDH T. (2003) Kadmiumexponering och markörer för njurpåverkan hos medelålders kvinnor i Västsverige. Rapport 2003, VMC Göteborg. www.amm.se, www.imm.ki.se/se_halsorelaterad_miljoovervakning.
- BERGLUND, M., AKESSON, A., NERMELL, B. & VAHTER, M. (1994) Intestinal absorption of dietary cadmium in women depends on body iron stores and fiber intake. *Environ Health Perspect*, 102, 1058-66.
- BERGLUND M, ÅKESSON A. (2008). utvärdering av genomförda studier av halter av kadmium i urin hos två åldersgrupper av kvinnor. Rapport 2008, IMM Stockholm. www.imm.ki.se/ se hälsorelaterad miljöövervakning.

- BUCHET, J. P., LAUWERYS, R., ROELS, H., BERNARD, A., BRUAUX, P., CLAEYS, F., DUCOFFRE, G., DE PLAEN, P., STAESSEN, J., AMERY, A. & ET AL. (1990) Renal effects of cadmium body burden of the general population. *Lancet*, 336, 699-702.
- GALLAGHER CM, KOVACH JS, MELIKER R. (2008) Urinary cadmium and Osteoporosis in U.S. women >50 years of age: NHANES 1988-94 and 1999-2004. *Environ Health Perspect* 10, 1338-43.
- JARUP, L., AKESSON, A., HELLSTROM, L., ALFVEN, T., CARLSSON, M. D., GRUBB, A., PERSSON, B., PETTERSSON, C., SPANG, G., SCHUTZ, A., ELINDER, C. G., BERGLUND, M., NORDBERG, G. & VAHTER, M. (2009) Current status of cadmium as an environmental health problem Low level exposure to cadmium and early kidney damage: the OSCAR study Health effects of cadmium exposure--a review of the literature and a risk estimate Enzymuria in a population living near a cadmium battery plant. *Toxicol Appl Pharmacol*, 238, 201-8.
- JARUP, L., BERGLUND, M., ELINDER, C. G., NORDBERG, G., VAHTER, M., CARLSSON, M. D., HELLSTROM, L., PERSSON, B. & SCHUTZ, A. (1998) Health effects of cadmium exposure--a review of the literature and a risk estimate Enzymuria in a population living near a cadmium battery plant. *Scand J Work Environ Health*, 24 Suppl 1, 1-51.
- JARUP, L., CARLSSON, M. D., ELINDER, C. G., HELLSTROM, L., PERSSON, B. & SCHUTZ, A. (1995) Enzymuria in a population living near a cadmium battery plant. *Occup Environ Med*, 52, 770-2.
- JARUP, L., HELLSTROM, L., ALFVEN, T., CARLSSON, M. D., GRUBB, A., PERSSON, B., PETTERSSON, C., SPANG, G., SCHUTZ, A., ELINDER, C. G., BERGLUND, M., NORDBERG, G. & VAHTER, M. (2000) Low level exposure to cadmium and early kidney damage: the OSCAR study Health effects of cadmium exposure--a review of the literature and a risk estimate Enzymuria in a population living near a cadmium battery plant. *Occup Environ Med*, 57, 668-72.
- OLSSON, I. M., BENSRYD, I., LUNDH, T., OTTOSSON, H., SKERFVING, S. & OSKARSSON, A. (2002) Cadmium in blood and urine--impact of sex, age, dietary intake, iron status, and former smoking--association of renal effects. *Environ Health Perspect*, 110, 1185-90.
- SCHUTTE R, NAWROT TS, RICHART T ET AL. (2008) Bone resorption and environmental exposure to cadmium in women:A population study. *Environ. Health Perspect* 6, 777-783.
- STAESSEN, J. A., ROELS, H. A., EMELIANOV, D., KUZNETSOVA, T., THIJS, L., VANGRONSVELD, J. & FAGARD, R. (1999) Environmental exposure to cadmium, forearm bone density, and risk of fractures: prospective population study. Public Health and Environmental Exposure to Cadmium (PheeCad) Study Group. *Lancet*, 353, 1140-4.

- SUWAZONO, Y., AKESSON, A., ALFVEN, T., JARUP, L. & VAHTER, M. (2005) Creatinine versus specific gravity-adjusted urinary cadmium concentrations. *Biomarkers*, 10, 117-26.
- SUWAZONO, Y., SAND, S., VAHTER, M., FILIPSSON, A. F., SKERFVING, S., LIDFELDT, J., AKESSON, A., BJELLERUP, P., LUNDH, T., NERBRAND, C. & SAMSIOE, G. (2006) Benchmark dose for cadmium-induced renal effects in humans Cadmium-induced effects on bone in a population-based study of women. *Environ Health Perspect*, 114, 1072-6.
- SÄLLSTEN G, BARREGÅRD L, LUNDH T. (2003). Kadmiumexponering och markörer för njurpåverkan hos yngre kvinnor i Västsverige. Rapport 2003, VMC Göteborg. www.amm.se, www.imm.ki.se/se hälsorelaterad miljöövervakning.
- WENNBERG M, RENTSCHLER G, LUNDH T, LÖFMARK L, STEGAMYR B, BERGDAHL I, SKERFVING S. (2007). Rapport 2007, YMM Lund www.imm.ki.se/se hälsorelaterad miljöövervakning.

Bilaga 1. Enkäter

Enkät medelålders kvinnor



Sahlgrenska Universitetssjukhuset
Arbets- och miljömedicin, VMC



Frågeformulär – kadmiumexponering hos kvinnor i Västsverige

Namn _____ Född år _____

Adress _____ Kod-nr _____

Längd _____ Vikt _____

YRKE

Ange dina olika arbetsuppgifter/yrken (efter gymnasieskola) med tidsperiod. Arbetsuppgifter kortare tid än en månad behöver ej tas med.

Arbetsuppgift/yrke	Börjat	Slutat
<i>Exempel:</i>		
Vidareutbildning	1994	1997
Förskollärare	1997	fortfarande
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____

Har du arbetat med kadmium? Ja Nej Vet ej

RÖKVANOR

Har du **någonsin rökt** dagligen under minst en månad?

ja, fortsätt till nästa fråga Nej → gå vidare till nästa sida

Vid vilken ålder började du röka dagligen? _____ års ålder

Om du slutat röka, vid vilken ålder? _____ års ålder

Har du rökt enbart cigaretter? Ja Även pipa?

Om du varit rökare, ange hur många cigaretter du i genomsnitt har rökt per dag i olika åldrar. Börja med perioden 10-14 år och fortsätt till din nuvarande åldersgrupp.

Antal cigaretter per dag

15-24 år _____ st 25-34 år _____ st 35-44 år _____ st
45-54 år _____ st 54-59 år _____ st

BARN

Jag har fött _____ barn

MENSTRUATION

Mina menstruationer
har upphört för gott

Ja
Nej
Osäker

SJUKDOMAR

Har du diabetes (sockersjuka)?

Ja

Nej

Har du någon njursjukdom?

Ja

Nej

TYP AV KOST DE SENASTE 5 ÅREN:

- Vanlig blandkost, dvs. äter det mesta.
- Enbart laktovegetarisk kost, dvs. äter inte kött, fisk eller ägg.
- Mest laktovegetarisk kost, men äter ibland fisk och ägg.
- Vegankost, dvs. äter inte kött, fisk, ägg, mjölkprodukter eller dricker mjölk.
- Glutenfri kost.
- Annan kost, beskriv _____

Äter du hemodlad potatis och grönsaker?

Ja

Nej

Vilken typ av dricksvatten använder du?

Kommunalt

Egen brunn

Ersättning

Önskar ersättning i form av

2 biobiljetter

6 Trisslotter

Om vi har några ytterligare frågor får vi då ringa upp dig? Ja

Nej

Om ja, ange ditt telefonnummer _____

Om du har några frågor angående enkäten kan du ringa

Magnus Åkerström dagtid 031-786 28 43

Maria Wallin dagtid 031-786 28 89

Gerd Sällsten dagtid 031-786 28 97

Lars Barregård dagtid 031-786 28 96

Gunnel Garsell dagtid 031-786 28 95

Enkät yngre kvinnor



Sahlgrenska Universitetssjukhuset
Arbets- och miljömedicin, VMC



Frågeformulär – kadmiumexponering hos kvinnor i Västsverige

Namn _____ Född år _____

Adress _____ Kod-nr _____

Längd _____ Vikt _____

YRKE

Ange dina olika arbetsuppgifter/yrken (efter gymnasieskola) med tidsperiod. Arbetsuppgifter kortare tid än en månad behöver ej tas med.

Arbetsuppgift/yrke	Börjat	Slutat
<i>Exempel:</i>		
Vidareutbildning	1994	1997
Förskollärare	1997	fortfarande
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____

Har du arbetat med kadmium? Ja Nej Vet ej

RÖKVANOR

Har du **någonsin rökt** dagligen under minst en månad?

ja, fortsatt till nästa fråga Nej → gå vidare till nästa sida

Vid vilken ålder började du att röka dagligen? _____ års ålder

Om du slutat röka, vid vilken ålder? _____ års ålder

Har du rökt enbart cigaretter? Ja Även pipa?

Om du varit rökare, ange hur många cigaretter du i genomsnitt har rökt per dag i olika åldrar. Börja med perioden 10-14 år och fortsatt till din nuvarande åldersgrupp.

Antal cigaretter per dag

10-14 år _____ st 15-24 år _____ st 25-29 år _____ st

BARN

Jag har fött _____ barn

SJUKDOMAR

Har du diabetes (sockersjuka)? Ja Nej
Har du någon njursjukdom? Ja Nej

TYP AV KOST DE SENASTE 5 ÅREN:

- Vanlig blandkost, dvs. äter det mesta.
- Enbart laktovegetarisk kost, dvs. äter inte kött, fisk eller ägg.
- Mest laktovegetarisk kost, men äter ibland fisk och ägg.
- Vegankost, dvs. äter inte kött, fisk, ägg, mjölkprodukter eller dricker mjölk.
- Glutenfri kost.
- Annan kost, beskriv _____

Äter du hemodlad potatis och grönsaker? Ja Nej

Vilken typ av dricksvatten använder du? Kommunalt Egen brunn

Ersättning

Önskar ersättning i form av 2 biobiljetter 6 Trisslotter

Om vi har några ytterligare frågor får vi då ringa upp dig? Ja Nej

Om ja, ange ditt telefonnummer _____

Om du har några frågor angående enkäten kan du ringa

Magnus Åkerström dagtid 031-786 28 43
Maria Wallin dagtid 031-786 28 89
Gerd Sällsten dagtid 031-786 28 97
Lars Barregård dagtid 031-786 28 96
Gunnel Garsell dagtid 031-786 28 95

Bilaga 2. Instruktion för provinsamlingen



Sahlgrenska Universitetssjukhuset
Arbets- och miljömedicin, VMC, 2008-10-09



Forskningsprojekt om kadmium hos kvinnor

Här följer en instruktion för provinsamlingen

- Provet skall vara från den första morgonurinen. Ett tips är att kvällen innan placera muggen i sin påse på toalettlocket, så blir det lättare att komma ihåg det på morgonen.
- Tag ut bägaren ur plastpåsen utan att vidröra dess insida med fingrarna. OBS! Tag inte isär de båda bägarna utan använd dem dubbelt.
- Kissa i bägaren så att den blir fylld ungefär till hälften. OBS! Kissa inte i något annat kärl, för då finns det risk att provet förorenas.
- Tag sedan provrören, ett i taget, skruva av proppen (lägg den med öppningen uppåt) och fyll båda upp till ca 2 cm från kanten med urin. Det är lättare att hålla om Du trycker på bägarens kanter en aning, så att det formas en pip.
- Sätt på proppen och skruva åt den hårt.
- Stoppa tillbaka de båda fyllda provrören i plastpåsen och knyt till den. Lagg därefter påsen i det medföljande svarskuvertet och lägg även med det ifyllda frågeformuläret. Skicka med posten till VMC, Arbets- och miljömedicin (adressen står på kuvertet).
- Resultatet av kadmiumanalysen beräknas vara färdigt inom cirka ett år. Du kommer då att meddelas via brev.

Som ersättning för att du deltar kommer vi att skicka **två biobiljetter** eller **6 Trisslotter** till dig inom två veckor.

Om du har några frågor kan Du kontakta:

Gunnel Garsell, assistent Tfn 031-786 28 95

Maria Wallin, ST-läkare Tfn 031-786 28 89

Magnus Åkerström, yrkeshygieniker Tfn 031-786 28 43