

**Tidstrender för exponering för persistenta organohalogen
miljögifter (POP) hos unga svenska män – Resultat från
basundersökningen.**

Rapport till Naturvårdsverket – 2003-09-23

(överenskommelsennummer 215 0209),

Lars Hagmar, Lars Rylander och Bo AG Jönsson

Avdelningen för Yrkes- och miljömedicin, Universitetssjukhuset i Lund, 221 85

Lund

Sammanfattning

I en undersökning av 304 mönstrande män (medianålder 18 år) var medianvärdet 65 ng/g blodfett för CB-153 i serum och det fanns en variationsbredd mellan 23 och 248 ng/g fett. Medianhalten av p,p'-DDE var för 223 av de unga männen 88 ng/g fett (variationsbredd ca 10 till 1270 ng/g fett). Halterna var lägre än de man finner hos medelålders och äldre män. Den aktuella studien är en basundersökning, som om man några år senare gör om motsvarande undersökning på en ny kull mönstrande unga män, kan användas som grund för tidstrendsanalyser av human exponering för olika persistenta organohalogena miljögifter.

Bakgrund

Beteckningen persistenta organohalogener (POP) omfattar en stor mängd olika miljögifter. Gemensamt för dem är att de är biotiskt och abiotiskt svårnedbrytbara, samt fettlösliga. Dessa egenskaper leder till att de bioackumuleras i fettväv eller andra lipidrika organ som hjärna och lever, samt att de biomagnifieras, dvs. halterna stiger ju högre i näringskedjan man kommer. I den nordiska miljön har POP framförallt biomagnifierats i Östersjön, vilket resulterat i höga koncentrationer i rovfisk, säl och sjöfågel.

Viktiga grupper av POP utgörs av polyklorerade dibenso-*p*-dioxiner (PCDD) och dibensofuraner (PCDF). Dessa ämnen har aldrig producerats kommersiellt utan bildas i spårmängder t ex vid tillverkning av olika klorföreningar eller vid förbränningsprocesser där klorinnehållande ämnen förekommer, t ex sopförbränning och gjuterier. Antalet möjliga kongener (varianter) är stort och beror på hur många kloratomer som ingår i molekylerna. Detta påverkar både de kemiska egenskaperna och toxiciteten. Teoretiskt kan det finnas 75 PCDD och 135 PCDF, men i praktiken är det betydligt färre kongener som går att upptäcka i miljö och människa. För att hantera risker med alla PCDD/F har det utvecklats ett begrepp som betecknas TCDD-ekvivalenter (TEQ), som innebär att en enskild kongeners toxicitet relateras till TCDDs toxicitet.

En annan viktig POP-grupp utgörs av polyklorerade bifenyler (PCB) som sedan 1930-talet tillverkats i stor omfattning för att användas i t ex kondensatorer och transformatorer, hydrauloljor, färger och lim. Användningen av PCB i nya produkter förbjöds i Sverige 1978 och från 1995 får inga PCB innehållande produkter användas. Det finns dock ett kvarstående problem med läckage av PCB från fogmassor och andra byggnadsmaterial från hus byggda mellan 1956 och 1972. Totalt 209 PCB kongener kan bildas, varav vissa är dioxinlika. Med detta menas att de har en struktur och toxicitet som liknar dioxiner.

Diklordifenyltrikloreten (DDT) har använts som insektsgift i stor utsträckning men förbjöds i Sverige på 1970-talet i Sverige, men används fortfarande i delar världen, framförallt för malariabekämpning. På grund av den globala spridningen och dess höga persistens finns fortfarande DDT, men framförallt den mer långlivade metaboliten diklordifenyldikloreten (DDE), kvar i svenska näringskedjor. Hexaklorbensen (HCB) har tidigare använts som bekämpningsmedel mot mögelsvamp, men kan dessutom bildas oavsiktligt vid sopförbränning eller vissa industriella processer.

Ämnesgrupper som kommit i fokus under de senaste åren är bromerade flamskyddsmedel som polybromerade difenyletrar (PBDE), vilka används i t ex elektronik, vissa textilprodukter och gummiprodukter.

Gemensamt för dessa ämnen är att den helt dominerande exponeringen för den allmänna befolkningen sker genom kosten. Fet fisk från östersjön (t ex sill/strömming, lax och ål) är den enskilt viktigaste exponeringskällan, men ungefär hälften av exponeringen bedöms komma från kött och mjölkprodukter.

Djurstudier har visat att även mycket låga doser av dioxinliknande ämnen kan ge störningar i spermieproduktion och fruktsamhet, försämra immunförsvaret, minska födelsevikten och försämra den normala utvecklingen hos centrala nervsystemet hos avkomman. Erfarenheter från olika förgiftningsepisoder har visat att kraftig exponering har givit upphov till liknande negativa hälsoeffekter hos människa. Mer alarmerande är att epidemiologiska studier indikerat negativa effekter på intrauterin tillväxt, barns normala neuropsykologiska utveckling och möjligen nedsatt fruktsamhet, som ett resultat av en exponering för PCB och PCDD/F som är jämförbar med den som högexponerade grupper i Sverige varit utsatta för.

Det finns hittills två mätserier som ger information om hur den för människa relevanta exponeringen för POP utvecklats sedan början av 1970-talet. Dels visar mätningar på fisk att halterna minskat påtagligt, även om minskningen under senare år gått betydligt långsammare (Odsjö et al 1997). Trots minskningen ligger halterna av dioxinliknande POP i strömming och östersjölax fortfarande över det långsiktiga miljömål på 1 ng/TEQ/kg som sattes av Miljöhälsoutredningen 1996. På motsvarande sätt har det skett en minskning i modersmjölk av dioxinliknande ämnen, andra PCB och DDT/DDE (Noren & Meironyte 2000). Däremot har det under motsvarande tid skett en ökning av PBDE i modersmjölk, men resultat från de senaste åren tyder dock på att ökningen stannat av (Lind et al 2003). Dessutom ligger halterna av PBDE i modersmjölk betydligt lägre än för t ex PCB. En av svagheter med de tidigare modersmjölksundersökningarna, på vilka trendanalyserna är baserade, är att analyserna gjorts

på poolade prov från normalbefolkningen, vilket inte givit möjlighet att undersöka den interindividuella variationen i exponering (Noren & Meironyte 2000).

Det finns skäl för att följa exponeringen för POP över tiden i såväl högt exponerade grupper som i normalbefolkningen. Om man vill undersöka tidstrender i exponering för normalbefolkningen är det fördelaktigt att kunna standardisera för ålder, eftersom det är en viktig determinant för den individuella kroppsdosen. Vi har därför valt att använda oss av den obligatoriska mönstringsundersökningen, som 95-98 % av svenska män genomgår, i allmänhet vid 18 års ålder. Genom att regelbundet ta blodprover från ett urval av de mönstrande för analys av POP kan kalenderårsmässiga förändringar i serumhalter av olika POP följas. Genom att biobanka serum från provtagningarna öppnar man möjligheten för att i efterhand kunna studera tidstrender för andra POP, eller andra miljögifter. Vi har valt att i första hand använda oss av 2,2',4,4',5,5'-hexaklorbifenyl (CB-153) och DDE i serum som indexsubstanser för POP exponering. CB-153 är en av de PCB kongener som förekommer i högst koncentration i humant serum och har visats vara en god biomarkör för PCB exponering (Grimvall et al 1997, Hagmar et al 1998, Glynn et al 2000). Dessutom är CB-153 väl korrelerad med totalmängden av dioxinliknande ämnen (cf Brouwer et al 1995). Även DDE förekommer i höga halter i serum och har dessutom en hormonstörande effekt (antiandrogen).

Metoder och försökspersoner

Försökspersoner och provtagning

I samarbete med Pliktverket gick det ut ett skriftligt erbjudande till 2225 unga män, som bodde inom en radie av 60 km från Malmö och som kallades till mönstringsundersökning, att donera ett venöst blodprov och ett spermieprov. Av dessa deltog 304 (13,5 %) i undersökningen, som genomfördes under perioden maj till december år 2000.

Serum från de venösa blodproven avskiljdes och förvarades i glasflaska vid -80°C fram tills de kemiska analyserna genomfördes.

Försökspersonernas medianålder var 18,1 år (variationsvidd 18-21). Tjugoåtta procent av hela undersökningsgruppen var rökare och exakt samma andel rökare fanns bland de 223 för vilka DDE analyserades.

Undersökningen var godkänd av Forskningsetiska kommittén vid Lunds Universitet.

Kemiska analyser av CB-153 och DDE i serum

Vi analyserade CB-153 i serum från samtliga 304 personer och p,p'-DDE i serum från 223 personer. I korthet extraherades CB-153 och DDE från serum med fastfasextraktionsteknik

(Isolute ENV+; IST, Hengoed, UK) med användande av "on-column degradation" av lipiderna (Richthoff et al 2003). Analyserna gjordes med gaskromatografi/masspektrometri. $^{13}\text{C}_{12}$ -märkt CB-153 och $^{13}\text{C}_{12}$ -märkt DDE användes som intern standard. CB-153 och DDE koncentrationerna justerades för de totala fetthalterna i serum, vilka bestämdes med enzymatiska metoder. CB-153 och DDE koncentrationerna uttrycks därför som ng/g fett.

De relativa standardavvikelserna, beräknade från dubbelprover analyserade olika dagar, var för CB-153 7 % vid 0,6 ng/ml (n=76) och 5 % vid 1,5 ng/ml (n=37) och för DDE 12 % vid 0,6 ng/ml (n=56) och 7 % vid 2,4 ng/ml (n=50). Detektionsgränsen för CB-153 var 0,05 ng/ml och för DDE 0,1 ng/ml. CB-153 och DDE analyserna ingår i det inter-laboratorie kvalitetskontrollprogram som samordnas av Professor Hans Drexler, Institute and Out-Patient Clinic for Occupational, Social and Environmental Medicine, University of Erlangen-Nuremberg. Våra analysresultat för kvalitetskontrollprogrammet ligger inom referensvärdesgränserna.

Resultat

Halterna av CB-153 i serum varierade mellan 23 och 248 ng/g fett, med ett medianvärde på 65 ng/g fett (Tabell 1 och Figur 1). Variationen i DDE koncentrationerna i serum var större och de lägsta värdena låg under detektionsgränsen (ca 10 ng/g fett) medan det högsta var 1270 ng/g fett, och med ett medianvärde på 88 ng/g fett (Tabell 1 och Figur 2).

Det förelåg en måttligt positiv korrelation mellan halterna av CB-153 och DDE i serum ($r_s=0,37$, $p=0,01$; Figur 3). BMI var måttligt negativt korrelerat till CB-153 ($r_s=-0,31$, $p=0,01$; Figur 4), men däremot inte korrelerat till DDE ($r_s=-0,05$, $p=0,51$). Det fanns inga signifikanta skillnader mellan rökare och icke-rökare för vare sig CB-153 ($p=0,23$) eller DDE ($p=0,96$).

Diskussion

Som förväntat var serumhalterna av både CB-153 och DDE betydligt lägre i den aktuella undersökningen än i andra undersökningar av svenska män (Tabell 2). En orsak till skillnaden kan vara att exponeringen via födan sjunkit under senare år. En annan uppenbar faktor är att betydligt äldre män undersökts i de tidigare studierna (Sjödén et al 2000, Glynn et al 2000, Rignell-Hydbom personligt meddelande). Både CB-153 och DDE har långa biologiska halveringstider och man kan därför förvänta sig att de unga mönstrande männen ännu inte nått ett "steady state"-läge för halterna av CB-153 och DDE.

I den aktuella undersökningen var halterna av CB-153 och DDE endast måttligt korrelerade ($r_s=0,37$), medan en betydligt starkare korrelation observerades dels bland

medelålders och äldre svenska män från den allmänna befolkningen ($r_s=0,71$; Glynn et al 2000) och dels bland svenska yrkesfiskare ($r_s=0,79$, Rignell-Hydbom personligt meddelande). En möjlig orsak till detta är att trots att det bland unga svenska män fanns en avsevärd inter-individuell variation i serumhalter av CB-153 (en storleksordning, Tabell 1), och en ännu större variation i DDE-halter (två storleksordningar), så var variationerna i serumhalter betydligt större bland de äldre och medelålders männen och yrkesfiskarna (Tabell 2).

Det finns i litteraturen beskrivet såväl negativa som positiva samband mellan andelen kroppsfett, uttryckt som BMI, och halter i blodet av olika persistenta organohalogen miljögifter (Wolff & Anderson 1999). Generellt förefaller det vara så att om exponeringen är pågående och individerna ännu inte hunnit bli så gamla att en jämvikt uppnåtts mellan upptag och utsöndring, så kan man förvänta sig ett negativt samband mellan BMI och halter av organohalogen miljögifter med långa biologiska halveringstider. Om å andra sidan exponeringen sedan flera år upphört eller kraftigt minskat kan det leda till att man ser positiva samband mellan BMI och halter av organohalogen miljögifter i blodet. I den aktuella undersökningen fanns det ett måttligt, negativt samband mellan BMI och CB-153, vilket stämmer väl med ovanstående teoretiska överväganden.

Enstaka studier tyder på att cigarettökning skulle kunna bidra till halterna av PCB och andra persistenta organohalogen miljögifter i blodet (Deutch & Hansen 1999, Lackman et al 2000). I den aktuella undersökningen fanns det dock ingen skillnad i halterna av CB-153 och DDE i serum mellan rökare och icke-rökare.

Sammanfattningsvis visar undersökningen att unga svenska män har klart lägre halter av CB-153 och DDE i blodet än medelålders och äldre män, men att det fortfarande finns en avsevärd inter-individuell variation. Genom att genomföra nya tvärsnittundersökningar av mönstrande ynglingar kommer man att kunna få en bild av tidstrenden för exponering för PCB och DDE i den unga manliga befolkningen i Sverige.

Tack till:

Professor Aleksander Giwercman, Andrologiskt centrum, Universitetssjukhuset MAS, Malmö, som bidrog väsentligt till att blodproverna kunde samlas in.

Professor Peter Nilsson-Ehle och Siw Svensson, Klinisk Kemi, Universitetssjukhuset i Lund för enzymatiska fettbestämningar.

Hélén Åkesson, Berit Holmskov och Christian Lindh, Yrkes- och miljömedicinska kliniken, Universitetssjukhuset i Lund, som medverkat i analyserna av CB-153 och DDE i serum.

Naturvårdsverkets Miljöövervakningsprogram (överenskommelsennummer 215 0209),
som finansierat undersökningen.

Referenser

- Brouwer A, Ahlborg UG, van den Berg M, Birnbaum LS, Boersma RE, Bosveld B, Denison MS, Hagmar L, Holene E, Huisman M, Jacobson SW, Jacobson JL, Koopman-Esseboom C, Koppe JG, Kulig BM, Morse DC, Muckle G, Peterson RE, Sauer PJJ, Seegal RF, Smits-van Proije AE, Touwen BCL, Weisglas-Kuperus N, Winneke G. Functional aspects of developmental toxicity of polyhalogenated aromatic hydrocarbons in experimental animals and human infants. *Eur J Pharmacol* 1995; *Environ Toxicol Pharmacol Section* 293:1-40.
- Deutch B, Hansen JC. High blood levels of persistent organic pollutants are statistically correlated with smoking. *Int J Circumpolar Health*. 1999;58:214-9.
- Glynn AW, Wolk A, Auna M, Atuma S, Zettermark S, Maehle-Schmid M, Darnerud PO, Becker W, Vessby, Adami H-O. Serum concentrations of organochlorines in men: a search for markers of exposure. *Sci Total Environ* 2000;263:197-208.
- Grimvall W, Rylander L, Nilsson-Ehle P, Nilsson U, Strömberg U, Hagmar L, Östman C. Monitoring of polychlorinated biphenyls in human blood plasma with respect to age, lactation and fish consumption; methodology developments. *Arch Environ Contam Toxicol* 1997;32:329-336.
- Hagmar L, Becher G, Dyremark E, Heikkilä A, Frankman O, Schütz A, Ahlborg UG, Dybing E. Influence of consumption of fatty fish from the Baltic Sea on specific PCB congeners in cord blood and venous blood from newly delivered mothers. *J Toxicol Environ Health* 1998;53:581-591.
- Lackmann GM, Angerer J, Töllner U. Parental smoking and neonatal serum levels of polychlorinated biphenyls and hexachlorobenzene. *Pediatric Research* 2000;47:598-601.
- Lind Y, Darnerud PO, Atuma S, Aune M, Becker W, Bjerselius R, Cnattingius S, Glynn A. Polybrominated diphenyl ethers in breast milk from Uppsala County, Sweden. *Environ Res*. 2003;93:186-94.
- Noren K, Meironyte D. Certain organochlorine and organobromine contaminants in Swedish human milk in perspective of past 20-30 years. *Chemosphere* 2000;40:1111-23.
- Odsjö T, Bignert A, Olsson M, Asplund L, Eriksson U, Haggberg L, Litzen K, de Wit C, Rappe C, Aslund K. The Swedish Environmental Specimen Bank--application in trend monitoring of mercury and some organohalogenated compounds. *Chemosphere*. 1997;34:2059-66.
- Richthoff J, Rylander L, Jönsson B, Mårtensson H, Hagmar L, Nilsson-Ehle P, Stridsberg M, Giwercman A. Serum levels of 2,2',4,4',5,5'-hexachlorobiphenyl (CB-153) in relation to markers of reproductive function in young males from the general Swedish population. *Environ Health Perspect* 2003 111:409-13.
- Wolff MS, Anderson HA. Letter to the Editor. Correspondence re: J.M. Schildkraut et al., Environmental Contaminants and Body Fat Distribution. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.*, 8: 179-183, 1999. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1999; 8 :951-2.

Tabell 1. Halter av CB-153 och DDE i serum samt BMI bland de undersökta mänstrande unga männen.

	n	Medelvärde	Min	10 %	50 %	90 %	Max
CB-153 (ng/g fett)	304	68	23	38	65	104	248
DDE (ng/g fett)	223	141	n.d.	32	88	303	1270
BMI (kg/m ²)	303	22,6	14,9	19,4	22,2	25,8	41,7

Tabell 2. Resultat från andra undersökningar av CB-153 och DDE i serum från svenska män.

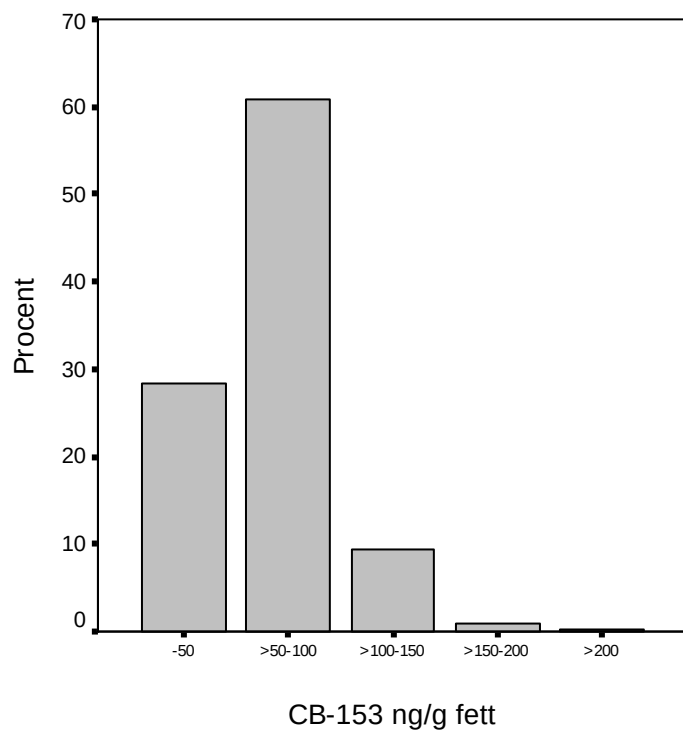
Undersökning	Urvalskriterium	Kalenderår för provtagning	Ålder	n	CB-153 (ng/g fett)		DDE (ng/g fett)	
					Median	Spridning	Median	Spridning
Sjödin et al., 2000	äter ej fisk	1991	37 (23-62)	20	220	120-390 ^a	290	140-90 ^a
Sjödin et al., 2000	4-8 fiskmål ^c per månad	1991	51 (34-69)	11	410	340-730 ^a	960	530-180 ^a
Sjödin et al., 2000	12-20 fiskmål ^c per månad	1991	48 (23-63)	22	450	280-1000 ^a	1100	330-3900 ^a
Glynn et al 2000	allmänna befolkningen	?	63 (40-75)	120	296	23-627 ^b	586	25-403 ^b
Rignell-Hydbom (personligt meddelande)	svenska yrkesfiskare	2001-2002	48 (32-63)	189	193	40-1460 ^b	334	40-2250 ^b

a) 10-90 percentilerna

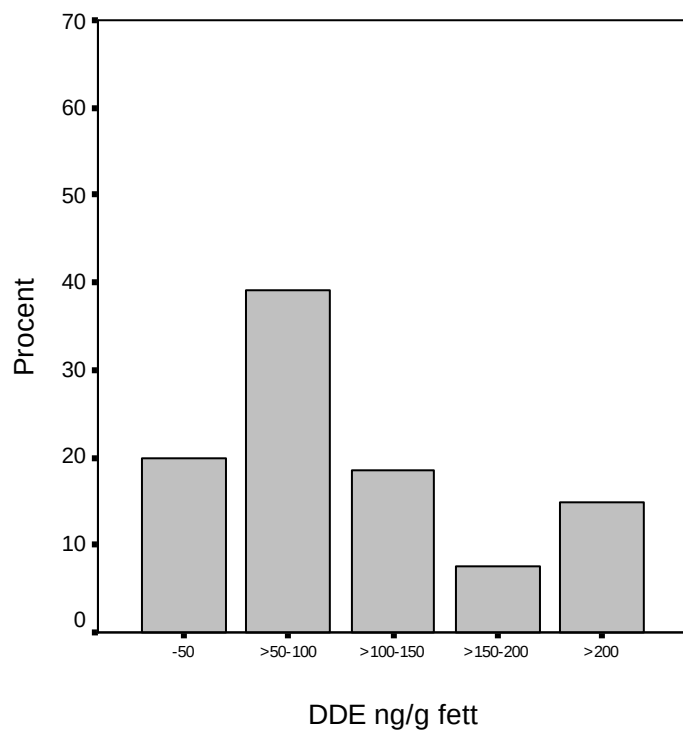
b) min-max

c) fet östersjöfisk (lax och strömming)

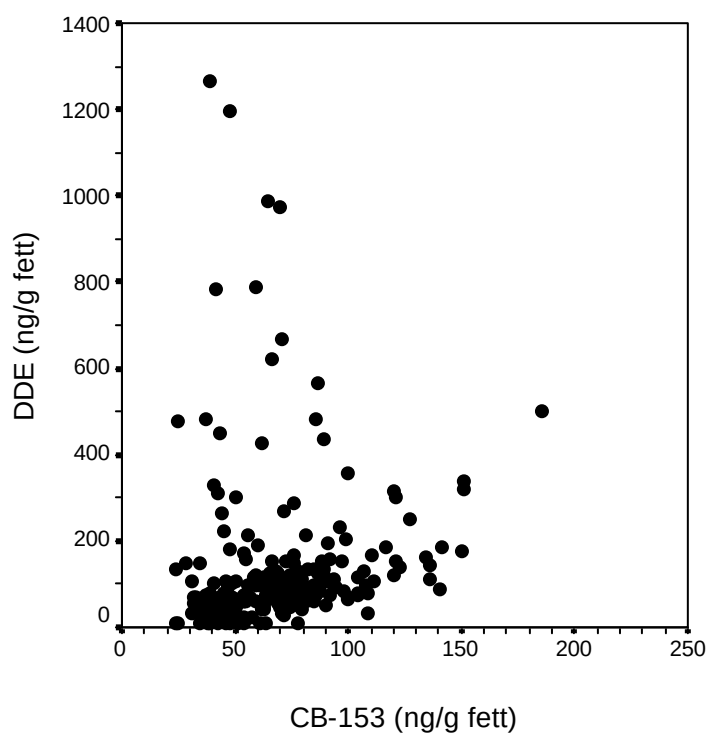
Figur 1 Fördelning av 2,2',4,4',5,5'-hexaklorbifenyl (CB-153) hos 304 mänstrande män från södra Sverige.



Figur 2 Fördelningen av p,p'-diklordifenyldikloreten (DDE) hos 223 mänstrande män från södra Sverige.



Figur 3 Samband mellan 2,2',4,4',5,5'-hexaklorbifenyl (CB-153) och p,p'-diklordifenyldikloreten (DDE) hos mönstrande män i södra Sverige ($r_s=0,37$, $p=0.01$).



Figur 4 Samband mellan body mass index (BMI) och 2,2',4,4',5,5'-hexaklorbifenyl (CB-153) hos mönstrande män i södra Sverige ($r_s=-0,31$, $p=0.01$).

