

Rapport 2012-03-26 från Arbets- och miljömedicin, Skånes Universitetssjukhus/Lund

**Kadmiumhalter i blod och urin hos skånska kvinnor 2010
- med jämförelser bakåt till 1999/2000**

Staffan Skerfving, Lina Löfmark, Gerda Rentschler, Thomas Lundh

**Arbets- och miljömedicin
Skånes universitetssjukhus/Lund
22185 Lund**

Sammanfattning

Kadmiumhalter i blod (median 0,28 µg/L) och urin (0,25 µg/g; U-Cd kreatinin) samt bly (15 µg/L) och kvicksilver (1,0 µg/L) i blod bestämdes 2010 hos 128 skånska kvinnor (50-59 år). Jämfört med kvinnor i samma område och åldersklass, som undersökts 1999-2000 och 2007, förefaller det ha skett en sänkning av kadmiumnivåerna i både urin och blod.

Det fanns ett signifikant samband mellan α_1 -mikroglobulin i urin och kadmium i urin och blod, vilket skulle kunna tolkas som en lätt påverkan på proximala njurtubuli. Oavsett detta är kadmiumexponeringen på en nivå som sannolikt innebär effekter på bentätheten. Kadmiumexponering hos äldre kvinnor bör därför biomonitoreras kontinuerligt.

Bakgrund

Sverige har en ur internationell synvinkel låg kontaminering av kadmium. Ändå är exponeringen från kosten os äldre kvinnor, den grupp som har en högsta absorptionen och därmed tillräckligt hög för att orsaka störningar i njurar (Åkesson et al. 2005; Suwazono et al. 2006) och skelett (Åkesson et al. 2006; Suwazono et al. 2010). Det finns därför skäl att monitorera exponering och retention. Detta sker bäst genom analys av kadmiumhalt i blod (B-Cd) och/eller urin (U-Cd). En känslig markör för effekt på njurtubuli är analys av lågmolekylära proteiner i urinen (t ex α_1 -mikroglobulin). Denna rapport innehåller sådana data, liksom uppgifter om bly (B-Pb) och kvicksilver (B-Hg) i blod.

Material och metoder

128 kvinnor i åldern 50-59 (genomsnitt 53) år rekryterades 2010 bland deltagare i mammografiundersökningar vid Universitetssjukhuset i Lund.

Kvinnorna kontaktades per telefon. Om de var villiga att delta tillsändes de skriftlig information, ett frågeformulär om bl a rök- och kostvanor samt provtagningsutrustning för urin.

Urinprovet insamlades på morgonen före mammografin. Urinen insamlades i en pappmugg och överhölls i ett metallfritt provrör, vilket medtogs.

Venblodprov togs i metallfritt heparinrör (Vacuette 4 mL, Lithium heparin, Geiner-Bio One GmbH, Frickhausen, Tyskland). Information om bakgrundsfaktorer inhämtades genom ett frågeformulär som ifylldes av föräldrarna.

Analys av U-Cd, B-Cd och B-Pb gjordes med induktivt kopplad plasma masspektrometri (Bárány et al. 1997, 2002a, 2002b, 2002c och 2005), B-Hg med atomemissionsspektrometri (Wennberg et al. 2006, 2007 och 2011). Samtliga analyser har gjorts under strikt intern och extern kvalitetskontroll. Hemoglobinhalt i blod (B-Hb) bestämdes med klinisk rutinmetodik.

I urinen analyserades α_1 -mikroglobulin (U- α_1 -mg) med Mancini-teknik och polyklonala antikroppar (DAKO A/S, Glostrup, Danmark), kreatinin (krea) och densitet med kliniska rutinmetoder.

Studien genomfördes med tillstånd av etikprövningsnämnden vid Lunds universitet.

Resultat

Medianhalten av B-Cd var 0,28 µg/L, för U-Cd 0,25 µg/g krea, med mycket stora variationer (**Tabell 1**). Det fanns en stark korrelation mellan U-Cd och B-Cd ($r_s=0,77$; $P<0,001$). Det fanns ingen signifikant korrelation mellan ålder och vare sig U-Cd och B-Cd.

Det fanns en statistiskt signifikant association mellan U- α_1 -mg och U-Cd, både i hela gruppen (**Figur 1**; $r_s=0,37$, $P<0,001$) och bland rökare ($r_s=0,53$, $P<0,001$) och aldrig-rökare ($r_s=0,22$, $P=0,07$). B-Cd korrelerade också med U- α_1 -mg (alla: $r_s=0,21$, $P=0,02$; rökare: $r_s=0,28$, $P=0,03$; aldrig-rökare: $r_s=0,15$, $P=0,24$).

De 61 kvinnor som någonsin rökt hade högre B-Cd (median 0,36 µg/L) och U-Cd (0,32 µg/g krea) än de som aldrig rökt (respektive 0,24 µg/L och 0,21 µg/g krea; **Tabell 2**).

B-Pb var 15 µg/L (median; **Tabell 1**), utan nämnvärd skillnad mellan rökare och aldrig-rökare (**Tabell 2**). Det fanns en stor variation i B-Pb. Det fanns ingen signifikant association mellan U- α_1 -mg och B-Pb (data ej redovisade).

B-Hg var 1,0 µg/L (median; **Tabell 1**), utan skillnad mellan rökare och aldrig-rökare (**Tabell 2**). Det fanns en stor variation i B-Hg. Det fanns en stor variation i B-Pb. Det fanns ingen signifikant association mellan U- α_1 -mg och B-Hg (data ej redovisade).

B-Cd korrelerade positivt med B-Pb ($r_s=0,21$, $P=0,01$) och negativt med B-Hg ($r_s=-0,19$, $P=0,03$). I båda fallen kvarstod sambanden efter korrektion för B-Hb.

Diskussion

En förfrågan om intresse för deltagande utgick till alla kvinnor i åldersgruppen som kallades till mammografiundersökning från Lund med omgivande kommuner. Bortfallet var mycket litet. Någon enstaka lämnade endast urinprov, ej blod. Det finns alltså skäl att tro att resultaten är representativa för aktuell åldergrupp i populationen.

Analyserna har genomförts under strikt intern och extern kvalitetskontroll. Halterna har varit låga, men klart över detektionsgränserna för metoderna. Noggrannheten har varit god vid jämförelse med referensmaterial, och oprecisionen <10%.

B-Cd och U-Cd var lägre än bland kvinnor i motsvarande ålder som provtogs 1999-2000 i motsvarande område, men ungefär lika höga som i prover tagna 2007 (**Tabell 1 och 2**). Eftersom kadmium ackumuleras med ålder kan en del av skillnaderna kan förklaras av att den första gruppen hade en genomsnittsålder på 58 år och den andra på 55 år, mot den aktuella gruppens 53.

Det förefaller emellertid - även med ålderskorrigering i en multivariat modell - ha skett en signifikant sänkning av U-Cd, i hela grupperna, liksom bland rökare och aldrig rökare (alla $P<0,001$). För B-Cd har det skett en sänkning för alla och rökare (båda $P<0,001$), men inte bland aldrig-rökare ($P=0,29$). Viss reservation är nödvändig, eftersom analyserna skett vid olika tillfällen, om än med samma analysmetod och under strikt kvalitetskontroll.

I en studie av kvinnor (ålder 24-74 år) i Västerbotten fanns inga tecken på att kadmiumhalten i blodkroppar, som innehåller nästan allt kadmium i blodet, sjunkit hos 1990-1999 (Wennberg et al. 2006). Skillnaden mot de skånska kvinnorna kan - förutom ovan nämnda analysaspekter - betingas av olikheter i studerad ålder och tidsperiod, en lägre exponering i Västerbotten (**Figur 2**; Pawlas et al., insänt för publicering) och det större materialet i Skåne, som ger

bättre möjligheter att säkerställa skillnader. Studier av lågstadiet barn i Landskrona och Trelleborg har inte visat någon sjunkande trend för B-Cd 1986-2011 (Skerfving et al. 2012). Barnens B-Cd var betydligt lägre än de skånska kvinnornas.

De kvinnor som provtogs 2007 ingår i en internationell studie (Pawlas et al., insänt för publicering). Variationen i B-Cd varierar ganska mycket mellan olika länder (**Figur 2**). De skånska kvinnorna har bland de lägsta halterna; endast kvinnor från Västerbotten hade lägre halter.

Det fanns ett samband mellan α_1 -mg och U-Cd. Sådant samband förelåg också bland lundakvinnorna som provtogs 1999-2000 (Åkesson et al. 2005; Suwazono et al. 2007). Vi fann ett samband trots att våra kvinnor hade mindre än hälften så högt U-Cd. Ett sådant samband har traditionellt tolkats som ett tecken på toxisk effekt på njuren. På sistone har dock tvivel framförts att detta verkligen är ett tecken på njurskada vid så lågt U-Cd; det skulle kunna bero på inter-individuella variationer i återabsorption av både kadmium och lågmolekylära proteiner i proximala njurtubuli, liksom en interferens av albumin (Chaumont et al. 2012).

Våra data bidrar till denna diskussion, eftersom U- α_1 -mg korrelerar med B-Cd, som ju inte berörs av återresorption i njurtubuli, utan som betingas av pågående exponering och kroppsbördan av kadmium. Dock bör noteras att ingen signifikant association förelåg bland icke-rökarna. Rökning är en viktig källa till kadmiumexponering, vilket klart framgår av våra data. Det finns alltså möjlighet att sambandet mellan kadmium och proteinurin orsakas av andra komponenter än kadmium i tobaksröken. Det måste samtidigt betonas att aldrig-rökarna är få och att deras B-Cd är låga, vilket leder till att oprecisionen i analyserna får större betydelse; båda faktorerna begränsar möjligheten att fastställa signifikanta samband. Det finns alltså en möjlighet att kadmiumexponering på den låga nivån hos 2010 års kvinnor har en lätt störande effekt på njurtubuli.

Vid låg exponering är antagligen effekter på skelettet ur risk-synvinkel ändå mera relevanta än möjliga, diskreta njureffekter (Åkesson et al., att publiceras). Effekter på ben-tätheten fanns hos lundakvinnorna provtagna 1999-2000, även hos icke-rökarna, som hade cirka dubbelt så högt U-Cd som de nu aktuella kvinnorna (Åkesson et al. 2006; Suwazono et al. 2010). I en studie av icke-rökande kvinnor i Mellansverige, som hade U-Cd obetydligt högre än våra kvinnor, fanns ett samband mellan låg bentäthet och U-Cd (Engström et al. 2011). Sänkt bentäthet är en riskfaktor för frakturer (Åkesson et al., att publiceras). Man måste därför anta att den exponering som nu föreligger bland skånska kvinnor innebär en frakturrisk.

Det betyder att exponeringen för kadmium behöver sänkas. Exponeringen sker fr a genom vegetabilier i kosten, som tar upp kadmium från jord, som förorenats av kadmiumhaltigt handelsgödsel och nedfall av luftföroreningar (utöver naturligt hög halt i vissa områden).

Det finns, med tanke på starka misstankar om att nuvarande exponering synes innebära hälsorisk, starka skäl att fortsätta biomonitorering av B-Cd och/eller U-Cd hos högriskgruppen, äldre kvinnor.

Tack

Studien har stötts av landstingen i Södra sjukvårdsregionen, Medicinska fakulteten vid Lunds universitet, Naturvårdsverket (Dnr 235-1451-10Mm) och Europeiska Unionen (PHIME).

Referenser

- Bárány E, Bergdahl IA, Schütz A, Skerfving S, Oskarsson A. Inductively coupled plasma mass spectrometry for direct multi-element analysis of diluted human blood and serum. *J Anal Atomic Spectrometry* 1997;12:1005-9.
- Bárány E, Bergdahl I A, Bratteby L-E, Lundh T, Samuelsson G, Skerfving S, Oskarsson A. Iron status influences trace element levels in human blood and serum. *Environ Res* 2005;98: 215-223.
- Bárány E, Bergdahl IA, Bratteby L-E, Lundh T, Samuelson G, Schütz A, Skerving S, Oskarsson A. Trace element levels in whole blood and serum from Swedish adolescents. *Sci Total Environ* 2002;286:129-41.
- Bárány E, Bergdahl IA, Bratteby L-E, Lundh T, Samuelson G, Schütz A, Skerfving S, Oskarsson A. Trace elements in blood and serum of Swedish adolescents: Relation to gender, age, residential area and socioeconomic status. *Environ Res* 2002;89:72-84.
<http://www.idealibrary.com/links/doi/10.1006/enrs.2002.4351/pdf>
- Bárány E, Bergdahl I, Bratteby L, Lundh T, Samuelson G, Schütz A, Skerfving S, Oskarsson A. Relationships between trace element concentrations in human blood and serum. *Toxicol Lett* 2002;134:177-84.
- Chaumont A, Nickmilder M, Dumont X, Lundh T, Skerfving S, Bernard A. Associations between protein and heavy metals in urine at low environmental exposures: evidence of reverse causality. *Tox Lett* 2012;210:345-352.
- Engström A, Michaelsson K, Suwazono Y, Wolk A, Vahter M, Åkesson A. Long-term cadmium exposure and the association with bone mineral density and fractures in a population-based study among women. *J Bone Mineral Res* 2011;26:486-495.
- Pawlas N, Strömberg U, Carlberg B, Cerna M, Chen C, Harari F, Harari R, Horvat M, Hrubá F, Koppova K, Krskova A, Krsnik M, Li Y-F, Löfmark L, Lundh T, Lundström N-G, Lyoussi B, Mazej D, Osredkar J, Pawlas K, Rentschler G, Snoj Tratnik J, Spevackova V, Spiric Z, Sundkvist A, Vadla D, Zizi S, Skerfving S, Bergdahl IA. Cadmium, mercury and lead in blood of urban women in Croatia, Czech Republic, Poland, Slovakia, Slovenia, Sweden, China, Ecuador and Morocco. .
- Skerfving S, Schütz A, Ranstam J. Decreasing lead exposure in Swedish children, 1978-84. *Sci Tot Environ* 1986;58:225-9.
- Rignell-Hydbom A, Skerfving S, Lundh T, Lindh CH, Elmståhl S, Bjellerup P, Jönsson BAG, Strömberg U, Åkesson A. Exposure to cadmium and persistent organochlorine pollutants and its association with bone mineral density and markers of bone metabolism on postmenopausal women. *Environmental Research* 2009;109:897-901. doi: 10.1016/j.envres.2009.08.008.
- Skerfving S, Löfmark L, Rentschler G, Lundh T. Bly, kadmium och kvicksilver i blod hos skånska barn 2009-2011. Rapport 2012-03-27 från Arbets- och miljömedicin, Skånes Universitetssjukhus/Lund
-

Suwasono Y, Sand S, Vahter M, Falk Filipsson A, Skerfving S, Lidfeldt J, Åkesson A. Benchmark dose for cadmium-induced renal effects in humans. *Environ Health Perspect* 2006;7:1072-1076.

Suwazono Y, Salomon S, Vahter M, Skerfving S, Lidfeldt J, Åkesson A. Benchmark dose for cadmium-induced osteoporosis in Women. *Toxicology Letters* 2010;197:123-127

Wennberg M, Lundh T, Bergdahl I A, Hallmans G, Jansson J-H, Stegmayr B, Custodio H M, Skerfving S. Time trends in burdens of cadmium, lead, and mercury in the population of northern Sweden. *Environ Research* 2006;100:330-8.

Wennberg M, Bergdahl I A, Stegmayr B, Hallmans G, Lundh T, Skerfving S, Strömberg U, Vessby B, Jansson J-H. Fish intake, mercury, long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids and risk of stroke in northern Sweden. *Br J Nutrition* 2007;98:1038-45.

Åkesson A, Lundh T, Vahter M, Bjellerup P, Lidfeldt J, Nerbrand C, Samsioe G, Strömberg U, Skerfving S. Tubular and glomerular kidney effects in Swedish women with low environmental cadmium exposure. *Environ Health Perspectives* 2005;11:1627-1631.

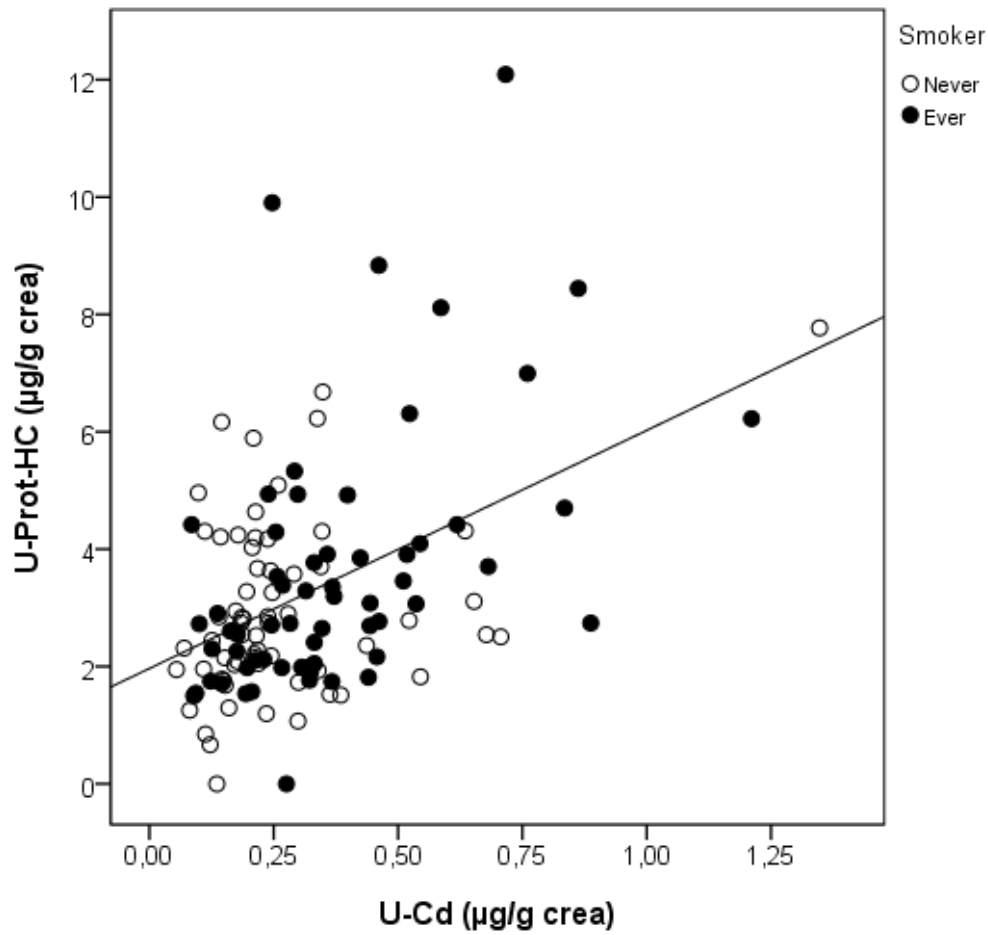
Åkesson A, Bjellerup P, Lundh T, Lidfeldt J, Nerbrand C, Samsioe G, Skerfving S, Vahter M. Cadmium-induced effects on bone in a population-based study of women. *Environ Health Perspect* 2006;6:830-834.

Tabell 1. Halter av kadmium i blod och urin, α_1 -mikroglobulin i urin samt bly, hämoglobin och kvicksilver i blod hos äldre kvinnor i lundbygden. 2010 avser aktuell studie, 2007 Pawlas et al. (insänt för publicering) och 1999-2000 Åkesson et al. (2005). N=antal kvinnor. X innebär att information saknas.

År	Kadmium		N	Urin Median (range) $\mu\text{g/g krea}$	α_1 -mikroglobulin		Bly		N	Urin Median (range) $\mu\text{g/g krea}$	Hämoglobin		Kvicksilver	
	N	Blod Median (range) $\mu\text{g/L}$			N	Urin Median (range) $\mu\text{g/g krea}$	N	Blod Median (range) $\mu\text{g/L}$			N	Blod Median (range) g/L	N	Blod Median (range) $\mu\text{g/L}$
1999- 2000	725	0,38 (0,16-1,8)	807	0,67 (0,31-1,6)	806	3,1 (0,13-1,2)	726	22 (11-46)	727	1,6 (0,14-18)	xxx	xx (xx-xx)	xx	xx (xx-xx)
2007	101	0,36 (0,11-2,7)	101	0,30 (0,09-0,92)	xx	xx (xx-xx)	101	19 (4,5-111)	101	1,1 (0,36-6,0)	101	135 (110-159)	99	1,5 (0,01-9,8)
2010	125	0,28 (0,06-2,6)	128	0,25 (0,05-1,4)	127	2,7 (0-12)	125	15 (3,9-42)	128	0,79 (0,20-2,6)	125	138 (94-155)	125	1,0 (0,13-5,7)

Tabell 2. Halter av kadmium i blod och urin, α_1 -mikroglobulin i urin samt bly, hämoglobin och kvicksilver i blod hos äldre kvinnor i lundbygden. 2010 avser aktuell studie, 2007 Pawlas et al. (insänt för publicering) och 1999-2000 Åkesson et al. (2005). N=antal kvinnor. X innebär att information saknas.

År	Rökning	Kadmium				α_1 -mikroglobulin		Bly				Hämoglobin		Kvicksilver	
		N	Blod Median (range) $\mu\text{g/L}$	N	Urin Median (range) $\mu\text{g/g krea}$	N	Urin Median (range) $\mu\text{g/g krea}$	N	Blod Median (range) $\mu\text{g/L}$	N	Urin Median (range) $\mu\text{g/g krea}$	N	Blod Median (range) g/L	N	Blod Median (range) $\mu\text{g/L}$
1999-2000	Aldrig	396	0,30 (0,07-2,2)	442	0,56 (0,13-3,2)	441	2,95 (0,00-24,4)	399	20,8 (6,6-77)	394	1,52 (0,14-5,9)	xxx	xx (xx-xx)	xxx	xx (xx-xx)
	Ever	333	0,57 (0,13-5,5)	369	0,83 (0,24-3,6)	369	3,22 (0,00-27)	331	23,7 (7,5-84)	333	1,71 (0,45-18)	xxx	xx (xx-xx)	xxx	xx (xx-xx)
2007	Aldrig	30	0,29 (0,15-2,2)	31	0,23 (0,11-0,92)	xxx	xx (xx-xx)	30	18,1 (7,9-111)	31	0,99 (0,36-6,0)	30	132 (110-149)	30	1,37 (0,22-3,4)
	Någonsin	48	0,37 (0,15-1,3)	48	0,30 (0,09-0,80)	xxx	xx (xx-xx)	48	20,2 (4,5-40)	48	1,10 (0,42-4,0)	48	136 (116-159)	46	1,68 (0,01-9,8)
2010	Aldrig	64	0,24 (0,08-2,1)	66	0,21 (0,05-1,4)	65	2,60 (0,00-7,8)	64	15,25 (3,9-42)	66	0,70 (0,20-1,9)	64	137 (94-152)	64	1,04 (0,13-5,7)
	Någonsin	61	0,36 (0,06-2,6)	62	0,32 (0,09-1,2)	62	2,84 (0,00-12,1)	61	14,92 (4,5-38)	62	0,89 (0,34-2,6)	61	139 (120-155)	61	1,04 (0,19-3,9)



Figur 1. Samband mellan halter i urin av kadmium (U-Cd) och α_1 -mikroglobulin (U-ProtHC). Fyllda symboler anger kvinnor som någonsin rökt, ofyllda aldrig-rökare. $r_s=0,21$, $P<0,001$. Regressionslinjen avser alla kvinnor: $U\text{-ProtHC}=2,0 + 4,1 * U\text{-Cd}$ ($P<0,001$).

Figur 2. Kadmiumhalter i blod (B-Cd) hos kvinnor i olika länder 2007-2008. South Sweden = lundbygden.

