

Rapport 2007-03-31 från Yrkes- och miljömedicin, Universitetssjukhuset i Lund

Kadmium, bly och kvicksilver i blod samt kadmium och bly i urin hos unga och medelålders kvinnor i Skåne samt Norr- och Västerbotten

Slutrapport för projekt 215 0404 inom Nationella Miljöövervakningen

Maria Wennberg¹
Gerda Rentschler²
Thomas Lundh²
Lina Löfmark²
Birgitta Stegmayr¹
Ingvar Bergdahl¹
Staffan Skerfving²

¹Institutionen för folkhälsa och klinisk medicin, Norrlands Universitetssjukhus,
901 85 UMEÅ

²Yrkes- och miljömedicin, Universitetssjukhuset, 221 85 LUND

Sammanfattning

Sammanlagt 501 kvinnor i åldrarna 20-35 år (unga) och 50-60 år (medelålders) från Skåne (2006-07) samt Norr- och Västerbotten (2004) undersöktes med avseende på exponering för de toxiska metallerna kadmium (Cd), bly (Pb) och kvicksilver (Hg). Exponeringen bedömdes genom analys av halter i blod (B) och urin (U).

258 kvinnor som aldrig rökt hade signifikant lägre B-Cd ($P \leq 0,001$) och U-Cd ($P \leq 0,001$) än de som någonsin rökt. Medelålders kvinnor hade signifikant högre B-Cd ($P \leq 0,001$) och U-Cd ($P \leq 0,001$) än de unga.

B-Cd var högre hos kvinnorna i Skåne än i Norr- och Västerbotten, både bland de unga (median 0,20 mot 0,16 $\mu\text{g/L}$) och medelålders (0,36 mot 0,27 $\mu\text{g/L}$) kvinnorna. Bland icke-rökare var skillnaden signifikant (unga: 0,17 mot 0,14; medelålders: 0,31 mot 0,23 $\mu\text{g/L}$; $P=0,001$). U-Cd var också högre i Skåne och Norr- och Västerbotten (unga: 0,13 mot 0,11 $\mu\text{g/L}$; medelålders: 0,27 mot 0,22 $\mu\text{g/L}$; densitets-justerade värden). Skillnaden var signifikant bland icke-rökare (unga: 0,12 mot 0,10; medelålders: 0,20 mot 0,19 $\mu\text{g/L}$; $P=0,019$).

Vid jämförelse med mätningar av 1999 hade de medelålders kvinnorna i Skåne inte sjunkit signifikant i B-Cd och U-Cd. Vid jämförelse med undersökningar av kvinnor i Norr- och Västerbotten 1990-99 hade Cd i erythrocyter inte heller sjunkit. Vad gäller B-Cd hos unga kvinnor hade ingen förändring skett i jämförelse med mätningar 2003-04 Västerbotten, antagligen inte heller i Skåne 2002-03.

Det förefaller således som om exponeringen för Cd i den känsligaste delen av populationen inte visat någon gynnsam utveckling. Detta är betänkligt, eftersom de Cd-nivåer som uppmättes hos de medelålders kvinnorna i tidigare studier har visats ge risk för sub-kliniska, toxiska effekter på njurar och skelett.

Medelålders kvinnor hade signifikant högre B-Pb ($P \leq 0,001$) och U-Pb ($P \leq 0,001$) än de unga. B-Pb var inte signifikant beroende av rökvanor, medan U-Pb var högre hos rökare.

B-Pb skiljde sig mellan de medelålders kvinnorna i Skåne samt Norr- och Västerbotten (19 mot 15 $\mu\text{g/L}$; $P=0,013$), men inte mellan de unga kvinnorna (9,7 mot 10 $\mu\text{g/L}$). Även för U-Pb hade de medelålders kvinnorna i Skåne högre värden än de i Västerbotten (0,94 mot 0,83 $\mu\text{g/L}$; $P=0,008$), medan U-Pb inte skiljde sig signifikant för de unga kvinnorna (0,67 mot 0,62 $\mu\text{g/L}$).

Vid jämförelse med mätningar av 1999 hade de medelålders kvinnorna i Skåne sjunkit signifikant i B-Pb och U-Pb. Vid jämförelse med undersökningar av kvinnor i Norr- och Västerbotten 1990-99 hade Pb i erythrocyter sjunkit. B-Pb hos unga kvinnor hade inte tydligt sjunkit jämfört med mätningar hos gravida i Skåne 2002-03 och Västerbotten 2003-04.

Endast enstaka av de B-Pb som uppmättes hos kvinnorna har i tidigare studier visats ge risk för sub-kliniska, toxiska effekter på foster och blodtryck. Dessutom är, som sagt, exponeringen på väg nedåt.

B-Hg var högre hos äldre än hos yngre ($P < 0,001$).

B-Hg skiljde sig inte signifikant mellan medelålders kvinnor i Skåne samt Norr- och Västerbotten (1,4 mot 1,5 µg/L), men unga kvinnor i Skåne hade signifikant lägre nivåer än de i Norr- och Västerbotten (0,54 mot 0,78 µg/L; P=0,006).

Vid jämförelse med mätningar av 1990-90 synes kvinnorna i Norr- och Västerbotten inte ha sjunkit i Hg i erythrocyter, även om jämförelsen inte är lika säker som för Cd och Pb. Vid jämförelse av B-Hg hos unga kvinnor hade inte heller någon tydlig förändring skett i jämförelse med mätningar 2002-04 hos gravida i Skåne och Västerbotten.

De B-Hg som uppmättes hos kvinnorna ligger under de som i tidigare studier visats ge risk för sub-kliniska, toxiska effekter på foster samt hjärtinfarkt.

De aktuella resultaten bör ligga till grund för fortsatt uppföljning av förändringar över tid av exponering för toxiska metaller; särskilt viktigt är det att hålla Cd-exponeringen under övervakning. Resultaten kommer också att utgöra en del i den geografiska kartläggning, med samma metodik, av exponering i Europa och vissa andra delar av världen, som ingår i EU-projektet PHIME (Public health impact of long-term, low-level mixed element exposure in susceptible population strata), vilket koordineras från Lunds och Umeå Universitet.

Bakgrund

Alla människor utsätts för kadmium (Cd). På många håll i världen är befolkningen kraftigt exponerad. Exponeringen ger skador på njurar och skelett (Skerfving et al., 1999; Åkesson et al., 2005 och 2006; Suwazono et al., 2006). Kvinnor är den grupp i populationen som löper den största risken, pga hög frekvens av järnbrist, vilket ökar upptaget av kadmium. Maximal retention av kadmium inträffar i övre medelåldern, då risken för skador bör vara störst. Halten i urinen återspeglar ackumuleringen i njuren, det kritiska organet. Bestämning av kadmiumhalt i urin hos kvinnor i övre medelåldern återspeglar därför risken i den mest känsliga gruppen i populationen. Samtidigt betyder den långsamma omsättningen av Cd i njuren att halten endast långsamt sjunker eller stiger om exponeringen förändras. Koncentrationen i blod återspeglar huvudsakligen exponering under den senaste perioden. Om man mäter halten i detta medium hos unga kvinnor kommer man att få ett följsamt mått på förändringar i exponeringen.

Yrkes- och miljömedicin i Lund har, tillsammans med bl a Institutet för miljömedicin vid Karolinska institutet, undersökt kadmiumhalter i blod och urin tagna 1994 bland 822 kvinnor i åldern 52-64 år i Lundabygden. Starka misstankar finns om att det hos dessa kvinnor, som inte har någon särskild exponering, får skador på både njurar (Åkesson et al., 2005; Suwazono et al., 2006) och skelett (Åkesson et al., 2006). Motsvarande effekter på njure har vi tidigare sett hos lantbrukarkvinnor i Skåne (Olsson et al., 2002) tidigare rapporterats hos smålänningar kring batterifabrikerna i Fliseryd och Oskarshamn (Järup et al., 1998 och 2000; Alfvén et al., 2000).

Dessa fakta är naturligtvis starkt oroande, inte minst som det pågår emellertid en häftig diskussion inom Europiska Unionen om huruvida Sverige skall få behålla sina restriktioner för Cd.

Det finns inte mycket data angående geografiska skillnader samt tidstrender för Cd-exponering i Sverige (eller i Världen). Yrkes- och miljömedicin i Lund har, i samarbete med bl a Humanbiologiska biobanken i Umeå, undersökt Cd-halter i erythrocyter tagna 1990-99 hos 600 vuxna män och kvinnor i åldrarna 20-75 år från Västerbotten (Lundh et al., 2002; Wennberg et al., 2006). Det befanns att halten sjönk med ca 6% per år, vilket är ett remarkabelt glädjande

fynd, även om visserligen illa dokumenterade data (Vahter et al., 1998) kan tala för att en sänkning skett i andra delar av Sverige (Friis et al., 1998).

Vi exponeras för kvicksilver (Hg) genom fr a fisk (metyl-Hg; MeHg) och amalgam (metalliskt Hg; Hg⁰). Sverige är ett land med hög grad av kontaminering med MeHg. Marginalerna till toxiska effekter på foster är små. Studier i Finland (Salonen et al., 1995; Rissanen et al., 2000) och Spanien (Guallar et al., 2002) talar för att MeHg orsakar hjärtinfarkt, studier i Finland att MeHg orsakar atheroskleros (Salonen et al., 2000).

Det finns mycket litet data om tidstrender för Hg i humant material. Vi har dock funnit att Hg i blodkroppar (Ery-Hg) hos västerbottningar sjunkit 1990-99 (Lundh et al., 2002; Wennberg et al., 2006). Ery-Hg återspeglar främst MeHg, halten i plasma främst oorganiskt Hg (Skerfving et al., 1999).

Exponering för bly (Pb) är ett resultat av mänskliga aktiviteter, och sker främst genom födan. Pb finns i blod nästan enbart i blodkropparna (Ery-Pb). Studier under senare år har visat att Pb orsakar effekter på centrala nervsystemet på foster/barn samt på blodtrycket vid låg exponering (Skerfving 2005; Skerfving och Bergdahl, in press). Halten i blod (B-Pb) har sjunkit i 1978-2003 i Skånska barn (Strömberg et al., 2002) och 1990-99 i vuxna västerbottningar (Lundh et al., 2002; Wennberg et al., 2006). Det saknas bra jämförelser mellan norra och södra Sverige. Det är viktigt att fortsätta att följa utvecklingen i Västerbotten. Det är också viktigt att studera halter och tidstrender i andra delar av landet. Vi har därvid möjlighet att starta en tidsserie i Skåne för Cd från 1994, för Hg och Pb från 2005.

Syfte

Att skapa en bas för en fortsatt tidsmässig uppföljning av halterna framöver i norra och södra Sverige.

Att klarlägga om det finns skillnader i halter mellan norra och södra Sverige.

Att undersöka om halterna i norra Sverige har förändrats under perioden 1990-2005, i södra Sverige 1994-2006.

Undersökta grupper

Skåne

Undersökning skedde 2006-2007.

103 kvinnor i åldern 20-29 år undersöktes 2006-2007 i samband med besök på gynekologisk öppenvårdsmottagning, fr a i samband med preventivmedelsrådgivning. Provtagningsområdet omfattar Eslövs och Lunds kommuner. 100 kvinnor i åldern 20-29 år lämnade blod- och urinprov (**Tabell 1**). Av tillfrågade avböjde två (2%) att delta.

102 kvinnor i åldern 50-59 år undersöktes 2006 i samband med mammografiundersökning i Lund (**Tabell 1**). Av tillfrågade avböjde 17 (17%) att delta; hos ytterligare 2 saknas blodprov (men urin finns).

Norr- och Västerbotten

Provtagning skedde inom ramen för WHO:s MONICA-projekt, som genomfört populationsbaserade screeningar i Norr- och Västerbotten (Stegmayr et al, 2003). En ny omgång provtagning skedde under 2004.

Av de kvinnor födda 1969-1978 (25-35 år), som per brev bjöds in till MONICA-screeningen tillfrågades 240 om de ville lämna prov till en studie av metaller. Av dessa kom 167 st (70%) till undersökningen och lämnade blod- och urinprov som analyserades (**Tabell 1**).

Av de kvinnor födda 1945-1954 (50-60 år), som inbjöds tillfrågades 165 om de ville lämna blodprov till en studie av metaller. Av dessa kom 129 st (78%) till undersökningen och lämnade blod- och urinprov som analyserades (**Tabell 1**).

Totalt kom alltså 501 kvinnor att studeras i de båda områdena.

Metodik

Frågeformulär

Varje person fyllde i ett omfattande frågeformulär. I Norr- och Västerbotten användes MONICA-formuläret (Stegmayr et al., 2003), i Skåne en modifierad form av detta. I detta finns en omfattande anamnes vad gäller yrke, rökning, kostvanor och medicinska data. Samtliga uppgifter har samlats i en databas.

Provtagning

Venöst blodprov togs i armvecket efter noggrann rengöring.

I Norr- och Västerbotten 2004 togs proven i glasrör med litium-heparin (Venoject, VT-100SH, Terumo Europe N.V., Leuven, Belgien).

I Skåne 2006-2007 togs proverna i plaströr med litium-heparin (Vacuette®; Greiner bio-one, Kreismünster, Österrike).

Båda rörtyperna har testats för kontaminering med bl.a. kadmium och kvicksilver, men inte katalysatorelementen. Plaströren hade värden avsevärt under vad man brukar finna i glasrör; enstaka ng/L för Cd och något tiotal ng/L för Hg.

Urinprov samlades i pappersmugg och överfördes till syrasköljda provrör. För alla kvinnorna i Norr- och Västerbotten samt Skåne-kvinnorna i åldern 50-59 år sändes utrustningen per post, och kvinnan samlade morgonurin. För Skåne-kvinnorna i åldern 20-29 år samlades ett urinprov i samband med undersökningen.

Analysmetodik

Blodet analyserades för Cd, Pb och Hg, urinen för Cd och Pb, kreatinin och densitet.

Analyserna av Cd och Pb gjordes med induktivt kopplad plasma masspektrometri (ICP-MS; dubbelanalys), på samma sätt som under perioden 1994-1999 (Barany et al 1997, 2002a, 2002 och 2002c; Lundh et al 2002; Åkesson et al., 2005 och 2006; Wennberg et al., 2006).

Detektionsgränsen för Cd i blod (B-Cd) var 0,02 µg/L. Oprecisionen, beräknad som variationskoefficienten för dubbelbestämningar, var för B-Cd 4,3%. Noggrannheten för bestämningar i blod (Serorm, batch MR4206; SERO AS, Norge) var (medelvärde±standarddeviation): 0,67±0,03 µg/L (n=17; rekommenderat 0,68-0,80 µg/L).

Resultatet för blodprover från Toxicologie du Quebec, International Comparison Program; Canada (batch C05-15) var $0,73 \pm 0,05$ (n=12) jämfört med certifierat värde $0,79 \pm 0,23$ µg/L

Detektionsgränsen för *Pb i blod* (B-Pb) var $0,04$ µg/L. Oprecisionen var för för B-Pb 2,2%. Noggrannheten (Seronorm) var $26 \pm 0,89$ µg/L (n=17; rekommenderat 26-29 µg/L).

Resultatet för blodprover från Toxicologie du Quebec, International Comparison Program; Canada (batch QMEAQAS06-08) var $103 \pm 2,4$ (n=19) jämfört med certifierat värde $100 \pm 5,4$ µg/L

För *Cd i urin* (U-Cd) var detektionsgränsen $0,01$ µg/L. Oprecisionen för U-Cd var 5,1 %. Noggrannheten (Seronorm batch OK4636) var $0,27 \pm 0,01$ µg/L (n=22; rekommenderat 0,26-0,36 µg/L). Resultatet för urinprover från Toxicologie du Quebec, International Comparison Program; Canada (batch. D05-14) var $0,97 \pm 0,08$ (n=9) jämfört med certifierat värde $1,1 \pm 0,10$ µg/L

För *Pb i urin* (U-Pb) var detektionsgränsen $0,03$ µg/L. Oprecisionen för U-Pb var 4,1 %. Noggrannheten (Seronorm batch OK4636) var $1,1 \pm 0,09$ µg/L (n=22; rekommenderat 0,70-0,80 µg/L).

Hg i blod (B-Hg) bestämdes med atomfluorescens-metodik (Sandborgh-Englund et al., 1998; Wennberg et al., 2006 och in press). Detektionsgränsen var $0,07$ µg/L. Oprecisionen var 8,3%. Noggrannheten (Seronorm, batch MR4206, 512627) var $1,9 \pm 0,13$ och $16 \pm 1,4$ µg/L mot rekommenderat respektive 2,0-2,4 och 16-20 µg/L. I jämförelse med urinprover från Toxicologie du Quebec, International Comparison Program; Canada (batch. M04-14) erhöles $1,9 \pm 0,09$ µg/L mot certifierat värde $2,0 \pm 0,62$ µg/L.

För resultat under detektionsgränsen (fr a U-Cd) sattes värdet till det som faktiskt registrerades i analysen.

Densitet och kreatinin bestämdes i urinen för att möjliggöra korrektion för utspädning. Kreatinin, hematokrit (packed cell volume) och serumferitin bestämdes med gängse klinisk metodik vid Kliniskt kemiska laboratoriet vid Universitetssjukhuset i Lund. Korrektion för densitet gjordes till 1,015 g/mL.

Statistik

Eftersom fördelningarna var sneda för samtliga element har median och range angivits, samt rangkorrelationskoefficienter för samband (r_s). I analyser av samband med åldersgrupp, rökvanor och län har multivariata, generella linjära modeller använts. "Statistiskt signifikant" motsvarar $P=0,05$ (två-sidigt test).

Etik

Undersökningen gjordes med tillstånd av Regionala Etikprövningsnämnderna i Lund och Umeå. Deltagarna gav skriftligt informerat samtycke.

Resultat

Kadmium

Blod

Medianhalten för B-Cd var $0,23$ µg/L hos samtliga, $0,17$ µg/L hos kvinnor som aldrig rökt.

B-Cd var högre hos kvinnor som var eller hade varit rökare än hos kvinnor som aldrig varit rökare (multivariat med län, ålder och rökvanor i modellen; $P < 0,001$; **Tabell 2 och 3**).

Det fanns ingen signifikant skillnad i B-Cd mellan de unga kvinnorna och de medelålders (mutivariat; $P = 0,929$ **Tabell 2 och 3**). Då denna analys endast görs på kvinnor som aldrig har varit rökare hade emellertid de äldre kvinnorna signifikant högre B-Cd (multivariat; $P \leq 0,001$).

B-Cd skiljde sig inte - i hela materialet - signifikant mellan Skåne samt Norr- och Västerbotten (multivariat; $P = 0,099$; **Tabell 2**). Men bland dem som aldrig varit rökare var Skåne högre (multivariat; $P = 0,001$; **Tabell 3**).

B-Cd steg inte signifikant med sjunkande S-ferritin i Skåne (multivariat, $P = 0,197$; $r_s = 0,025$, $P = 0,724$; aldrig-rökare: $r_s = -0,080$, $P = 0,442$). För Norr- och Västerbotten saknas värden för S-ferritin.

Urin

Medianhalten för U-Cd var 0,16 $\mu\text{g/L}$ hos samtliga, 0,13 $\mu\text{g/L}$ hos kvinnor som aldrig rökt.

U-Cd var högre hos kvinnor som var eller har varit rökare, jämfört med kvinnor som aldrig varit rökare (multivariat med län, ålder och rökvanor i modellen; $P \leq 0,001$; **Tabell 2 och 3**).

U-Cd var lägre hos de unga kvinnorna än hos de medelålders (multivariat; $P < 0,001$; **Tabell 2 och 3**).

Det fanns ingen signifikant skillnad mellan U-Cd i Skåne samt Norr- och Västerbotten för hela materialet (multivariat; $P = 0,122$; **Tabell 2 och 3**). Med endast kvinnor som aldrig rökt i analysen hade emellertid de Skånska kvinnorna signifikant högre U-Cd (multivariat; $P = 0,019$).

I hela materialet fanns en signifikant korrelation mellan B-Cd och U-Cd ($r_s = 0,61$; $P \leq 0,001$).

U-Cd steg inte signifikant med sjunkande S-ferritin i Skåne ($r_s = 0,28$; $P \leq 0,001$).

Bly

Blod

Medianhalten för B-Pb var 13 $\mu\text{g/L}$ hos samtliga, 11 $\mu\text{g/L}$ hos kvinnor som aldrig rökt.

B-Pb var inte signifikant högre hos rökande än hos icke-rökande kvinnor (multivariat med län, ålder och rökvanor i modellen; $P = 0,085$; **Tabell 2 och 3**).

B-Pb var lägre hos de unga kvinnorna än hos de medelålders (multivariat; $P < 0,001$; **Tabell 2 och 3**).

B-Pb var signifikant högre bland Skåne-kvinnorna jämfört med Norr- och Västerbottenskvinnorna (multivariat; $P = 0,048$; **Tabell 2 och 3**). Skillnaden betingas av de äldre kvinnorna.

Urin

Medianhalten för U-Pb var 0,74 $\mu\text{g/L}$ (0,43 $\mu\text{mol/mol}$ krea) hos samtliga, 0,67 $\mu\text{g/L}$ (0,37 $\mu\text{mol/mol}$ krea) hos kvinnor som aldrig rökt.

U-Pb var högre hos rökande än hos icke-rökande kvinnor (multivariat med län, ålder och rökvanor i modellen; $P=0,051$; **Tabell 2 och 3**).

U-Pb var inte lägre hos de unga kvinnorna än hos de medelålders (multivariat; $P=0,086$; **Tabell 2 och 3**); ej heller vid analys av endast aldrig-rökare fanns signifikant skillnad mellan yngre och äldre (multivariat; $P=0,090$).

U-Pb skiljde sig inte signifikant i hela materialet, men var signifikant högre i Skåne än i Norr- och Västerbotten hos äldre (multivariat; $P=0,008$; **Tabell 2 och 3**), men inte hos yngre ($P=0,102$).

Det fanns en signifikant korrelation mellan B-Pb och U-Pb ($r_s=0,70$; $P\leq 0,001$).

Kvicksilver

Medianhalten för B-Hg var $0,98 \mu\text{g/L}$ hos samtliga, $0,96 \mu\text{g/L}$ hos kvinnor som aldrig rökt.

B-Hg var inte högre hos rökande än hos icke-rökande kvinnor (multivariat med län, ålder och rökvanor i modellen; $P=0,680$; **Tabell 2 och 3**).

B-Hg var lägre hos de unga kvinnorna än hos de medelålders (multivariat; $P<0,001$; **Tabell 2 och 3**).

Hos äldre fanns det ingen signifikant skillnad mellan B-Hg i Skåne samt Norr- och Västerbotten (multivariat; $P=0,784$; **Tabell 2 och 3**), medan det hos yngre var högre halter i Norr- och Västerbotten än i Skåne ($P=0,006$).

Associationer mellan elementen

I hela materialet fanns signifikanta korrelationer mellan B-Cd och B-Pb (**Tabell 4**; $r_s=0,29$, $P\leq 0,001$), som även kvarstod om man betraktar aldrig-rökare enbart (**Tabell 5**; $r_s=0,29$, $P\leq 0,001$). Det fanns också signifikanta associationer mellan justerade U-Cd och U-Pb.

Det fanns en signifikant association mellan B-Pb och B-Hg (**Tabell 4**; $r_s=0,30$, $P\leq 0,001$), som förelåg även hos icke-rökare (**Tabell 5**; $r_s=0,32$, $P\leq 0,001$).

Det fanns även en signifikant association mellan B-Cd och B-Hg, men endast för de som aldrig rökt (**Tabell 4 och 5**; $r_s=0,23$, $P\leq 0,001$).

Diskussion

Metodaspekter

Undersökta grupper

Vi har valt att undersöka kvinnor. Det beror på att de utgör den kritiska delen av populationen vad gäller toxiska effekter.

Den unga gruppen har visserligen inte hunnit ackumulera metaller i nämnvärd grad, och återspeglar därför pågående exponering, inte tidigare upptag, vilket är viktigt då materialet skall användas för studier av tidstrender i exponeringen. De unga kvinnorna utgör också riskgruppen, eftersom många snart kommer att bli gravida och amma, och då exponeras fostret och det diande barnet för Hg och Pb, som utgör en riskgrupp för toxiska effekter av båda dessa element.

De medelålders kvinnorna är en grupp som hunnit ackumulera Cd och Pb under lång tid, och som utgör riskgruppen för toxiska effekter på njurar, skelett och hjärta/kärl.

Vi har haft ett visst bortfall av potentiella försökspersoner, litet i Skåne, större i Norr- och Västerbotten, särskilt bland de unga kvinnorna. Skillnaderna beror troligen på sättet att rekrytera, och påverkas sannolikt av unga kvinnors ovilja att utsätta sig för blodprovstagning, samt att de har tidsbrist. Vi tror inte att bortfallet är snedvridet i förhållande till faktorer som påverkar exponeringen för aktuella element.

Den ena gruppen rekryterades i en populationsbaserad screening i Norr- och Västerbotten, den andra vid besök på en gynekologisk öppenvårdsmottagning i Eslöv/Lund, respektive en mamografiundersökning i Lund. Detta kan ha viss betydelse, eftersom befolkningen i universitetsstaden Lund har en högre genomsnittlig utbildningsnivå än den i Norr- och Västerbotten, vilket kan tänkas påverka faktorer som kost- och rökvanor. Det är också tänkbart att urvalsmetoden, populationsbaserad screening jämfört med "vårdbesök", ger vissa skillnader; dock finns inte anledning tro att det som förde individerna i Skåne i kontakt med vården skulle påverkas av faktorer (t ex reproduktionsproblem eller bröstcancermissstanke) som skulle influeras av metallexponering.

Provtagning och analys

Vi har använt oss av provtagningsutrustning, inklusive rör, som är avsedda för elementbestämning, och med låg grad av kontaminering. Kontaminering visar sig oftast som stor variation, med enstaka oförklarligt höga halter. Sådana fenomen sågs endast i något enstaka prov. De provrör som användes i Skåne 2006-2007 hade högre grad av metallsterilitet, och hade kontrollerats med avseende på kontaminering med Cd och Hg, där de visade resultat som var bättre än de glasrör som användes 2004 i Norr- och Västerbotten. Plaströren fanns inte att tillgå på marknaden inför provtagningen 2004, utan då användes de rör vi då bedömde som renast.

Detektionsgränserna för Cd, Hg och Pb var extremt låga. Analyskvaliteten validerades noga internt och externt, och befanns vara mycket god. Precisionen i bestämningarna var utmärkt (variationskoefficient <10%), vilket bör ge goda möjligheter att detektera samband mellan halter och bakgrundsfaktorer samt tidstrender.

En del av analyserna visade resultat under den formella detektionsgränsen, särskilt för Cd i urin. I våra sammanställningar har vi ibland valt att använda de uppmätta resultaten, även om de legat under den formella detektionsgränsen. Detta motiveras av att resultaten ändå innehåller en viss information, om än mycket osäker. En uteslutning av dessa prover ur den statistiska analysen, eller ett skönsmåttigt åsättande av ett värde, t ex noll eller ett motsvarande halva detektionsgränsen, vilket ibland används, skulle vara ett sämre alternativ, eftersom det dels inneburit att den information som värdet ändå innehåller hade gått till spillo, och att en snedvridning av fördelningen åstadkommits.

Vi har inte haft möjlighet att samla urin under längre tidsperioder, och måste därför korrigera för varierande spädning. Vi har för ändamålet analyserat både kreatinin och densitet. Vi har emellertid valt att i första hand använda densitet, eftersom vi har både unga och medelålders kvinnor, vilket innebär skilda muskelmassor, med ity åtföljande påverkan på kreatininutsöndringen.

Elementhalter

Kadmium

De B-Cd och U-Cd som uppmättes är allmänt jämförbara med vad vi sett i tidigare studier av kvinnor i Skåne (Olsson et al., 2002; Åkesson et al., 2005 och 2006) och halter i erythrocyter (Ery-Cd) i kvinnor från Norr- och Västerbotten (Hallgren et al., 2001; Lundh et al., 2002; Wennberg et al., 2006 och in press). De U-Cd vi noterade är också i paritet med vad som uppmätts hos kvinnor och män i Västsverige 2002-03 (Sällsten et al., 2003; Barregård et al., 2003; Barregård och Sällsten, 2005) och Stockholm 2004 (Naturvårdsverket, 2007). De stämmer också med B-Cd och U-Cd hos gravida i Solna 1994-96 (Berglund et al., 1996; Åkesson et al., 1999), samt B-Cd i Simrishamn/Hässleholm 2002-03 (Gerhardsson et al., 2005) och i Västerbotten 2003-04 (Bergdahl et al., 2006).

De B-Cd och U-Cd som förelåg är dock låga i ett internationellt perspektiv (Skerfving et al., 1999).

B-Cd och U-Cd visade samband med rökvanor och ålder, vilket bådadera är välkänt från tidigare studier (Skerfving et al., 1999). Sambanden beror på tobakens innehåll av Cd och elementets långsamma omsättning i kroppen.

Samband mellan högt B-Cd och U-Cd samt lågt S-ferritin är väl etablerat i en rad tidigare studier (Olsson et al., 2002; Skerfving et al., 1999). Det betingas av att järnbrist leder till ökat upptag av järn från tarmen, via transportmekanismer som samtidigt transporterar Cd. I denna studie fann vi inget sådant samband, oklart varför.

B-Cd och U-Cd är i nivå med de halter som i tidigare studier av lundakvinnor i övre medelåldern visat sig vara förenade med lätta men signifikanta effekter på njurens tubulära och glomerulära funktion (Olsson et al., 2002; Åkesson et al., 2005; Suwazono et al., 2006) samt skelettets täthet och biomarkörer för benomsättning (Åkesson et al., 2006). De är alltså på intet sätt triviala, även om resultat från pågående studier av osteoporotiska frakturer och uremi i Skåne och Norr- och Västerbotten ännu inte föreligger.

Bly

De B-Pb som uppmättes är allmäntrt jämförbara med vad vi sett tidigare i Lundabygden (Åkesson et al., 2005 och 2006) samt i erythrocyter (Ery-Pb) i kvinnor från Norr- och Västerbotten (Lundh et al., 2002; Wennberg et al., 2006). De B-Pb vi noterade är också i paritet med vad som uppmätts hos gravida i Solna 1994-96 (Berglund et al., 1996; Åkesson et al., 1999), Simrishamn/Hässleholm 2002-03 (Gerhardsson et al., 2005) och Västerbotten 2003-04 (Bergdahl et al., 2006).

Sambanden mellan Pb, å ena sidan, och rökvanor och ålder, å den andra, är inte så starkt som för Cd (cf Skerfving et al., 1999). Vi såg ett samband för U-Pb, men inte formellt signifikant för U-Pb.

Uppmätta B-Pb är låga i ett internationellt perspektiv (Skerfving et al., 1999; Skerfving och Bergdahl, in press).

B-Pb ligger klart under de nivåer på ca 100 µg/L, där effekter på foster/barns centrala nervstäm och på blodtrycket hos vuxna rapporterats (Skerfving, 2005; Skerfving och Bergdahl, in press). Det bör dock noteras, att det nyligen hävdats att effekter på foster/barn skulle kunna uppkomma redan vid halter på 50 µg/L, och kanske t o m utan tröskel (cf Skerfving och Bergdahl, in press).

Kviksilver

De B-Hg som uppmättes är allmänt jämförbara med vad vi sett i erythrocyter (Ery-Hg) i kvinnor från Norr- och Västerbotten (Lundh et al., 2002; Wennberg et al., 2006). De är också i paritet med vad som uppmätts hos gravida i Solna 1994-96 (Berglund et al., 1996; Åkesson et al., 1999), Uppsala/Östhammar 1997-98 (Berglund et al., 2001), Simrishamn/Hässleholm 2002-03 (Gerhardsson et al., 2005) och Västerbotten 2003-04 (Bergdahl et al., 2006).

Betydligt högre B-Hg har noterats hos kvinnor med högt intag av Vätternfisk 2002-2003 (Vätternvårdsförbundet, 2003), medan kvinnor med allmänt stort intag av fisk i nordöstra, mellan- och sydvästra Sverige inte hade nämnvärt högre halt (Ask et al., 2002).

B-Hg påverkas emellertid inte bara av exponeringen, utan även av genetiska förhållanden kopplade till syntes av och konjugering med glutation (Custodio et al., 2004 och 2005).

De B-Hg som uppmättes är relativt höga ur ett internationellt perspektiv (Skerfving et al., 1999). De är dock inte i paritet med de som anses kunna orsaka skador på fosters centrala nervsystem. De ligger också under de nivåer som visats ge ökad risk för hjärtinfarkt (Salonen et al., 1995; Rissanen et al., 2000; Guallar et al., 2002; Skerfving, 2006).

I själva verket har våra studier i motsvarande områden i Norr- och Västerbotten visat en sjunkande risk för hjärtinfarkt med stigande B-Hg inom motsvarande koncentrationsintervall, sannolikt pga att B-Hg ökar med fiskkonsumtionen, samtidigt med de "nyttiga" fleromättade n-3 fettsyror från fisken, vilket ger en sänkt risk för hjärtinfarkt (Hallgren et al., 2001). I en annan studie i samma område fann vi ingen association mellan B-Hg och stroke, varken ischemisk eller hemorragisk (Wennberg et al., in press).

Geografiska skillnader

Vi fann högre B-Cd och U-Cd i Skåne än i Norr- och Västerbotten. Skillnaderna var statistiskt signifikanta endast hos icke-rökare, vilket säkerligen sammanhänger med att effekten av rökningen överskuggar andra skillnader i exponering. De högre halterna i Skåne sammanhänger sannolikt med att större delen av Cd-upptaget kommer från födan (cf Skerfving et al., 1999), att denna delvis är lokalt producerad och att halten av Cd i födoämnen är högre i Skåne än i Norr- och Västerbotten, dels pga att berggrund och åkerjord har naturligt höga Cd-halter i stora delar av Skåne, dels att depositionen från långväga transport är högre i Skåne än i Norr- och Västerbotten (WHO, in press).

Hos medelålders kvinnor var B-Pb och U-Pb högre i Skåne än i Norr- och Västerbotten. Hos yngre var skillnaden mindre, sannolikt beroende på att de äldre kvinnorna byggt upp bendepåer av Pb, som ett resultat av tidigare, högre exponering. Ben-Pb påverkar B-Pb under lång tid, som ett resultat av endogen frisättning i samband med remodelering av benet (Skerfving och Bergdahl, in press). Geografiska skillnader i B-Pb inom Skåne är kända från tidigare studier (Strömberg et al., 2003 och submitted).

Vi fann ingen skillnad i B-Hg mellan medelålders kvinnor i Skåne jämfört med Norr- och västerbotten, medan bland unga kvinnor de i Skåne hade lägre halter. Det är inte uppenbart vad detta beror på; möjligheten av variationer i intag av fisk, totalt och MeHg-kontaminerad, skall utredas närmare med hjälp av kostdata.

Tidigare studier har visat stora internationella skillnader i B-Pb (Skerfving, 2005; Skerfving och Bergdahl, in press), B-Hg och B-Cd (Skerfving et al., 1999). Det sammanhänger bl a med variationer i emissioner från trafik och industrier, samt rök- och kostvanor.

Tidstrender

Kadmium

I en studie av biobankat material från MONICA-undersökningar 1990, 1994 och 1999 i Norr- och Västerbotten (Lundh et al., 2002; Wennberg et al., 2006; Naturvårdsverket, 2007) undersöktes Cd i erythrocyter (Ery-Cd). Sammanlagt studerades 300 kvinnor i åldrarna 25-74 år. Hos 69 kvinnor i åldern 25-34 år var medianerna 0,22 µg/L, 38 µg/L och 2,3 µg/L för respektive Ery-Cd, Ery-Pb och Ery-Hg. Hos 58 kvinnor 55-64 år var Ery-Cd 0,63, Ery-Pb 52 µg/L och Ery-Hg 2,9 µg/L. Ery-Cd sjönk under perioden, dock endast hos rökare, vilket antogs bero på att rökarna minskat sitt rökande och att Cd-innehållet i cigaretter sjunkit.

I den nu aktuella studien har vi analyserat elementen i helblod. Cd finns i blodet nästan enbart i erythrocyterna (cf Skerfving et al., 1999). Eftersom vi bestämde hematokrit kan vi beräkna Ery-Cd hos de nu undersökta kvinnorna till 0,39 µg/L i gruppen 25-34 år och 0,64 µg/L vid 55-64 år. Det innebär att Cd i blod inte sjunkit hos vare sig de unga eller de medelålders kvinnorna i Norr- och Västerbotten.

I en hälsoundersökning 1999 av kvinnor i Lundbygden studerades 820 kvinnor i åldern 53-64 år med avseende på Cd-halter i blod och urin med exakt samma metodik som i den nu aktuella studien från 2006 (Åkesson et al., 2005 och 2006; Suwazono et al., 2006). Medianhalten för B-Cd var 0,38 µg/L, U-Cd 0,52 µg/L (korrigerat för densitet; 0,67 µg/g krea) och B-Pb 22 µg/L.

I nu aktuell studie var medianhalterna för B-Cd, U-Cd och B-Pb bland kvinnor 50-59 år respektive 0,36 µg/L, 0,25 µg/L. B-Cd och U-Cd har således inte sjunkit.

En mer detaljerad analys med samtidigt beaktande av rökvanor och kalenderår är på väg, men föreliggande data talar för att exponeringen för Cd inte minskat. Detta beror troligen på att åkermarken kontaminerats från berggrunden, genom att användning av Cd-innehållande fosfathandelsgödsel och pga deposition av industriellt emitterat Cd. Även om tillskottet till jorden starkt minskat (Gusev, 2004; WHO, in press) kommer Cd-halterna i åkerjorden att vara förhöjda under lång tid, och grödan kommer att ta upp Cd, för vidare transport i födoämneskedjan. En reduktion av Cd-emissioner kommer inte att få samma snabba genomslag som åtgärder mot Pb, som når oss fr a genom direkt deposition på grödan, inte genom upptag från jorden. Eftersom de nivåer som den känsliga delen av befolkningen utsätts för redan innebär toxiska effekter, finns alltså starka skäl att inte ytterligare fortsätta kontaminering av åkerjorden.

Bly

I studien av biobankat material från MONICA-undersökningar 1990, 1994 och 1999 i Norr- och Västerbotten (Lundh et al., 2002; Wennberg et al., 2006; Naturvårdsverket, 2007) undersöktes Pb i erythrocyter. Hos kvinnor i åldern 25-34 år var medianen 38 µg/L, hos kvinnor 55-64 år 52 µg/L. Ery-Pb sjönk under perioden 1990-99 (ca 6% per år).

Pb förekommer, liksom Cd, i blodet nästan enbart i erythrocyter (Skjerfving et al., 1999; Skerfving och Bergdahl, in press). Ery-Pb 2004 hos kvinnorna från Norr- och Västerbotten

kan beräknas till respektive 24 (unga) och 35 (medelålders) $\mu\text{g/L}$. En sänkning har således skett sedan 1999.

I hälsoundersökningen 1999 av kvinnor i Lundbygden (Åkesson et al., 2005 och 2006; Suwazono et al., 2006) var medianen för B-Pb 22 $\mu\text{g/L}$. I nu aktuell studie var medianen för B-Pb bland medelålders Skåne-9,7 $\mu\text{g/L}$. Detta är en påfallande sänkning.

Sänkningen av B-Pb i Norr- och Västerbotten samt Skåne stämmer med vad vi sett hos barn i Skåne 1978-2006 (Strömberg et al., 2003 och submitted; Skerfving och Bergdahl, in press). En mer detaljerad analys skall göras.

Sänkningen av B-Pb bör ses med stor tillfredsställelse. Sänkningen av befolkningens exponering för Pb genom elimination av Pb ur bensin är i själva verket den mest remarkabla framgång som kunnat registreras i det miljö-preventiva arbetet. Den svenska befolkningen har kollektivt och snabbt förflyttat sig från en nivå som måste misstänkas ha haft toxiska konsekvenser, till en som antagligen är problemfri, och sänkningen synes fortskrida i takt med att den direkta kontaminering som Pb i bensin betingade fram till stoppet 1994 bäddas ner i jorden, och inte blir tillgänglig för sekundär cirkulation till luften, med deposition på växter och entré i födoämneskedjan.

Kvicksilver

I studien av biobank-material från Norr- och Västerbotten (Lundh et al., 2002; Wennberg et al., 2006; Naturvårdsverket, 2007) undersöktes Hg i erythrocyter (Ery-Hg), som hos kvinnor i åldern 25-34 år var 2,3 $\mu\text{g/L}$, och kvinnor 55-64 år 2,9 $\mu\text{g/L}$. Ery-Hg Samtliga sjönk under perioden 1990-99 ca 6% per år.

Hg förekommer i både erythrocyter och plasma; därför blir omräkningen inte lika självklar. Om man emellertid antar att halten, vid de nu aktuella nivåerna, är ungefär dubbelt så hög i blodkroppar som i helblod (Svensson et al., 1992; Skerfving et al., 1999) kan vi använda B-Hg som ett estimat för Ery-Hg, som då blir ca 3 $\mu\text{g/L}$ bland de äldre, ca 1,5 $\mu\text{g/L}$ bland de yngre. Någon säker sänkning av Hg-exponeringen har alltså inte skett sedan 1999 bland de äldre, medan de yngre sjunkit påtagligt.

B-Hg beror på intaget av fisk och halten av MeHg i fisken. Frågan skall närmare utredas med hjälp av de kostdata som insamlats. Därvid skall också amalgamfyllningar beaktas (cf Wennberg et al., 2006).

Associationer mellan elementen

Korrelationen mellan B-Cd och B-Pb sammanhänger sannolikt huvudsakligen med en gemensam källa till exponering i form av rökning (cf Skerfving et al., 1999).

Associationer mellan elementen

Korrelationen mellan B-Cd och B-Pb sammanhänger sannolikt huvudsakligen med en gemensam källa till exponering i form av rökning (cf Skerfving et al., 1999).

Orsaken till de iakttagna sambanden mellan B-Hg, å den ena sidan, samt B-Pb och B-Cd, å den andra, är oklar.

Fortsatta studier

Inom ramen för ett integrerat forskningsprojekt inom Europeiska Unionens sjätte ramprogram för forskning och teknisk utveckling (PHIME=Public health impact of long-term, low-level mixed element exposure in susceptible population strata), som koordineras av forskargruppen, kommer kvinnor i motsvarande åldrar i en rad Europeiska länder och några från andra delar av världen att studeras, i avsikt att systematiskt klarlägga geografiska skillnader, och att skapa förutsättningar för tillförlitliga studier av tidstrender, något som saknas i flertalet länder. Därvid kommer förstas nu aktuella data att bli en viktig komponent.

Tack

Undersökningen bekostades av Naturvårdsverket och landstingen i Södra Sjukvårdsregionen. Provtagning gjordes av MONICA-teamen i Norr- och Västerbotten, samt i Skåne av Inger Bensryd, Eva Assarsson, Else-Marie Åkerberg och Ulla Andersson.

Referenser

Alfvén T, Elinder CG, Carlsson MD, et al. Low-level cadmium exposure and osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2000;15:1579-86.

Ask K, Petersson-Grawe K, Vahter M, Palm B, Berglund M. Kvicksilverexponering hos kvinnor med högt fiskintag. Rapport till Naturvårdsverket. Kontrakt nr 215 0105. 2002.

Barany 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 IA, Bratteby L-E, Lundh T, Samuelson G, Schütz A, Skerfving S, Oskarsson A. Trace element levels in whole blood and serum from Swedish adolescents. *Sci Tot Environ* 2002a;286:129-41.

Bárány E, Bergdahl I, Bratteby L, 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* 2002b;89:72-84
<http://www.idealibrary.com/links/doi/10.1006/enrs.2002.4351/pdf>

Bárány E, Bergdahl IA, Bratteby LE, Lundh T, Samuelson G, Schütz A, Skerfving S, Oskarsson A. Relationships between trace element concentrations in human blood and serum. *Toxicol Lett* 2002c;134:177-84.

Barregård L, Sällsten G. Kadmium och kvicksilver i urin hos yngre män och kvinnor samt medelålders män. Sakrapport till Naturvårdsverket, Arbets- och miljömedicin, Universitetssjukhuset, Sahlgrenska Akademien, Göteborgs Universitet, 2005.

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

Bergdahl IA, Svensson M, Lundh T. Metallmätningar hos gravida kvinnor i Västerbotten. Rapport till Naturvårdsverket. Kontrakt nr 215 0305. 2006.

Berglund M, Åkesson A, Lind B, Björs U, Palm B, Vahter M. Förekomst av tungmetaller hos gravida kvinnor i Solna - ett pilotprojekt inom Naturvårdsverkets hälsorelaterade

miljöövervakningsprogram (HÄMI). Rapåport ttill Naturvårdsverket. IMM, KI, Stockholm, 1998, 26 sidor.

Custodio H M, Harari R, Gerhardsson L, Skerfving S, Broberg K. Genetic influences on the retention of inorganic mercury. *Arch Environ Occup Health* 2005;1:17-23.

Custodio H, Broberg K, Wennberg M, Jansson J-H, Vessby B, Hallmans G, Stegmayr B, Skerfving S. Polymorphisms in glutathione-related genes affect methylmercury retention. *Arch Environ Health* 2004;11: 588-595.

Friis L, Pettersson L, Edling C. Rduced cadmium levels in human kidney cortex i Sweden. *Environ Health Perspec* 1998;106:175-8.

Gerhardsson L, Akantis A, Lundström N-G, Nordberg G F, Schütz A, Skerfving S. Lead concentrations in cortical and trabecular bones in deceased smelter workers. *J Trace Elements Med and Biol* 2005;19:209-215.

Gerhardsson L, Lundh T, Welinder H. Metallmätningar hos gravida kvinnor. Rapport 2005-05-04 till Miljöövervakningsenheten, Naturvårdsverket, kontrakt nr 2150204.

Gullar E, Sanz-Gallardo MI, van't Veer P, Bode P, Aro A, Gomez-Aracena J, Kark JD, Riemersma RA, Martin-Moreno JM, Kok FJ. Mercury, fish oils, and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002; 347:1747-54.

Gusev A. Atmospheric deposition of Cd, Hg, Pb on the Baltic Sea.
<http://www.helcom.fi/environment/indicators2003/hdeposition.html>.

Hallgren CG, Hallmans G, Jansson JH, Marklund SL, Huhtasaari F, Schütz A, Strömberg U, Vessby B, Skerfving S. Markers of high fish intake are associated with decreased risk of a first myocardial infarction. *Br J Nutr* 2001;86:397-404.

Järup L, Berglund M, Elinder CG, Nordberg G, Vahter M. Health effects of cadmium exposure-- a review of the literature and a risk estimate. *Scand J Work Environ Health* 1998;24 Suppl 1:1-51.

Järup L, Hellström L, Alfvén T, et al. Low level exposure to cadmium and early kidney damage: the OSCAR study. *Occup Environ Med* 2000;57:668-72.

Lundh T, Bergdahl I, Hallmans G, Jansson J-H, Stegmayr B, Wennberg M, Skerfving S. Spårelement i blodkroppar från väster- och norrbottningar 1990-99. Slutrapport för projekt 215 0105 inom Nationella Miljöövervakningen. Rapport 021209 från Yrkes- och miljömedicin, Universitetssjukhuset i Lund.

Naturvårdsverket. Häslorelaterad miljöövervakning - mätningar av miljöns effekter på människors hälsa. Rapport 5635, januari 2007, p 17-40. ISBN 91-620-5635-2.

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

Rissanen T, Voutilainen S, Nyyssonen K, Lakka TA, Salonen JT. Fish oil-derived fatty acids, docosahexaenoic acid and docosapentaenoic acid, and the risk of acute coronary events: the Kuopio ischaemic heart disease risk factor study. *Circulation* 2000;102:2677-9.

Salonen JT, Seppanen K, Nyyssonen K, Korpela H, Kauhanen J, Kantola M, Tuomilehto J, Esterbauer H, Tatzber F, Salonen R. Intake of mercury from fish, lipid peroxidation, and the risk of myocardial infarction and coronary, cardiovascular, and any death in eastern Finnish men. *Circulation* 1995;91:645-55.

Salonen JT, Seppanen K, Lakka TA, Salonen R, Kaplan GA. Mercury accumulation and accelerated progression of carotid atherosclerosis: a population-based prospective 4-year follow-up study in men in eastern Finland. *Atherosclerosis* 2000;148:265-73.

Schütz A, Olsson M, Jensen A, Gerhardsson L, Börjesson J, Mattsson S, Skerfving S. Lead in finger bone, whole blood, plasma and urine in lead-smelter workers: extended exposure range. *Int Arch Occup Environ Health* 2005;78:35-43.

Skerfving S. Inorganic lead – an update 1991-2004. Criteria Document for Swedish Occupational Standards. *Arbete och Hälsa* 2005;3, 119 pp.

Skerfving S. Kvicksilverexponering samt kardio- och cerebro-vaskulär sjukdom. Rapport 2006-11-04 från Yrkes- och miljömedicin, Universitetssjukhuset i Lund.

Skerfving S, Bergdahl IB. Lead. I: Nordberg G, Nordberg M, Fowler B. Handbok on the toxicology of metals. Elsevier. In press.

Skerfving S, Bencko V, Vahter M, Schütz A, Gerhardsson L. Environmental health in the Baltic region – toxic metals. *Scand J Work Environ Health* 1999;25 suppl 3:40-64.

Strömberg U, Lundh T, Schütz A, Skerfving S. Yearly measurements of blood lead in Swedish children since 1978: an update showing that the trend continues. Submitted.

Strömberg U, Lundh T, Skerfving S. Yearly measurements of blood lead in Swedish children since 1978: an update focusing on the petrol lead free period 1995-2001. *Occup Environ Med* 2003;60:370-2.

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.

Stegmayr B, Lundberg U, Asplund K. The events registration and survey procedures in the Northern Sweden MONICA project. *Scand J Publ Health* 2003;31 (Suppl 61):9-17.

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.

Svensson BG, Schütz A, Nilsson A, Åkesson I, Åkesson B, Skerfving S. Fish as a source of exposure to mercury and selenium. *Sci Tot Environ* 1992;126:61-74.

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

Vahter M, Friberg L, Skerfving S. Osäker tidstrend i kadmiumexponeringen. Läkartidningen 1998;95:5601-2.

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 IA, Stegmayr B, Hallmans G, Lundh T, Skerfving S, Strömberg U, Vessby B, Jansson JH. Fish intake, mercury, long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids, and risk factors for stroke in northern Sweden. Brit J Nutr. In press.

WHO. Convention on Long-range Transboundary Air Pollution (LRTAP). Working Group on Effects. Task Force on Health Aspects of Long range Transboundary Air Pollution. Health risks of heavy metals from long-range transboundary air pollution. World Health Organization. European Centre for Environment and Health. In press.

Åkesson A, Berglund M, Liund B, Björs U, Palm B, Vahter M. Metaller i miljö - Riskfaktorer under graviditet och amning. Naturvårdsverket, 1999.

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. Ålder, hematokrit, serumferritin (medelvärden) och rökvanor hos 501 unga och medelålders kvinnor i Skåne samt Norr- och Västerbotten.

Variabel	Ålder	Län	
		Skåne	Norr- och Västerbotten
Antal	20-35	103	167
	50-60	102	129
Bortfall	20-35	2	73
	50-60	17	36
Ålder (medel)	20-35	24.2	30.6
	50-60	54.8	55.6
Hematokrit (%)	20-35	40	41
	50-60	42	42
Ferritin	20-35	35.14	
	50-60	100.6	
Aldrig rökt (%)	20-35	62	65
	50-60	37	42

Tabell 2. Halter av kadmium (Cd), kvicksilver (Hg) och bly (Pb) i blod ($\mu\text{g/L}$) samt Cd i urin (korrigerat för densitet) (median och range) hos 501 unga och medelålders kvinnor i Skåne samt Norr- och Västerbotten.

Ålder	Element	Matris	Län	
			Skåne	Norr- och Västerbotten
20-35	Cd	Blod	0,20 (0,09-2,0)	0,16 (0,07-3,0)
		Urin	0,13 (0,01-0,46)	0,11 (0,03-0,53)
	Pb	Blod	9,7 (3,7-120)	10 (4,9-70)
		Urin	0,67 (0,27-11)	0,62 (0,16-3,7)
	Hg	Blod	0,54 (0-5,3)	0,78 (0,04-2,7)
	50-60	Cd	Blod	0,36 (0,11-2,7)
Urin			0,27 (0,03-1,0)	0,22 (0,06-1,2)
Pb		Blod	19 (4,5-110)	15 (6,0-60)
		Urin	0,94 (0,19-4,0)	0,83 (0,21-5,9)
Hg		Blod	1,4 (0,01-9,8)	1,5 (0,04-7,1)

Tabell 3. Halter av kadmium (Cd), kvicksilver (Hg) och bly (Pb) i blod ($\mu\text{g/L}$) och Cd i urin (korrigerat för densitet) (median och range) hos 258 unga och medelålders kvinnor i Skåne samt Norr- och Västerbotten, som aldrig varit rökare

Ålder	Element	Matris	Län	
			Skåne	Norr- och Västerbotten
20-35	Cd	Blod	0,17 (0,09-0,60)	0,14 (0,07-0,42)
		Urin	0,12 (0,03-0,42)	0,10 (0,03-0,38)
	Pb	Blod	8,7 (3,7-120)	11 (4,8-70)
		Urin	0,61 (0,27-11)	0,61 (0,16-3,7)
	Hg	Blod	0,65 (0-5,3)	0,74 (0,04-2,7)
	50-60	Cd	Blod	0,31 (0,15-2,2)
Urin			0,20 (0,08-1,0)	0,19 (0,06-0,78)
Pb		Blod	18 (7,9-110)	14 (6,0-45)
		Urin	0,90 (0,23-4,0)	0,76 (0,28-1,5)
Hg		Blod	1,5 (0,22-3,4)	1,7 (0,28-7,1)

Tabell 4. Rangkorrelationskoefficienter (r_s) mellan halter av kadmium (Cd), kvicksilver (Hg) och bly (Pb) i blod hos unga och medelålders kvinnor i Skåne samt Norr- och Västerbotten (NVB).

Län	Ålder	Element		
			Hg	Pb
Alla	20-35	Cd	$r_s=-0,10$; $P=0,103$	$r_s=0,19$; $P=0,002$
		Hg	x	$r_s=0,10$; $P=0,116$
Skåne	Alla	Cd	$r_s=0,036$; $P=0,607$	$r_s=0,34$; $P\leq 0,001$
		Hg	x	$r_s=0,29$; $P\leq 0,001$
	20-29	Cd	$r_s=-0,22$; $P=0,022$	$r_s=0,26$; $P=0,007$
		Hg	x	$r_s=0,008$; $P=0,938$
	50-59	Cd	$r_s=-0,055$; $P=0,591$	$r_s=0,12$; $P=0,225$
		Hg	x	$r_s=0,094$; $P=0,355$
NVB	Alla	Cd	$r_s=0,11$; $P=0,058$	$r_s=0,24$; $P\leq 0,001$
		Hg	x	$r_s=0,31$; $P\leq 0,001$
	26-35	Cd	$r_s=-0,001$; $P=0,994$	$r_s=0,18$; $P=0,024$
		Hg	x	$r_s=0,13$; $P=0,087$
	50-60	Cd	$r_s=-0,19$; $P=0,035$	$r_s=0,12$; $P=0,187$
		Hg	x	$r_s=0,13$; $P=0,145$

Tabell 5. Rangkorrelationskoefficienter (r_s) mellan halter av kadmium (Cd), kvicksilver (Hg) och bly (Pb) i blod hos unga och medelålders kvinnor i Skåne samt Norr- och Västerbotten (NVB) som aldrig varit rökare.

Län	Ålder	Element	Element	
			Hg	Pb
Alla	20-35	Cd	$r_s=-0,023$; $P=0,763$	$r_s=0,22$; $P=0,004$
		Hg	x	$r_s=0,12$; $P=0,114$
Skåne	Alla	Cd	$r_s=0,29$; $P=0,005$	$r_s=0,41$; $P\leq 0,001$
		Hg	x	$r_s=0,32$; $P=0,001$
	20-29	Cd	$r_s=0,001$; $P=0,994$	$r_s=0,091$; $P=0,484$
		Hg	x	$r_s=0,006$; $P=0,965$
	50-59	Cd	$r_s=-0,094$; $P=0,604$	$r_s=0,17$; $P=0,332$
		Hg	x	$r_s=0,044$; $P=0,806$
NVB	Alla	Cd	$r_s=0,23$; $P=0,003$	$r_s=0,25$; $P=0,001$
		Hg	x	$r_s=0,29$; $P\leq 0,001$
	26-35	Cd	$r_s=-0,001$; $P=0,990$	$r_s=0,37$; $P\leq 0,001$
		Hg	x	$r_s=0,14$; $P=0,139$
	50-60	Cd	$r_s=-0,062$; $P=0,656$	$r_s=-0,28$; $P=0,037$
		Hg	x	$r_s=0,10$; $P=0,463$