

Hälsorelaterad miljöövervakning

Kadmiumexponering i en riskgrupp

(Cadmium exposure in a risk group)

**Marika Berglund
Brita Palm
Agneta Åkesson**



**Karolinska
Institutet**

Rapport till Naturvårdsverket
Hälsorelaterad miljöövervakning, kontrakt nr: 215 0806

Kadmiumexponering i en riskgrupp (Cadmium exposure in a risk group)

Kadmiumexponering och markör för njurpåverkan hos yngre och medelålders kvinnor i Stockholms län – tidsserie

(Cadmium exposure and a biomarker for kidney effects in younger and middle aged women in Stockholm County – a time series)

Marika Berglund
Brita Palm
Agneta Åkesson

Institutet för miljömedicin, Karolinska Institutet, Stockholm

2010-05-25

Sammanfattning

Kadmium (Cd) är en giftig metall som har spridits i miljön under lång tid. Människor exponeras för Cd framför allt via kosten, men även rökning är en viktig exponeringskälla och rökare har ofta betydligt högre kadmiumhalter i kroppen än icke-rökare. Låga järndepåer, som är relativt vanligt hos kvinnor, ger ett ökat kadmiumupptag i tarmen vilket gör att kvinnor generellt har en högre kadmiumbelastning än män. Kadmium har lång biologisk halveringstid och ansamlas i njuren. Den kritiska effekten efter lång tids exponering för kadmium anses vara en tubulär njurskada vilket leder till försämrad reabsorptionsförmåga och ökad utsöndring av små (låg molekylära) proteiner i urinen.

Syftet med undersökningen ”Kadmiumexponering i en riskgrupp”, som utförs inom den nationella hälsorelaterade miljöövervakningen, är att få kunskap om kadmiumnivåerna i en riskgrupp i den allmänna befolkningen samt att följa tidstrenden för kadmiumbelastningen i ett slumpmässigt urval av kvinnor. Studien görs i två åldersgrupper, 20-29 år och 50-59 år, i fyra olika regioner (Skåne, Västra Götalands, Stockholms och Norr- och Västerbottens län). Kadmiumhalten i urin mäts i båda åldersgrupperna och en effektmarkör för njurskada (protein HC) mäts i den äldre åldersgruppen. Den här studien är den andra i ordningen som genomförts i Stockholms län. Den första genomfördes år 2004.

Ett slumpmässigt urval av 191 kvinnor, 20-29 år (n=89) och 50-59 år (n=102) deltog i studien. Kadmiumhalten i urin (U-Cd) var högre i den äldre åldersgruppen (median 0,32 µg/g kreatinin) än i den yngre (median 0,19 µg/g krea) och högre hos rökare (median 0,45 µg/g krea) än hos aldrig-rökare (median 0,27 µg/g krea) i den äldre åldersgruppen. Protein HC i urin (median 2,1 mg/g krea) var positivt associerad med U-Cd ($r_s=0,27$, $p=0,006$).

Kadmiumhalten i urin hos de yngre kvinnorna var signifikant högre år 2009 än år 2004 totalt (alla, $p<0,001$) och hos gruppen aldrig-rökare ($p<0,001$). Inga signifikanta skillnader i U-Cd över tid sågs i den äldre åldersgruppen. Protein HC i urin var signifikant lägre år 2009 (median 2,1 mg/g krea; 95-percentil 4,8 mg/g krea) än 2004 (median 2,6 mg/g krea; 95-percentil 7,9 mg/g krea; $p<0,001$). Andelen kvinnor i den äldre åldersgruppen som överskred utvärderingsgränsen 0,5 µg Cd/g krea i urin (20%) respektive 0,8 µg Cd/g krea i urin (4,9%) var något lägre än år 2004 (29% respektive 11%). Endast en kvinna i den yngre åldersgruppen överskred den lägre utvärderingsgränsen bägge åren.

En utvärdering över tid och mellan regioner kommer att genomföras efter det att den andra mätomgången avslutats i alla fyra regioner år 2011-2012. En viktig parameter att utvärdera blir jämförbarheten i analysresultaten.

Summary

Cadmium (Cd) is a toxic metal which has been emitted to the environment during decades. The diet is the main source of exposure in the general population. Tobacco smoking is also an important source of Cd exposure and smokers often have higher body burdens than non-smokers. Low body iron stores, which are common among women throughout the world, are associated with increased gastrointestinal absorption of Cd, and women in general have higher Cd body burdens than men. Cadmium has a long biological half-time and is accumulated in the kidneys. The critical effect of long-term Cd exposure is tubular kidney damage (decreased tubular reabsorptive capacity).

The aim of this study is to obtain data on Cd exposure levels in a risk group of the general population and to follow time trends. The study is part of the Health related environmental monitoring programme run by the Swedish Environmental Protection Agency. The study includes two age groups, 20-29 and 50-59 years of age, and is carried out in four different regions (The counties of Skåne, Västra Götaland, Stockholm and Norr- and Västerbotten). Cadmium in urine (U-Cd) is measured in both age groups and protein HC in urine, an effect biomarker for kidney effects, is measured in the older age group. The present study is the second one carried out in the Stockholm County; the first one was carried out in 2004.

A random sample of 191 women, 20-29 years (n=89) and 50-59 years of age (n=102) took part in the study. The U-Cd was higher in the older age group (median 0.32 µg/g creatinine) than in the younger (0.19 µg/g crea), and higher among smokers (0.45 µg/g crea) than among never-smokers (0.27 µg/g crea). Protein HC in urine (median 2.1 mg/g crea) was positively associated with U-Cd concentrations ($r_s=0.27$, $p=0.006$).

In the younger age group, U-Cd was significantly higher in 2009 than in 2004 overall ($p<0.001$) and in never-smokers ($p<0.001$). No significant differences over time in U-Cd were observed in the older age group, but protein HC in urine was significantly lower in 2009 (median 2.1 mg/g crea; 95-percentile 4.8 mg/g crea) than in 2004 (median 2.6 mg/g crea; 95-percentile 7.9 mg/g crea; $p<0.001$).

In the older age group, 20% of the women exceed the evaluation level of 0.5 µg Cd/g crea in urine and 4.9% exceed the evaluation level of 0.8 µg Cd/g crea in urine. This was somewhat lower than the corresponding percentages in 2004, 29% and 11% respectively. In the younger age group, only one woman exceeded the lower evaluation level both in 2004 and 2009.

An evaluation of U-Cd over time and between regions will be carried out when all four regions have finished the second round of measurements in 2011-2012. One important parameter to consider will be the comparability of the analytical results over time and between regions.

Bakgrund

Kadmium (Cd) är en giftig metall som har spridits i miljön under lång tid. Spridning av Cd har framför allt skett till följd av industriell verksamhet och indirekt genom innehållet i produkter, bl a fosforhaltiga gödningsmedel, via vägtrafik och sopförbränning. Idag sker utsläpp till luft framför allt genom sopförbränning, metallindustri och förbränning av fossila bränslen. I vissa områden i Sverige finns naturligt förhöjda nivåer av kadmium. Kadmium tas lätt upp av växternas rötter och Cd-halten i grödor varierar beroende på växtslag, markförhållanden och luftnedfall.

Människor exponeras för Cd framför allt via kosten. Spannmålskonsumtion och fiberrika livsmedel beräknas stå för ca 80% av det totala kadmiumintaget från kosten (Olsson et al, 2002), men även konsumtion av skaldjur, lever och njure, påverkar kadmiumintaget. Även rökning är en viktig exponeringskälla och rökare har ofta betydligt högre kadmiumhalter i kroppen än icke-rökare eftersom tobak innehåller kadmium och absorptionen i lungorna är hög (ca 50%). Låga järndepåer, som är relativt vanligt hos kvinnor, ger ett ökat kadmiumupptag i tarmen vilket gör att kvinnor generellt har en högre kroppsbelastning än män (Berglund et al, 1994).

Kadmium har lång biologisk halveringstid och ansamlas i njuren. Den kritiska effekten efter lång tids omgivningsexponering för kadmium anses vara en tubulär njurskada vilket leder till försämrad reabsorptionsförmåga och ökad utsöndring av små (låg molekylära) proteiner i urinen. Vid långvarig hög exponering kan njurens funktion att rena blodet (den glomerulära funktionen) försämrans. Effekter på njurfunktionen ses vid omgivningsexponering efter lång tids exponering (Åkesson et al, 2005; Suwazono et al, 2006). Studier visar också på ett samband mellan frakturer, minskad bentäthet och kadmiumexponering vid relativt låga nivåer (Alfvén et al, 2004; Åkesson et al, 2006; Schutte et al, 2008). Fler studier behövs dock för att klargöra en lägsta effektnivå.

Syftet med undersökningen ”Kadmiumexponering i en riskgrupp” som utförs inom den nationella hälsorelaterade miljöövervakningen är att få kunskap om kadmiumnivåerna i en riskgrupp i den allmänna befolkningen samt att följa tidstrenden för kadmiumbelastningen i ett slumpmässigt urval av kvinnor. Studien görs i två åldersgrupper, 20-29 år och 50-59 år, i fyra olika regioner (Skåne, Västra Götalands, Stockholms och Norr- och Västerbottens län). Kadmiumhalten i urin mäts i båda åldersgrupperna och en effektmarkör för njurskada (protein HC) mäts i den äldre åldersgruppen. Urin är en lämplig matris för studier av kadmium. Kadmium i urin speglar exponeringen, halten i njure och kroppsbelastningen. Kadmiumhalten i urin kan även användas för att skatta risken för hälsoeffekter. Sammantaget bedöms tidig njurpåverkan uppkomma vid kadmiumhalter i urin runt 0,5-3 µg/g kreatinin baserat på mätningar av olika urinmarkörer för nedsatt njurfunktion i epidemiologiska studier. Den europeiska livsmedelsmyndigheten EFSA gjorde en riskbedömning baserad på ett stort antal studier (meta-analys) av kadmiumhalter i urin och en markör för tubulär proteinuri (beta-2 mikroglobulin) och kom fram till ett högsta tolerabelt veckointag på 2,5 µg Cd/kg kroppsvikt vilket motsvaras av en kadmiumhalt i urin på 1 µg Cd/g kreatinin i urin.

Tidigare har undersökningen genomförts i Västsverige, 2002-2003 och 2008 (Sällsten *et al*, 2003; Barregård *et al*, 2003; Åkerström *et al*, 2010), i Norr- och Västerbotten 2004 (Wennberg *et al* 2007) i Skåne 2006-2007 (Wennberg *et al*, 2007), och i Stockholms län 2004 (Berglund *et al*, 2006; Berglund och Åkesson 2008). Föreliggande rapport redovisar undersökningen för Stockholms län år 2009. Projektet är granskat och godkänt av forskningsetikommittén vid Karolinska Institutet.

Material och metoder

Urval och studiepopulation

Ett slumpmässigt urval ur befolkningsregistret bland alla kvinnor i åldrarna 20-29 och 50-59 år i Stockholms län gjordes, totalt 400 kvinnor ur respektive åldersgrupp. Kvinnorna kontaktades via brev (bilaga 1), med start i juni 2009, med en förfrågan om deltagande i kadmiumstudien. Målsättningen var att inkludera 100 kvinnor i varje åldersgrupp.

I brevet som skickades ut medföljde en enkät (bilaga 2) samt ett förfrankerat svarskuvert. De kvinnor som ville delta i studien ombads fylla i enkäten samt skicka den till IMM för att därefter få instruktioner (bilaga 3), material för urinprovtagning (dubbla pappersbägare, 2 plaströr med skruvlock, plastpåse och etiketter) och ett förfrankerat svarskuvert hemskickat. Ett påminnelsebrev (alternativt e-post) skickades till dem som inte svarat inom 3 veckor.

Kvinnor 20-29 år

Totalt 400 kvinnor tillfrågades eftersom svarsfrekvensen var låg, även efter att påminnelse om svar utgått. Av sammanlagt 400 tillfrågade besvarade 110 enkäten, 13 kom i retur och 89 skickade urinprov (81 %). Det sammanlagda antalet inkomna prover i procent av utskickade brev och enkäter var 23% (89 av 387).

Kvinnor 50-59 år

Svarsfrekvensen var något högre för de äldre kvinnorna och totalt 270 kvinnor tillfrågades. Av dessa besvarade 113 enkäten, 2 kom i retur och 102 skickade in urinprov (90%). Det sammanlagda antalet inkomna prover i procent av utskickade brev var 38 % (102 av 268).

Enkät

I enkäten besvarades frågor om längd, vikt, om man bott i Sverige under de senaste 10 åren, typ av boende, eventuell yrkesexponering för Cd, rökvanor, antal barn (och för de yngre eventuell graviditet), sjukdomar samt typ av kost och dricksvatten (kommunalt eller egen brunn) (bilaga 2). Kosten delades in i vanlig blandkost, enbart laktovegetarisk, mest laktovegetarisk, vegankost, glutenfri samt eventuell annan kost.

Analyser

Kadmium och biomarkör för njurpåverkan i urin

Kvinnorna ombads i den medföljande instruktionen för urinprovtagning (bilaga 3) att samla morgonurin. Materialet som skickades till deltagarna bestod av två syradiskade plaströr med skruvlock (13 ml, Sarstedt Art.nr: 60.541.500), en dubbel pappersmugg (Bägare plissé, Medi Carrier AB Art.nr: 60843), plastpåse, etikett, instruktion för urinprovtagningen samt ett förfrankerat kuvert med förslutare adresserat till IMM. Ett av provrören frystes ned vid ankomsten till IMM för senare analys av kadmium. Det andra provröret öppnades och specifik vikt bestämdes (Goldberg, refraktometer). Därefter delades resterande urin upp i två mindre rör varav det ena skickades till klin kem lab, Karolinska Universitetssjukhuset i Solna, för kreatinin-analys (i rör som kom från KS) och det andra till Universitetssjukhuset i Lund, yrkesmedicinska kliniken (4 ml scintillationsrör med skruvlock), för bestämning av protein HC (alfa-1-mikroglobulin). En så kallad stabiliseringslösning tillsattes till urintröret för protein HC-analys (Tencer et al 1994). Protein HC bestämdes med polyklonala antikroppar (DAKO A/S, Glostrup, Denmark) enligt Mancinis metod (single radial immunodiffusion; Järup et al. 2000). Dag-till-dag-variationen var 7% vid 5 mg/l och detektionsgränsen var 1 mg/l. Tretton av urinproverna (13%) hade protein HC-halter under detektionsgränsen. Dessa sattes till 0,5 mg/l i den statistiska analysen.

Kadmium i urin (U-Cd) analyserades med induktivt kopplad massspektrometri (ICPMS; Agilent 7500ce, Agilent Technologies, Waldbronn, Germany) med kollisions-/reaktionscellsystem, autosampler (Cetac ASX-510), integrated sample introduction system (ISIS), och MicroMist nebulizer i kvarts (G3266A #001; Kippler et al, 2007). Detektionsgränsen för ICPMS-analyserna var $\leq 0,001 \mu\text{g/l}$ ($3 \times \text{SD}$ för medelvärdet av Cd i kemikalieblank-lösningarna) i samtliga analysomgångar. Den analytiska kvalitetskontrollen (analys av referensmaterial) visade tillfredsställande resultat (Tabell 1). Vid upprepad analys visade linjär regression från två olika analysomgångar god precision ($y=1,1x-0,0154$; $R^2=0,99$). För justering av urinutspädning användes dels specifik vikt, dels kreatinin i urin.

Tabell 1. Analytisk kvalitetskontroll för kadmium i urin, analys av referensmaterial (Seronorm, ej certifierat värde; NIST, certifierat värde). Referensvärden jämfört med erhållet värde (CI: Konfidensintervall).

Referensmaterial	Referensvärde	Erhållet värde IMM	
	µg/l	µg/l	
Seronorm Urine NO2525	Medel:5,06 95% CI: 4,84-5,28	4,7±0.077 n=7	4,8±0.085 n=5
NIST2670a Low Level urine	0,0591±0,003	0,0780±0,0068 n=7	0,0943±0,0131 n=5
NIST2670a High Level urine	4,862±0,084	5,134±0,038 n=7	5,296±0,083 n=5

Interlaboratoriekontroll

En interlaboratoriejämförelse av kadmiumanalys i urin mellan IMM och Lund genomfördes. Två analysomgångar har genomförts med 10 urinprover i varje. Båda laboratorierna använder ICPMS-teknik men med lite olika metodik. Linjär regressionsanalys användes vid utvärderingen. Det var god korrelation mellan de båda laboratorierna (R^2 : 0,81 respektive 0,96) och lutningen 1,0 respektive 0,92, men IMM:s resultat var i genomsnitt något högre än Lunds. Utvärdering av interlaboratoriekontrollen pågår och kommer att beaktas vid utvärderingen av hela tidsserien.

Statistik

Statistiska analyser utfördes med hjälp av SPSS 18.0 för Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Skillnader mellan grupper analyserades med Mann-Whitney Rank Sum Test. Korrelationer utvärderades med Spearmans korrelationsanalys. Statistisk signifikansnivå sattes till $p < 0,05$.

Resultat

Bakgrundsfaktorer

Yngre kvinnor, 20-29 år

Medelåldern bland de yngre kvinnorna var 25 år. Kvinnornas kost- och rökvanor finns beskrivna i tabell 2 respektive 3. Ingen av kvinnorna rapporterade yrkesrelaterad kadmiumexponering (22 svarade att de inte visste). De flesta kvinnorna (77) hade inga barn, sex kvinnor hade ett barn, två kvinnor hade två barn, två kvinnor hade tre barn och för två kvinnor saknades uppgift om antal barn. Fyra kvinnor var gravida. Tretton av kvinnorna uppgav att de huvudsakligen hade bott utomlands de senaste 10 åren och sex kvinnor att de använde dricksvatten från egen brunn (för en person saknades uppgift).

Två kvinnor rapporterade diabetes, en rapporterade intag av blodtrycksmediciner. Alla utom tre ville få besked om sin kadmiumhalt i urin.

Det var ingen statistiskt signifikant skillnad i kadmiumhalt i urin (U-Cd) mellan de som huvudsakligen bott utomlands de senaste tio åren jämfört med dem som bott i Sverige, dem som hade egen brunn jämfört med dem som hade kommunalt vatten eller mellan dem som huvudsakligen åt vegetarisk kost jämfört med dem som åt blandkost.

Äldre kvinnor, 50-59 år

Medelåldern bland de äldre kvinnorna var 54 år. Kvinnornas kost- och rökvanor finns beskrivna i tabell 2 respektive 3. En kvinna rapporterade yrkesexponering för kadmium (16 visste inte). Tio av kvinnorna hade inga barn, 15 hade ett barn, 44 hade två barn, 29 hade tre barn och 4 kvinnor hade 4 barn. Alla utom en rapporterade att de huvudsakligen hade bott i Sverige under de senaste 10 åren. Sex kvinnor använde vatten från egen brunn, varav två delvis under året. En rapporterade diabetes, tio rapporterade intag av blodtrycksmediciner (tre personer svarade inte). Alla utom en ville få besked om sin kadmiumhalt i urin.

Det var ingen statistiskt signifikant skillnad i U-Cd mellan de som huvudsakligen bott utomlands de senaste tio åren jämfört med dem som bott i Sverige, de som hade egen brunn jämfört med dem som hade kommunalt vatten eller mellan de som huvudsakligen åt vegetarisk kost jämfört med dem som åt blandkost.

Tabell 2. Antal (n) yngre (20-29 år) och äldre (50-59 år) kvinnor indelade i grupper med avseende på kostvanor. Kategorin ”Annan kost” är individuell men anger t.ex. vanlig blandkost utan fläsk- och nötkött, laktosfri kost, ej rött kött etc.

Kostvanor	Åldersgrupp	
	<i>Yngre (20-29 år)</i> <i>n</i>	<i>Äldre (50-59 år)</i> <i>n</i>
Vanlig blandkost	69	91
Enbart laktovegetarisk	3	1
Mest laktovegetarisk (dock även fisk/ägg)	9	4
Vegankost	-	-
Glutenfri kost	2	1
Annan kost	6	5
Inget svar	-	-

Tabell 3. Antal (n) yngre och äldre kvinnor indelade i grupper med avseende på rökvanor.

Rökvanor	Åldersgrupp	
	<i>Yngre (20-29 år)</i> <i>n</i>	<i>Äldre (50-59 år)</i> <i>n</i>
Rökare	7	6
F.d. rökare	10	49
Ibland rökare	22	8
Aldrig rökt	49	38
Inget svar	1	1

Urinkadmium

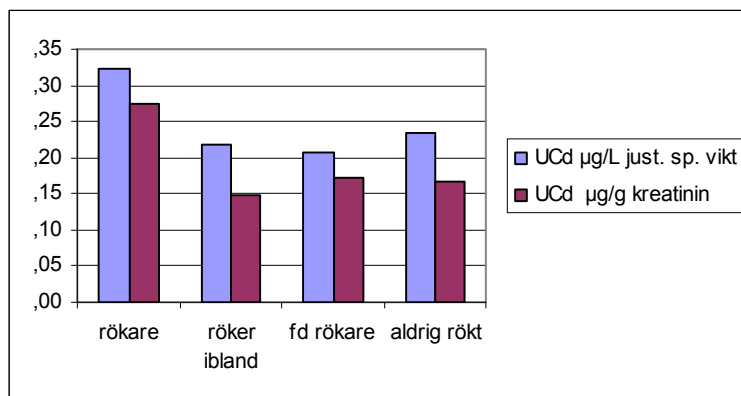
Yngre kvinnor, 20-29 år

Kadmiumhalt i urin i hela gruppen yngre kvinnor samt i relation till rökvanor presenteras i tabell 3 och figur 1. Kadmiumhalterna i urin är justerade dels för en specifik vikt 1,019 g/ml (sp. vikt; medelvärdet hos yngre kvinnor) dels för kreatinin i urin ($\mu\text{g/g}$ krea; individuella kreatininvärden). Andelen aldrig-rökare var 55%.

Tabell 3. Kadmiumhalter i urin (U-Cd: $\mu\text{g/l}$ justerat för specifik vikt och $\mu\text{g/g}$ kreatinin) hos kvinnor 20-29 år i Stockholms län. En person räknas endast med i gruppen "Alla" eftersom uppgifter om rökvanor saknas.

<i>U-Cd</i>						
	<i>$\mu\text{g/l}$ (just. för sp.vikt 1,019 g/ml)</i>			<i>$\mu\text{g/g}$ kreatinin</i>		
	<i>median</i>	<i>medel</i>	<i>range</i>	<i>median</i>	<i>medel</i>	<i>range</i>
	<i>95-perc.</i>			<i>95-perc.</i>		
Alla (n=89)	0,22 0,57	0,26	0,12-0,69	0,17 0,41	0,19	0,09-0,52
Rökare (n=7)	0,32 0,65	0,37	0,16-0,65	0,28 0,46	0,27	0,15-0,46
Ibland rökare (n=21)	0,22 0,37	0,23	0,15-0,41	0,15 0,25	0,16	0,10-0,28
F.d. rökare (n=11)	0,21 0,57	0,25	0,12-0,57	0,17 0,52	0,20	0,11-0,52
Aldrig rökt (n=49)	0,23 0,52	0,26	0,13-0,69	0,17 0,41	0,20	0,09-0,44

Figur 1. Kadmiumhalter i urin (medianvärden) hos kvinnor 20-29 år i relation till rapporterade rökvanor.



En del av kvinnorna som rapporterade att de var före detta rökare eller rökte ibland hade mycket låg total cigarettkonsumtion. Dessa flyttades till gruppen aldrig-rökare. Det var ingen statistiskt signifikant skillnad i U-Cd mellan de som aldrig rökt (0,21 µg/l (just. sp.vikt; 0,16 µg/g krea; n=59 vilket inkluderar alla aldrig-rökare och tio f.d och ibland-rökare med mycket låg total cigarettkonsumtion) och de som någonsin rökt (0,24 µg/l sp.vikt; 0,18 µg/g krea; n=30).

Vi har tidigare föreslagit en indikator baserad på andel kvinnor som överskrider en kadmiumhalt i urin på 0,5 µg Cd/g krea (BMDL 5% risk), vilket är den nivå som innebär 5% överrisk för tidiga (subkliniska) effekter på njurfunktion, respektive 0,8 µg/g krea (BMDL 10%), som innebär 10% överrisk (Berglund och Åkesson, 2008). Dessa två nivåer är benchmarkdoser som beräknats för tidiga (subkliniska) tubulära effekter i njuren hos kvinnor i Lund (Suwazono et al., 2006). I denna studie (Stockholms län) hade en kvinna, 20-29 år (1%), en U-Cd-halt över 0,5 µg Cd/g krea och ingen kvinna en U-Cd-halt över 0,8 µg Cd/g krea.

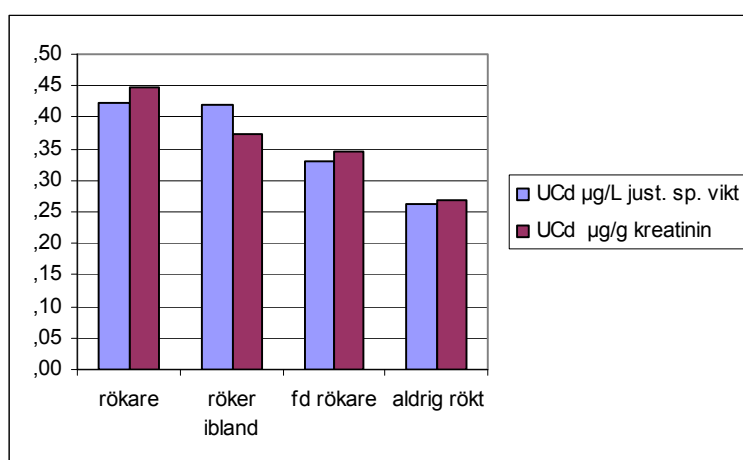
Äldre kvinnor, 50-59 år

Kadmiumhalt i urin i hela gruppen äldre kvinnor samt i relation till rökvanor presenteras i tabell 4 och figur 2. Andelen aldrig-rökare var 37%.

Tabell 4. Kadmiumhalter i urin (U-Cd: $\mu\text{g/l}$ justerat för specifik vikt och $\mu\text{g/g}$ kreatinin) hos kvinnor 50-59 år i Stockholms län. En person räknas endast med i gruppen "Alla" eftersom uppgifter om rökvanor saknas.

	<i>U-Cd</i>					
	<i>$\mu\text{g/l}$ (just. för spec.vikt 1,017 g/ml)</i>			<i>$\mu\text{g/g}$ kreatinin</i>		
	Median	medel	range	Median	medel	range
	<i>95-perc.</i>			<i>95-perc.</i>		
Alla (n=102)	0,31 0,66	0,37	0,10-2,4	0,32 0,77	0,39	0,13-2,2
Rökare (n=6)	0,42 2,4	0,73	0,24-2,4	0,45 2,2	0,74	0,26-2,2
Röker ibland (n=7)	0,42 1,0	0,46	0,25-1,0	0,37 0,83	0,43	0,25-0,83
F.d. rökare (n=50)	0,33 0,64	0,35	0,10-0,78	0,35 0,77	0,39	0,13-0,90
Aldrig rökt (n=38)	0,26 0,66	0,31	0,13-1,2	0,27 0,59	0,32	0,14-1,4

Figur 2. Kadmiumhalter i urin (medianvärden) hos kvinnor 50-59 år i relation till rapporterade rökvanor.



En del av kvinnorna som rapporterade att de var före detta rökare eller rökte ibland hade mycket låg total cigarettkonsumtion. Dessa flyttades till gruppen aldrig-rökare. De som aldrig hade rökt (inklusive 17 f.d. rökare som slutat för mer än 30 år sedan och haft en mycket begränsad cigarettkonsumtion) hade signifikant lägre U-Cd (0,27 µg/l just sp.vikt; 0,28 µg/g krea; n=55) än de som någonsin rökt (0,37 µg/l just sp.vikt; 0,38 µg/g krea; p≤0,001; n=46).

Utvärdering av andel kvinnor, 50-59 år, som överskrider en kadmiumhalt i urin på 0,5 µg Cd/g krea (BMDL 5% risk), respektive 0,8 µg/g krea (BMDL 10%), visade att 20 % av kvinnorna hade U-Cd-halter över 0,5 µg Cd/g krea och 4,9% låg över 0,8 µg Cd/g krea.

Av de fem kvinnor som hade högst U-Cd-halter var en rökare, två f.d. rökare, en ibland-rökare och en aldrig-rökare.

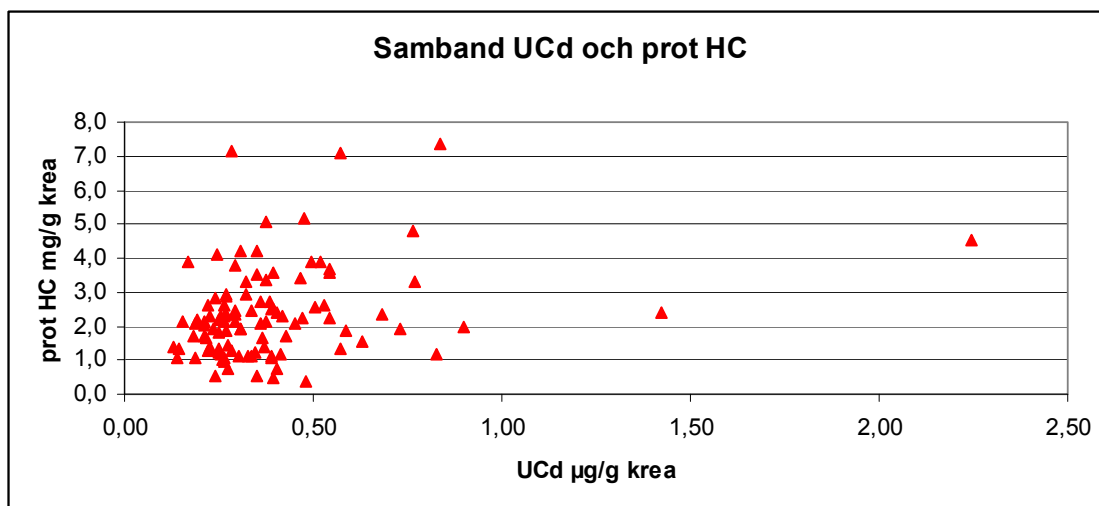
Effektmarkör

Protein HC mättes i urin i den äldre åldersgruppen (Tabell 5). Protein HC var negativt associerat med urin-kreatinin (mg/g krea; rs= -0,35; p<0,001) och positivt associerat med U-Cd (µg/g krea; rs=0,27, p=0,006; figur 3). Det var inget samband mellan ålder och protein HC.

Tabell 5. Halter av protein HC i urin (alfa-1-mikroglobulin) hos kvinnor 50-59 år i Stockholms län i hela gruppen samt i relation till rökvanor.

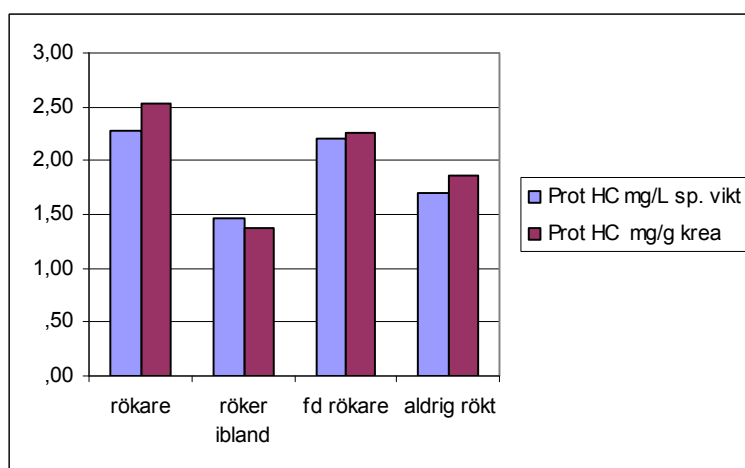
	Protein HC					
	mg/l (just till spec.vikt 1,017 g/ml)			mg/g kreatinin		
	median	medel	range	median	medel	range
Alla (n=102)	2,1	2,2	<1-7,1	2,1	2,4	<1-7,4
Rökare (n=6)	2,3	2,6	1,6-4,9	2,5	2,7	1,7-4,5
F.d. rökare (n=50)	2,2	2,5	<1-7,1	2,3	2,7	<1-7,4
Röker ibland (n=7)	1,5	2,0	<1-4,0	1,4	2,0	<1-3,6
Aldrig rökt (n=38)	1,7	1,8	<1-4,0	1,9	1,9	<1-3,9

Figur 3. Samband mellan protein HC och kadmium i urin justerat för kreatinin ($\mu\text{g Cd/g krea}$) hos kvinnor 50-59 år ($n=102$).



Det var ingen skillnad i protein HC-halter i urin mellan aldrig-rökare ($n=55$) och någonsin-rökare ($n=46$, figur 4).

Figur 4. Halter av protein HC i urin (alfa-1-mikroglobulin; median) hos kvinnor 50-59 år i Stockholms län i relation till rökvanor.



Diskussion och jämförelse med 2004 års resultat

Det var relativt svårt att rekrytera yngre kvinnor till undersökningen, endast 23% av alla tillfrågade inkom med urinprov. Motsvarande siffra i den äldre åldersgruppen var 38%. Påminnelser skickades endast ut till de som besvarat enkäten och fått sig tillsänt provtagningsmaterial. Hos dessa var svarsfrekvensen högre, 81% respektive 90% hos yngre och äldre.

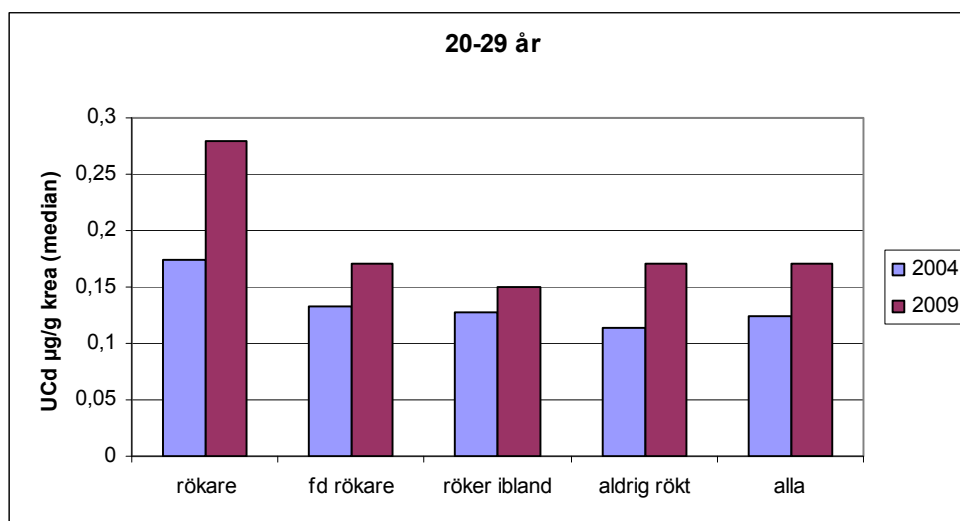
Den analytiska kvalitetskontrollen visade tillfredsställande resultat och hög precision vid upprepade analyser. Interlaboratoriekontrollen med Lund behöver utvärderas ytterligare och kommer att beaktas vid utvärderingen av hela tidsserien, som omfattar fyra regioner.

Jämförelse med undersökningen i Stockholms län 2004

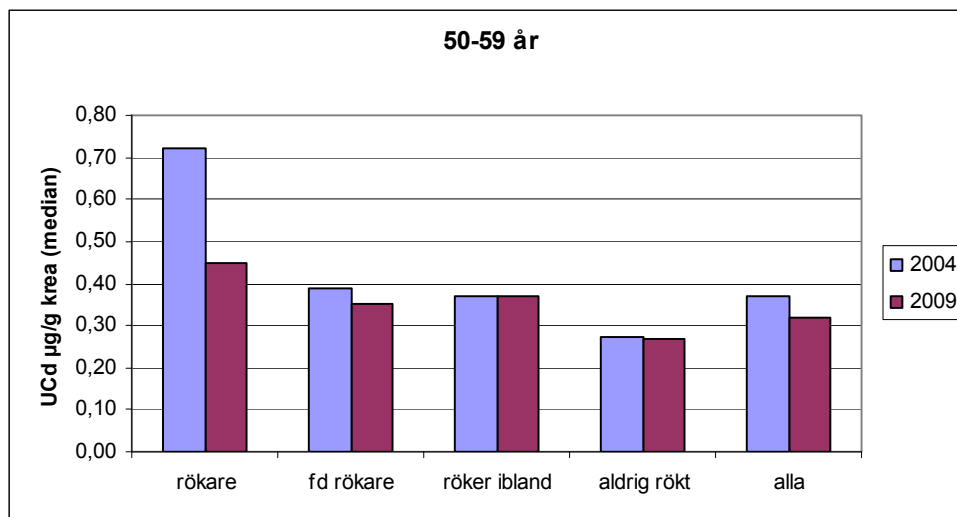
Det var betydligt färre aktiva rökare i gruppen äldre kvinnor år 2009 (6 kvinnor) jämfört med 2004 (22 kvinnor). I gruppen yngre kvinnor var antalet år 2004 11 kvinnor och år 2009 7 kvinnor. Aldrig-rökarna utgjorde 55% av de yngre kvinnorna och 37% av de äldre kvinnorna år 2009. Motsvarande siffror för år 2004 var 55% aldrig-rökare i den yngre gruppen och 32% i den äldre gruppen.

Kadmiumhalten i urin hos de yngre kvinnorna var signifikant högre år 2009 än år 2004 totalt (alla, $p < 0,001$) och hos gruppen aldrig-rökare ($p < 0,001$; Figur 5). En tendens till högre halter över tid sågs också hos gruppen rökare i den yngre åldersgruppen, men skillnaden var inte signifikant (Figur 5). Inga signifikanta skillnader över tid sågs i den äldre åldersgruppen (Figur 6).

Figur 5. U-Cd (median; $\mu\text{g Cd/g krea}$) i åldersgruppen 20-29 år i relation till rökvanor och totalt.



Figur 6. U-Cd (median; $\mu\text{g Cd/g krea}$) i åldersgruppen 50-59 år i relation till rökvanor och totalt.



Protein HC-halten var signifikant lägre år 2009 (median 2,1 mg/g krea; 95-percentil 4,8 mg/g krea) än 2004 (median 2,6 mg/g krea; 95-percentil 7,9 mg/g krea; $p < 0,001$).

I åldersgruppen 20-29 år hade endast en kvinna en U-Cd-halt över 0,5 $\mu\text{g Cd/g krea}$ och ingen kvinna en U-Cd-halt över 0,8 $\mu\text{g Cd/g krea}$ år 2009. Detsamma gällde år 2004, dvs endast en kvinna överskred utvärderingsgränsen 0,5 $\mu\text{g Cd/g krea}$.

I den äldre åldersgruppen överskred 20% av kvinnorna utvärderingsgränsen 0,5 $\mu\text{g Cd/g krea}$ och 4,9% överskred utvärderingsgränsen 0,8 $\mu\text{g Cd/g krea}$. Motsvarande siffror år 2004 var något högre, 29% respektive 11%.

En utvärdering över tid och mellan regioner kommer att genomföras efter det att den andra mätomgången avslutats i alla fyra regioner år 2011-12. En viktig parameter att utvärdera blir jämförbarheten i analysresultaten.

Tack

Stort tack till alla deltagande kvinnor. Undersökningen har finansierats av Naturvårdsverket, programmet för hälsorelaterad miljöövervakning.

Referenser

Alfven T, Elinder CG, Hellstrom L, Lagarde F, Jarup L (2004). Cadmium exposure and distal forearm fractures. *J Bone Miner Res* 2004;19(6):900-5.

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

Berglund M, Åkesson A, Nermell B, Vahter M (1994). Intestinal absorption of dietary cadmium in women is dependent on body iron stores and fiber intake. *Environ Health Perspect* 102: 1058-1066.

Berglund M, Gustavsson N, Hullberg A, Åkesson A (2006). Kadmiumexponering i en riskgrupp. Halter av kadmium och en markör för njurskada hos yngre och medelålders kvinnor i Stockholms län 2004. Rapport till Naturvårdsverket. Institutet för Miljömedicin, Karolinska Institutet, Stockholm, augusti 2006.

Berglund M, Åkesson A (2008). Utvärdering av genomförda studier av halter av kadmium i urin hos två åldersgrupper av kvinnor. Rapport till Naturvårdsverket. Institutet för Miljömedicin, Karolinska Institutet, Stockholm, september 2008.

Järup L, Hellström L, Alfvén T, Carlsson MD, Grubb A, Persson B, Pettersson C, Spång G, Schütz A, Elinder CG (2000). Low level exposure to cadmium and early kidney damage: the OSCAR study. *Occup Environ Med.* 2000 Oct;57(10):668-72.

Kippler M, Ekström EC, Lönnerdal B, Goessler W, Åkesson A, El Arifeen S, Persson LA, Vahter M (2007). Influence of iron and zinc status on cadmium accumulation in Bangladeshi women. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2007 Jul 15;222(2):221-6. Epub 2007 May 1.

Olsson IM, 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: 1185-1190.

Schutte R, Nawrot TS, Richart T, Thijs L, Vanderschueren D, Kuznetsova T, Van Hecke E, Roels HA, Staessen JA (2008). Bone resorption and environmental exposure to cadmium in women: a population study. *Environ Health Perspect.* 2008;116(6): 777-783.

Suwazono Y, Sand S, Vahter M, Filipsson AF, Skerfving S, Lidfeldt J, Åkesson A (2006). Benchmark dose for cadmium-induced renal effects in humans. *Environ Health Perspect* 2006;114(7):1072-1076.

Sällsten G, Barregård L, Lundh T.(2003). Kadmiumexponering och markörer för njurpåverkan hos yngre kvinnor i Västsverige. Rapport till Naturvårdsverket 2003. VMC Göteborg.

Tencer J, Thysell H, Andersson K, et al.(1994). Stability of albumin, protein HC, immunoglobulin G, ϵ - and $\bar{\epsilon}$ -chain immunoreactivity, orosomucoid and α 1-antitrypsin in urine stored at various conditions. *Scand J Clin Lab Invest* 1994;54:199–206.

Wennberg M, Rentschler G, Lundh T, Löfmark L, Stegmayr B, Bergdahl I, Skerfving S (2007). Kadmium, bly och kvicksilver i blod samt kadmium och bly i urin hos unga och medelålders kvinnor i Skåne samt Norr- och Västerbotten. Institutionen för folkhälsa och klinisk medicin, Norrlands Universitetssjukhus, Umeå och Yrkes- och miljömedicin, Universitetssjukhuset, Lund. Slutrapport till Naturvårdsverket för projekt 215 0404 inom Nationella Miljöövervakningen, 2007-03-31.

Åkerström M, Lundh T, Bergemalm-Rynell K, Barregård L, Sällsten G (2010). Kadmiummarkering och markör för njurpåverkan hos yngre och medelålders kvinnor i Västsverige 2008. Miljömedicinskt centrum, Västra Götalandsregionen och Göteborgs universitet.

Åkesson A, Lundh T, Vahter M, Bjellerup P, Lidfeldt J, Nerbrand C, Samsioe G, Strömberg U, Skerfving S (2005). Tubular and glomerular kidney effects in swedish women with low environmental cadmium exposure. *Environ Health Perspect*, 113(11): 1627-1631.

Åkesson 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(6): 830-834.



2009-08-12

VILL DU VARA MED I EN UNDERSÖKNING OM KADMIUM?

Hej!

Vi vill undersöka kadmiumexponeringen hos kvinnor i Stockholms län. Undersökningen är en del i Naturvårdsverkets hälsorelaterade miljöövervakning och resultaten används för att följa upp miljömålet Giffri miljö och för att undersöka om åtgärder för att minska spridningen av kadmium i miljön leder till minskad exponering i befolkningen. Kadmium finns bland annat i livsmedel och i tobak. Om man får i sig stora mängder kadmium kan det orsaka njurskador och benskörhet då man blir äldre.

Varför tillfrågas du?

Du är en av 200 kvinnor i åldern 20-29 eller 50-59 år som slumpmässigt valts ut ur befolkningsregistret. Vi har fått din adress ur det statliga personadressregistret SPAR. Anledningen till att vi vill undersöka just kvinnor är att tidigare studier visat att kvinnor ofta har högre kadmiumhalter i kroppen på grund av att upptaget av kadmium ökar när man har järnbrist, vilket är vanligare hos kvinnor än hos män.

Vad ska undersökas och hur går det till?

Vi mäter kadmiumhalten i ett urinprov som mått på hur mycket kadmium som ansamlats i kroppen. Urinprovet samlar du själv hemma (morgonurin) och skickar med posten till oss. Om du väljer att delta i studien kommer allt material du behöver att skickas till dig med posten (urinsamlingsmugg, provrör med propp, etikett och returkuvert). I åldersgruppen 50-59 år mäter vi även en markör i urinen som kan visa tidiga tecken på nedsatt njurfunktion (proteiner i urin). I några av urinproven kommer vi även att analysera ytterligare ett antal miljögifter, som påträffats i miljön och som finns i olika produkter, för att få en uppfattning om de kan spåras hos människor.

Vill du vara med?

Om du vill delta i studien ber vi dig att besvara frågeformuläret som du fick med det här brevet och skicka tillbaka det i det portofria svarskuvertet. Frågeformuläret innehåller information om sådant som kan ha betydelse för exponeringen och som vi använder när vi utvärderar resultaten av urinanalyserna. När vi fått tillbaka frågeformuläret skickar vi material för urinprovtagning hem till dig. Urinprovet skickar du tillbaka i ett portofritt svarskuvert med vanlig post. Som tack för besväret får du en biobiljett som gäller på alla SF-biografer.

Postadress
Box 210
171 77 STOCKHOLM

Besöksadress
Nobels väg 13
SOLNA

Telefon
+46-8-524 87536

Fax
+46 8-33 68 81



2009-08-12

Vad händer med svaren?

Alla uppgifter behandlas konfidentiellt, det vill säga ingen person kan identifieras av obehöriga. Alla svar skyddas av sekretesslagen (SFS 1980:100, 9 kap. 4§) och personuppgiftslagen. Ansvarig för personuppgifterna och insamlat material är Karolinska Institutet, 171 77 Stockholm tfn 08-524 800 00 och kontaktperson är Marika Berglund tfn 08- 524 875 36. Uppgifterna från enkäten och resultaten från urinanalyserna kommer att förvaras kodat i ett dataregister. Dina personuppgifter förvaras inlåst. Redovisning sker i form av statistik d.v.s. som siffror i tabeller. Det betyder att ingen enskilda svar kan utläsas från resultaten. Du har rätt att efter skriftlig begäran få reda på vilka uppgifter som finns lagrade, få de rättade samt när som helst avbryta ditt deltagande.

Studien har granskats och godkänts av den regionala etikprövningsnämnden i Stockholm (dnr 2009/656). Om vi hittar avvikande värden som ger anledning till en exponeringutredning tar vi kontakt med dig och kommer då att föreslå en sådan. Hör du ingenting från oss så är dina värden normala.

Var redovisas resultaten?

Resultaten från undersökningen kommer att redovisas i en rapport till Naturvårdsverket, på vår hemsida (ki.se/imm) och i en vetenskaplig artikel. Om du vill veta ditt resultat kryssar du i Ja på frågeformulärets sista sida.

Har du några frågor?

Om du har några frågor är du välkommen att kontakta någon av oss (se nedan).

Deltagandet är helt frivilligt och du kan när som helst välja att avbryta undersökningen utan att uppge något speciellt skäl. Om du väljer att avbryta studien förstörs allt material omgående.

Ansvariga

För genomförandet av studien ansvarar Karolinska Institutet, Stockholm. Deltagande personal är:

Marika Berglund, forskare tfn: 52487536, e-post: Marika.Berglund@ki.se

Agneta Åkesson, forskare tfn: 52487542, e-post: Agneta.Akesson@ki.se

Brita Palm, biomedicinsk analytiker tfn: 52487403, e-post: Brita.Palm@ki.se



FRÅGEFORMULÄR

KADMIUMEXPONERING HOS KVINNOR I STOCKHOLM

Namn _____ Födelseår _____

Adress (om annan än den på kuvertet) _____

Om vi får kontakta dig vid eventuella frågor fyll gärna i nedanstående uppgifter.

Jag kan nås på telefonnummer, hem: arbetet:

Mitt mobilnummer: Min e-postadress:

Har du huvudsakligen bott i Sverige under de senaste 10 åren? Ja Nej

Om du svarat nej, var har du bott? _____

Längd: _____ cm Vikt: _____ kg

RÖKVANOR

Vilket eller vilka påståenden passar dig bäst?

- Jag är rökare
Jag är före detta rökare
Jag röker ibland (t.ex. feströkare)
Jag har aldrig rökt

Om du någonsin rökt mer än en månad dagligen – Fyll i nedanstående frågor om dina rökvanor.

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

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

Ange hur många cigaretter du i genomsnitt har rökt i olika åldrar. Börja med perioden 15-20 år och fortsätt till din nuvarande åldersgrupp.

Antal cigaretter per dag

15-20 år _____ st

20-29 år _____ st

30-39 år _____ st

40-49 år _____ st

50-59 år _____ st

BARN

Hur många barn har du fött? _____

SJUKDOMAR

Har du diabetes (sockersjuka)? Ja Nej
Har du någon njursjukdom? Ja Nej
Äter du mediciner mot högt blodtryck Ja Nej

TYP AV KOST DE SENASTE 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 _____

VILKEN TYP AV DRICKSVATTEN ANVÄNDER DU:

Kommunalt Egen brunn

BOENDE:

På landet I storstad På mindre ort

ÖVRIGT:

Har du arbetat med kadmium? Ja Nej Vet ej
Använder du en ny bil (<1 år gammal) Ja Nej
Bor du i ett nybyggt hus? Ja Nej
Jobbar du inom lantbruk Ja Nej
Jobbar du med eller utsätts för kemikalier på din arbetsplats Ja Nej
Om ja på sista frågan, vilka kemikalier? _____

Resultatet av kadmiumanalysen beräknas vara färdigt vintern 2009.

Vill du veta ditt resultat av kadmium i urin Ja Nej

Skicka svaret till min e-postadress Skicka svaret till min bostadsadress



2009-06-26

KARTLÄGGNING AV KADMIUMEXPONERINGEN HOS KVINNOR I STOCKHOLMS LÄN

I detta brev hittar du plaströr (3 stycken), en dubbel pappersmugg, instruktion för urinprovtagning (se nedan) och ett förfrankerat kuvert. Vi vill att du skickar tillbaka urinprovet inom 1-2 veckor.

INSTRUKTION FÖR URINPROVTAGNINGEN

- 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. Samla och skicka provet en måndag, tisdag, onsdag eller torsdag för att undvika att provet ligger onödigt länge på posten.
- Låt den dubbla pappersbägaren vara kvar i plastpåsen och forma den så att den återfår sin ursprungliga form. Ta ut bägaren ur plastpåsen utan att röra dess insida med fingrarna. OBS! Låt bägarna sitta ihop så blir det stadigare och använd inte något annat kärl, eftersom det då finns risk att provet förorenas.
- Kissa i bägaren, håll över i provrören upp till strecket. 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 ordentligt.
- Fyll i provtagningsdatum och klockslag på påsens etikett. Stoppa tillbaka de fyllda provrören i plastpåsen och knyt till den. Lägg därefter påsen i det medföljande svarskuvertet. Posta kuvertet samma dag du tar provet (ej fredag, lördag eller söndag) till Institutet för Miljömedicin (adressen står på kuvertet).

För ditt deltagande kommer vi att skicka en biobiljett till dig inom två veckor.

Om du vill veta mera om undersökningen kan du ringa eller skicka e-post:

Marika Berglund, forskare	tfn: 52487536,	e-post: Marika.Berglund@ki.se
Agneta Åkesson, forskare	tfn: 52487542,	e-post: Agneta.Akesson@ki.se
Brita Palm, biomedicinsk analytiker	tfn: 52487403,	e-post: Brita.Palm@ki.se

Institutet för miljömedicin
Box 210
171 77 Stockholm
<http://ki.se/IMM>