

Tidstrender för och halter av persistenta fluorerade, klorerade och bromerade organiska miljögifter i serum samt ftalater i urin hos unga svenska män – Resultat från den tredje uppföljningsundersökningen år 2009-2010.

Rapport till Naturvårdsverket – 2010-11-19
(överenskommelsenummer 2150808)
(NV diarienummer 235-1780-08)

Bo AG Jönsson¹, Anna Axmon¹, Christian Lindh¹, Anna Rignell Hydbom¹, Jonatan Axelsson², Aleksander Giwercman² och Åke Bergman³

¹Avdelningen för Arbets- och miljömedicin, Lunds Universitet, 221 85 Lund

²Molekylärmedicinsk reproduktionsforskning, Lunds Universitet, 205 02 Malmö

³Institutionen för Material- och Miljökemi, Stockholms Universitet, 106 91 Stockholm

Sammanfattning

Bakgrund: Studier av tidstrender för miljögifter är viktiga för riskvärdering och åtgärder för att minska exponeringen. Studiens huvudsyfte har varit att fortsatt undersöka halter och tidstrender för klorerade, bromerade och fluorerade POPar i serum och ftalatmetaboliter i urin hos mönstrande unga män. För detta har vi valt att använda oss av mönstringsundersökningen, som de flesta svenska män hittills har genomgått vid omkring 18 års ålder.

Metoder: Mönstrande från fyra olika år har studerats. År 2000 samlades serumprover från 274 mönstrande och urinprover från 234, år 2004 samlades serum- och urinprover från 200 mönstrande, år 2006 serumprover från 200 mönstrande och till sist åren 2009-2010 serumprover från 100 mönstrande och urinprover från 50. Serumproverna analyserades med gaskromatografi-masspektrometri (CG-MS) med avseende på 2,2',4,4',5,5'-hexaklorobifenyl (CB-153), p,p'-diklordifenyl dikloreten (p,p'-DDE) samt bromerade difenyletrar (BDE). Urinproverna analyserades med vätskekromatografi-tandem MS med avseende på monoetylftalat (MEP), monobutylftalat (MBP), monobutylbenzylftalat (MBzP) och monoethylhexylftalat (MEHP). I urinproverna från 2009-2010 analyserades dessutom oxiderade ftalatmetaboliter till diethylhexylftalat: 5-hydroxy-MEHP, 5-oxo-MEHP och 5-karboxy-monoethylpentylftalat (5-cx-MEPP) samt diisononylftalat: 7-hydroxy-MiNP, 7-oxo-MiNP och 7-karboxy-monomethylheptylftalat (7cx-MMeHP). Trender analyserades med Jonckheere-Terpstra testet.

Resultat: Medianhalten i serum för CB-153 för åren 2000, 2004, 2006 och 2009/2010 var 65, 19, 34 och 22 ng/g fett. Medianhalten för p,p'-DDE för åren 2000, 2004, 2006 och 2009/2010 var 88, mindre än detektionsgränsen (<LOD), 62 och 28 ng/g fett. Det finns klara signifikanta minskande tidstrender ($p < 0,001$) för båda föreningarna under perioden 2000-2010.

De kreatininjusterade medianurinhalterna för åren 2000, 2004 och 2009-2010 var för MEP 83, 24 respektive 12 nmol/mmol, för MBP 24, 20 respektive 5 nmol/mmol samt för MBzP 4, 4 respektive 1 nmol/mmol. För MEHP var värdena <LOD under 2000 och 2004 men 2 nmol/mmol under 2009-2010. De sjunkande tidstrenderna för MEP, MBP och MBzP under 2000-2010 var signifikanta ($< 0,001$). För MEHP fanns ingen signifikant tidstrend. Även halter av de oxiderade metaboliterna till DEHP och DiNP bestämdes i proverna från 2009/2010.

Medianhalterna för BDE-47 var 1,32 (2006), respektive 0,63 ng/g blodfett (2009/2010), för BDE-99 0,38 ng/g blodfett respektive <LOD, för BDE-100 0,28 respektive 0,14 ng/g blodfett, för BDE-153 2,50 respektive 0,88 ng/g blodfett, för BDE-154 0,04 respektive 0,10 ng/g blodfett samt för BDE-209 0,07 respektive 0,15 ng/g blodfett. Det fanns en statistisk signifikant minskning från 2006 till 2010 för BDE-47 ($p < 0,001$), BDE-99 ($p < 0,001$), BDE-100 ($p = 0,001$) och BDE-153 ($p < 0,001$), men ej för BDE-154 ($p = 0,83$) eller BDE-209 ($p = 0,27$).

Även halter av perfluorerade ämnen bestämdes i proverna från år 2009/2010.

Konklusion: Det har skett en påtaglig minskning av serumhalterna av CB-153 och p,p'-DDE hos unga män mellan 2000 och 2010 och beror säkerligen på att dessa ämnen inte längre används i Sverige sedan lång tid tillbaka. De minskade koncentrationerna av ftalatmetaboliter i urin avspeglar troligen en lägre exponeringsnivå till följd av en minskad användning av ftalater i olika produkter ute i samhället. Det finns dock andra ftalater där exponeringen i stället ökar enligt litteraturen. Halterna av de bromerade föreningarna minskade i de flesta fall vilket även detta beror på en minskad eller avslutad användning.

Bakgrund

Det finns skäl att följa exponeringen för miljögifter över tiden i normalbefolkningen. Studier av tidstrender är viktiga dels för riskvärdering och dels för åtgärder för att minska exponeringen. Om man vill undersöka sådana tidstrender är det fördelaktigt att kunna standardisera för ålder, eftersom det, i alla fall för vissa persistenta organiska föreningar (POPar), är en viktig determinant för den individuella kroppsdosen. Vi har därför valt att använda oss av den obligatoriska månstringsundersökningen, som tidigare 95-98 % av svenska män har genomgått, i allmänhet vid 18 års ålder. På senare tid är det dock färre som genomgått månstring till att efter 2010 helt upphöra. Genom att regelbundet ta blod- och urinprover från ett urval av de månstrande för analys av miljögifter kan kalenderårsmässiga förändringar i halter i biologiska prover följas. En basundersökning gjordes år 2000 på 305 månstrande unga män (Hagmar et al. 2003), och nya tvärsnittsstudie genomfördes år 2004 och 2006 bland 200 plus 200 månstrande unga män från samma geografiska område (Hagmar et al. 2005, Axmon et al. 2008, Hagmar et al. 2006 och Jönsson et al. 2008). Undersökningens huvudsyfte har varit att undersöka tidstrender för serumhalter av vissa miljögifter. Vid basundersökningen år 2000 analyserades PCB kongenern CB-153 och DDT metaboliten p,p'-DDE i serum samt en rad ftalatmetaboliter i urin. Samma substanser analyserades vid den första uppföljningen 2004. Vid den andra uppföljningen år 2006 analyserades även några bromerade flamskyddsmedel i 50 av männen men inga ftalater analyserades.

Den grupp av miljögifter som troligen rönt störst intresse genom åren är de klorerade POParna, så som PCB, DDT och dioxiner. Det finns stora mängder av studier där deras toxicitet studerats. Främst gäller detta olika studier om effekter på reproduktionssystemet (för en review se t.ex. Ulbrich and Stahlmann 2004) men även andra hälsoeffekter så som typ 2 diabetes (Rignell-Hydbom et al. 2009), övervikt (Mendez et al. 2010) och ADHD (Sagiv et al. 2010) har varit associerade med POP exponering. Vi har valt att i första hand använda oss av CB-153 och p,p'-DDE i serum som indexsubstanser för POP exponering. CB-153 är en av de PCB-kongener som förekommer i högst koncentration i humant serum och har visats vara en god biomarkör för PCB exponering i Sverige (Grimvall et al 1997, Hagmar et al 1998, Glynn et al 2000). Dessutom är CB-153 väl korrelerad med totalmängden av dioxinliknande ämnen (cf Brouwer et al 1995). Även p,p'-DDE förekommer i höga halter i serum och som PCB visat sig ha förmåga att störa den normala hormonbalansen i kroppen.

Det mest väsentliga resultatet av undersökningen år 2004 var att medelvärdena för CB-153 var 66 % lägre än för den föregående undersökningen år 2000 (Hagmar et al. 2003, Hagmar et al. 2005, Axmon et al. 2008). Vid den andra uppföljningen år 2006 var dock halterna högre än år 2004. Mellan åren 2004 och 2006 fanns det en ökning med 76 % men mellan åren 2000 och 2006 minskade halten med 47 %. Mellan åren 2000 och 2006 minskade medianhalterna p,p'-DDE med 29 %. År 2004 var medianhalten av p,p'-DDE under detektionsgränsen varför en beräkning med detta år inte kan göras men visar ändå på en stor minskning jämfört med halterna år 2000.

En annan grupp av persistenta och bioackumulerande kemikalier är de bromerade organiska miljögifterna, där ibland de polybromerade difenyletrarna (PBDE). Kunskaperna om dessa substansers haltutveckling i människor från Sverige är begränsade. Nyligen genomfördes en ny tidstrendsstudie av PBDE, inklusive dekabromdifenyleter (BDE-209) samt för första gången också av hexabromcyklododekan (HBCDD; Fängström et al. 2008). I denna studie visades att PBDE med fyra till sex bromatomer nådde en maximal halt i modersmjölk i mitten av 1990-talet men också att en av PBDE-kongenerna, BDE-153, har fortsatt att öka för att idag ha stabiliserats men utan tydlig trend till att minska i halt. BDE-209 har alltför kort halveringstid (15 dagar i människa) för att vara bioackumulerande (Thuresson et al. 2005). Halter i blod och mjölk redovisar mer den momentana föroreningsnivån av denna substans. HBCDD uppvisar likt BDE-153 stigande halter och en utplaning under senare år men utan tydlig haltminskning över tid.

Ytterligare en annan stor grupp av kemikalier där vi ännu har alltför få data om tidstrender gäller de perfluorerade kemikalierna (PFCs), av vilka perfluorooktan sulfonsyra (PFOS) och perfluorooktan karboxylsyra (PFOA) är de mest kända. Dessa ämnen har använts under många år t.ex. som avstötningsskydd mot vatten och smuts i kläder och brandskyddsskum. PFCs med sex eller fler kolatomer ackumuleras kraftigt i bl. a. blod och lever men inte i fettdepåer (Olsen et al. 2008). PFOS har dragits tillbaka av tillverkaren medan det finns ett stort antal andra kemikalier av PFC-typ under fortsatt produktion. Den öppna användningen av polymerer för vilka flera PFCs är monomerer eller hjälpkemikalier leder till en ännu inte kontrollerad spridning av substanserna. Nyligen har det kommit en rad studier som indikerar att exponeringen för PFCs i normalbefolkningen kan påverka hälsofaktorer negativt. T.ex. har det rapporterats att mödrar med högst exponering föder barn med lägre födelsevikt än de som

har lägre halter (Apelberg et al. 2007, Fei et al. 2007 Stein et al. 2009, Washino et al. 2009), att spermie kvaliteten kan påverkas negativt hos hög exponerade män (Joensen et al. 2009), att det finns en association med metabolt syndrom (Lin et al. 2009) samt att tyroidea funktionen kan påverkas (Dallaire et al. 2009).

Ftalater används i stor omsättning som mjukgörare i olika plaster som används i hushålls- och konsumtionssammanhang, som i t.ex olika parfymer och hudvårdsprodukter (Jönsson et al. 2005). Som ett resultat av den breda och omfattande användningen av ftalater förekommer ftalater allmänt i miljön och kan ofta återfinnas i låga halter i livsmedel. Flera av ftalaterna har i djurförsök visat sig ha reproduktionstoxiska effekter. Baserat på djurstudier tillhör ftalaterna de kemikalier som anses ha en potentiellt hormonstörande effekt (Toppari et al. 1996, Nagao et al. 2000, Foster et al. 2001). På senare tid har det även kommit en rad studier som tyder på att exponeringen för ftalater kan innebära hälsoproblem i normalbefolkningen (Duty et al. 2003, Jönsson et al. 2005, Swan et al. 2005, Stahlhut et al. 2007). Det är flera olika ftalater som i dessa studier har visat sig ha effekt. Det finns därför en stor anledning till att övervaka hur exponeringen för olika ftalater varierar med tiden.

Det har på senare tid tagits fram metoder för att med vätskekromatografi-tandem masspektrometri (LC/MS/MS) mäta ftalatmetaboliter i urin (Blount et al. 2000b). Ftalater hydrolyseras snabbt i kroppen till respektive monoester. Detta innebär att monoetylhexylftalat (MEHP) utgör en biomarkör för dietylhexylftalat (DEHP), monobenzylftalat (MBzP) är en biomarkör för butylbenzylftalat (BBzP), monobutylftalat (MBP) är en markör huvudsakligen för dibutylftalat (DBP) men också för BBzP, monoetylftalat (MEP) är en markör för dietylftalat (DEP) och monoisononylftalat (MiNP) en biomarkör för diisononylftalat (DiNP). MEHP oxiderad vidare till andra metaboliter t.ex. 5-hydroxy-MEHP, 5-oxo-MEHP och 5-karboxy-monoethylpentylftalat (5-cx-MEPP) medan MiNP oxiderad vidare till bl.a. 7-hydroxy-MiNP, 7-oxo-MiNP och 7-karboxy-monomethylheptylftalat (7cx-MMeHP). Samtliga ftalatbiomarkörer har kort halveringstid varför dessa endast visar exponeringen under en eller möjligen några dagar.

I våra tidigare studier fann vi att kreatininjusterade urinhalter signifikant minskade mellan år 2000 och år 2004 för MEP (72%) och för MBP (17%). Även MEHP halterna var lägre år 2004 än 2000 medan däremot halterna för MBzP var oförändrad.

Doserna av miljögifter som behövs för att inducera effekter i djurstudier är höga (Mylchreest 2002, Laws et al. 2000). Ändå finns det effekter på människor i normalbefolkningen. En möjlig förklaring till detta är att medan djuren exponeras för en kemikalie i taget vid ett tillfälle exponeras människor för en stor cocktail av kemikalier och under en lång tid. Det har visats att exponering av djur för flera kemikalier har en kumulativ effekt, t.ex. på missbildningar av könsorganen (Howdeshell et al. 2007, Rider et al. 2009). Det är därför viktigt att mäta många olika miljögifter i studier av människa för att få en klar bild av exponeringen.

Syfte

Studiens huvudsyfte har varit att fortsätta undersöka halter och tidstrender för klorerade, bromerade och fluorerade POPar i serum och fettsämetaboliter i urin hos mönstrande unga män.

Metoder

Provtagning

I samarbete med Pliktverket gavs till de mönstrande en skriftlig information om möjligheten att lämna blodprov och urinprov för studien. Erbjudandet gavs enbart till de unga män som kom från samma geografiska område (Malmö med omnejd) som utgjorde studiebasen vid de föregående provtagningarna år 2000, 2004 och 2006. Prover från 100 män samlades in under 2009 och 2010. Alla deltagare lämnade skriftligt informerat samtycke till deltagande i studien och tillstånd för studien har erhållits av Regionala etikprövningsnämnden vid Lunds universitet.

Analys av CB-153 och p,p'-DDE i serum

I korthet extraherades CB-153 och p,p'-DDE från serum med fastfasextraktionsteknik (Isolute ENV+; IST, Hengoed, UK) med användande av "on-column degradation" av lipiderna (Richthoff et al 2003). Analyserna utfördes med gaskromatografi/masspektrometri. $^{13}\text{C}_{12}$ -märkt CB-153 och $^{13}\text{C}_{12}$ -märkt p,p'-DDE användes som intern standard. CB-153 och p,p'-DDE koncentrationerna justeras för de totala fetthalterna i serum, vilka bestäms med enzymatiska metoder (Jönsson et al, 2005a). CB-153 och p,p'-DDE koncentrationerna uttrycktes därför som ng/g fett.

Metoden som användes vid analyserna 2010 är densamma som hela tiden har använts sedan år 2000. Detektionsgränsen har hela tiden varit 0,05 och 0,1 ng/ml serum för CB-153 respektive p,p'-DDE. Vid beräkningarna av tidstrenderna användes 2,5 ng/g fett för CB-153 och 5 ng/g fett för p,p'-DDE för värden under detektionsgränsen. Precisionen mellan dubbelprover som analyserats på olika dagar har med få undantag varit bättre än 10%. CB-153 och p,p'-DDE analyserna har hela tiden ingått i det kvalitetskontrollprogram mellan analyslaboratorier som samordnas av Professor Hans Drexler, Institute and Out-Patient Clinic for Occupational, Social and Environmental Medicine, University of Erlangen-Nuremberg, Tyskland.

Analys av ftalatmetaboliter i urin

Analysen genomförs på urinprover från 50 slumpmässigt utvalda individer bland de 100 provtagna. Ftalatmetaboliterna (MEP, MBP, MBzP, MEHP, 5-hydroxy-MEHP, 5-oxo-MEHP, 5-cx-MEPP, 7-hydroxy-MiNP, 7-oxo-MiNP och 7cx-MMeHP) extraheras från urin med fastfasextraktionsteknik och analys med LC/MS/MS (Toft et al. manuskript). Isotopiskt märkta intern standarder för samtliga analyserade ftalatmetaboliter användes.

År 2000 användes en metod med vätske-vätske extraktion (Jönsson et al. 2005b). År 2004 och 2009/2010 användes i stället fastfasextraktion. Detektionsgränserna sattes till 15, 30, 15, 7, och 15 ng/mL för ftalsyra, MEP, MBP, MBzP och MEHP för såväl prover tagna år 2000 som år 2004. I de nu utförda analyserna var detektionsgränsen mycket bättre och sattes till 0,5 ng/ml. För alla analyser under detektionsgränsen användes dock ett värde av 0,01 nmol/mmol kreatinin i beräkningarna av tidstrender.

Den analytiska precisionen för år 2000 skattades genom jämförelse mellan dubbelanalyser genomförda på olika dagar. För dessa prover var variationskoefficienten (CV) för MEP 47%, för MBP 12%, för MBzP 15%, och för MEHP 23%. För prover tagna år 2004 bestämdes den analytiska precisionen från ett kontrollprov som bestämdes i alla analysserier. CV var, för MEP 14%, för MBP 6%, för MBzP 7% och för MEHP 9%. Även år 2009/2010 bestämdes den analytiska precisionen från ett kontrollprov som bestämdes i alla analysserier vilka var 10, 10, 14, 10, 6, 10, 9, 9, 10, och 11% för MEP, MBP, MBzP, MEHP, 5-hydroxy-MEHP, 5-oxo-MEHP, 5-cx-MEPP, 7-hydroxy-MiNP, 7-oxo-MiNP och 7cx-MMeHP.

Urinsamlingsproceduren vid provtagningen år 2000 har testats för att se om den lett till någon provkontaminering. Dessa försök gav inget belägg för att provtagningen eller provtagningsutrustning lett till någon påvisbar kontaminering med ftalater. Kreatinin i urin analyserades med rutinmetodik för att möjliggöra beräkning av korrigerade värden.

Avdelningen deltar i det kvalitetskontrollprogram mellan analyslaboratorier som samordnas av University of Erlangen-Nuremberg för de metaboliter där det är möjligt (MBP, hydroxy-MEHP, oxy-MEHP och cx-MEPP).

Analys av PBDE i serum

Analysen genomfördes på serumprover från 50 slumpmässigt utvalda individer bland de 100 provtagna. Upparbetning och analys av PBDE utfördes i stort på samma sätt som beskrivits för analys av modersmjölk (Fängström et al. 2008) som är en metod baserad på Hovander et al. (2000) för analys av fenoliska och neutrala föreningar i serum eller plasma. Genom att endast de neutrala föreningarna analyserades utgick fördelningssteget mot lut i upparbetningen.

Samma metod har använts såväl år 2006 som 2009/2010. Detektionsgränserna var 1,9, 2,0, 0,3, 0,2, 0,4 och 3,5 pg/prov för BDE-47, BDE-99, BDE-100, BDE-153, BDE-154 och BDE 209. I beräkningarna av tidstrender användes 0,05, 0,07, 0,06, 0,04 och 0,07 ng/g fett för BDE-47, BDE-99, BDE-100, BDE-154 och BDE 209.

Analys av PFCs i serum

Analysen genomförs på serumprover från 50 slumpmässigt utvalda individer bland de 100 provtagna. PFCs (PFOS, PFOA, PFHxS, PFNA, perfluorodekan karboxylsyra (PFDA) och perfluoroundekan karboxylsyra (PFUnDA) i serum analyseras med LC/MS/MS efter fällning av proteinerna med organiskt lösningsmedel med en modifierad metod enligt Midasch et al. (2006). Isotopiskt märkta internstandarder användes för samtliga analyserade PFCs.

Detektionsgränsen sattes till 0,1 ng/ml för samtliga analyter. Den analytiska precisionen skattades genom jämförelse mellan dubbelanalyser genomförda på olika dagar. För dessa prover var CV för PFOS 5% vid 26 ng/ml, för PFOA 6% vid 3,9 ng/ml, för PFHxS 8% vid 1,5 ng/ml, för PFNA 9% vid 1,6 ng/ml, för PFDA 9% vid 0,5 ng/ml och för PFUnDA 10%

vid 0,7 ng/ml. Analyserna av PFOS och PFOA ingår i det kvalitetskontrollprogram mellan analyslaboratorier som samordnas av University of Erlangen-Nuremberg.

Statistik

Förändringar över tid beskrivs deskriptivt med median, minimum och maximum. För varje år och substans beskrivs även antal och andel individer med värden under detektionsgränsen. Vidare beskrivs förändringarna grafiskt med hjälp av box-plottar för varje substans och år. Inga av substanserna uppvisade normalfördelning, varken avseende uppmätta värden eller ln-transformerade värden. Parametriska metoder kunde därför inte användas. För substanser som analyserats vid mer än två tillfällen har Jonckheere-Terpstras test använts för att undersöka eventuella trender i materialet. För substanser som analyserats vid två tillfällen har skillnader mellan dessa tillfällen undersökts med Mann-Whitneys U-test.

Resultat

CB-153 och DDE

Medianhalter, min- och maxvärden samt antal prover under detektionsgränsen för CB-153 och p,p'-DDE för år 2009/2010 finns beskrivna i Tabell 1 och 2. Även resultaten från de andra åren finns inlagda i tabellerna. Grafiska beskrivningar av förändringarna över tid finns i Figur 1 och 2. Mellan år 2000 och 2009/2010 minskade medianhalterna för CB-153 och p,p'-DDE med 66 respektive 68 %. Minskningen i såväl CB-153 som p,p'-DDE var kraftigt statistisk signifikanta (Jonckheere-Terpstra; $p < 0,001$).

Ftalater

Kreatininjusterade värden för de mätta ftalatmetaboliterna i urin från år 2009/2010 finns i Tabell 3. Medianhalter, min- och maxvärden samt antal prover under detektionsgränsen finns beskrivet i Tabell 4 (MEP), Tabell 5 (MBP), Tabell 6 (MBzP) och Tabell 7 (MEHP). Box-plottar som visar förändringen över tid grafiskt finns i Figur 3 (MEP utan outlier), Figur 4 (MBP), Figur 5 (MBzP) och Figur 6 (MEHP). Mellan år 2000 och 2009/2010 minskade halterna av MEP, MBP och MBzP med 85, 80 och 77 %. Trendanalyserna (Jonckheere-Terpstra) gav statistisk signifikans för MEP ($p < 0,001$), MBP ($p < 0,001$) och MBzP ($p = 0,001$) men inte för MEHP ($p = 0,384$).

PBDE för år 2009/2010 finns beskrivna i Tabellerna 8-13. Även resultaten från 2006 finns inlagda i tabellerna. Box-plottar som visar förändring över tid grafiskt finns i Figurerna 7-12. Det fanns en statistisk signifikant minskning från 2006 till 2010 för BDE-47 ($p < 0,001$), BDE-99 ($p < 0,001$), BDE-100 ($p = 0,001$) och BDE-153 ($p < 0,001$), men ej för BDE-154 ($p = 0,83$) eller BDE-209 ($p = 0,27$).

PFCs

Halter för de mätta PFCerna i serum från år 2009/2010 finns i Tabell 14.

Diskussion

Resultaten i denna studie visar på att exponeringen för ämnen inom flera olika grupper av miljögifter har minskat kraftigt under tiden mellan år 2000 och 2010. Detta beror troligen på en minskad användning av dessa ämnen. Det finns dock rapporter i litteraturen som indikerar att denna minskade användning av vissa ämnen i stället kan ha fört med sig en ökad användning av andra kemikalier inom de olika grupperna.

CB-153 och p,p'-DDE

Samma metod har använts vid analyserna under alla fyra analystillfällena och ett stort arbete har lagts ner på valideringen av metoden. Vi har t.ex. hela tiden deltagit i samma inter-laboratoriekontrollprogram för både CB-153 och p,p'-DDE. En drift i analyserna under åren skulle därför ha upptäckts. Vidare har vi kontrollprover med i alla serier som analyseras varför tillfälliga problem med noggrannheten även skulle ha upptäckts. Det är därför troligt att skillnaderna i halterna mellan de mönstrande under de olika åren är riktig och beror på en minskande trend i exponeringen. Den tillfälliga stora minskningen i halterna år 2004 är svår att förklara men beror troligen på urvalsprocessen. Då flera prover från år 2000 omanalyserades vid analysen 2004 med samma resultat som tidigare beror de låga halterna troligen inte på analystekniken.

Den starkt minskade exponeringen för klorerade POPar är i överrensstämelse med andra studier i Sverige. T.ex. fann Hardell et al. (2010) en starkt minskande trend i både total PCB (7%/år) och för p,p'-DDE (14%/år). Serumhalterna av både CB-153 och p,p'-DDE var betydligt lägre i den aktuella undersökningen än i andra, tidigare genomförda, undersökningar av svenska män. En orsak till skillnaden är att exponeringen via födan sjunkit under senare år.

En annan uppenbar faktor är att betydligt äldre män undersökts i de tidigare studierna (Sjödén et al. 2000, Glynn et al. 2000, Rignell-Hydbom et al. 2004). Både CB-153 och p,p'-DDE har långa biologiska halveringstider och man kan därför förvänta sig att de unga mänstrande männen ännu inte nått "steady state" för halterna av CB-153 och p,p'-DDE.

Ftalater

Halterna av de här analyserade ftalatmetaboliterna har minskat under perioden 2000-2010. Vi tror inte att detta beror på variationer i kemiskt-analytiska prestanda mellan åren. Vi har i den här rapportens metoddel nogga beskrivit analysmetodens prestanda. Urinsamlingsmetodiken har också varit identisk vid alla tre provtagningsåren och kan därför inte förklara systematiska förändringar av urinhalterna. Den förbättring av analysprestanda som gjorts under åren med minskade detektionsgränser som följd kan ha en inverkan på resultatet. Dock skulle detta endast ha en tendens att minska de effekter av minskad exponering som vi ser i denna studie. Det finns därför anledning att utgå ifrån att de minskade koncentrationerna av ftalater i urin avspeglar en lägre exponeringsnivå till följd av en minskad användning av ftalater i olika produkter ute i samhället.

Halterna vi hittar i denna studie överensstämmer i stort med en annan studie av unga män i Danmark (Frederiksen et al. 2010). Halterna av MBzP verkar dock vara högre i Danmark än i Sverige medan halterna av metaboliterna av DiNP verkar vara högst i Sverige. Vi har endast kunnat finna en studie i litteraturen som utvärderat tidstrender för ftalatexponering (Wittassek et al. 2007). I studien analyseras urinprover som samlats in mellan 1998 och 2003. Man konstaterar att exponeringen för DBP och DEHP har minskat under de senaste åren, framför allt mellan 1998 och 2003. Även BBzP verkar ha minskat, men i mindre grad än för de båda andra ftalaterna. Resultaten i studien överensstämmer således i stort med det vi hittar här. Med tanke på de farhågor som framförts om att ftalatexponering skulle kunna vara skadlig mot den mänskliga hälsan är det naturligtvis viktigt att veta om exponeringen förefaller öka, minska eller förbli stabil över tiden. I den tyska studien finns dock oroande data då det verkar som om DiNP exponeringen i stället ökar. Det kan därför finnas anledning att återupprepa tvärsnittsundersökningen för att klargöra om den positiva utvecklingen med minskade biomarkörer i urin för DEP, DBP, BBzP och DEHP fortsätter men också för att upprepa analyserna av metaboliterna till DiNP.

PBDE

Analysen av polybromerade difenyleterar i humana matriser pågår kontinuerligt på internationell nivå. Frederiksen och medarbetare gör i sin artikel från 2009 en mycket utförlig sammanfattning av exponeringsnivåer av PBDE i föda, damm och luft samt för människa (blod, mjölk och placenta) (Frederiksen et al. 2009). Vidare kommer i dagarna den slutgiltiga rapporten från EFSA rörande PBDE (EFSA WG on BFRs 2010) som rapporterar modersmjölkshalter. Dessa studier visar på låga halter av PBDE i personer som lever i Europa. Resultaten av PBDE-analysen i blod från mönstrande män visar på allt lägre halter i personerna för samtliga PBDE utom BDE-154 och BDE-209 (Figureerna 11 och 12). Orsaken till att halten av BDE-154 inte sjunker är svår att finna. BDE-154 sameluseras med 2,2',4,4',5,5'-hexabrombifenyl (BB-153) och kan bidra till de resultat som redovisas. BDE-209 är den PBDE-kongen som dominerar den kommersiella DecaBDE-produkten och som fortfarande finns i stora mängder omkring oss. Dessutom har BDE-209 kort halveringstid vilket inverkar vid tillfälliga exponeringar (Thuresson et al. 2006). BDE-209 kan således inte tidstrendsstuderas i människa. Vidare bör noteras att även om medianhalterna av PBDE-kongenerna generellt är låga så förekommer individer med betydligt högre halter, d.v.s. med i storleksordningen 5-10 gånger denna halt (Tabell 8-13).

PFC

Det har på senare tid gjorts några studier av tidstrender för PFCs. I en norsk studie med serumprover mellan 1976 och 2006 hittade man nedåtgående trender från år 2000 och framåt för PFOS och PFOA (Haug et al. 2009). I stället verkade halterna för PFNA och PFDA stiga. I jämförelse med de halter som hittas i den här studien är halterna år 2006 i den norska studien något högre för PFOS och PFOA medan de är något lägre för PFNA och PFDA. Detta är precis det man skulle förvänta med de trender som beskrivs av Haug et al. I en tidigare rapport till Naturvårdsverket (Jönsson et al. 2009) där serum från kvinnor insamlade mellan år 1987 och 2007 analyseras fann vi liknande resultat. Halterna av PFOS minskade efter år 2000 medan halterna av PFNA och även PFHxS ökade. I denna studie sågs dock ingen minskning av PFOA.

Tack

Vi vill tacka Gertrud Wolhfart, Agneta Kristensen, Gunvor Johannesson och Lotta Hovander för hjälp med analyserna och Naturvårdsverket för finansiellt stöd.

Referenser

- Apelberg BJ, Witter FR, Herbstman JB, et al. Environ Health Perspect. 2007 115 :1670-1676.
- Axmon A, Hagmar L, Jönsson BAG. Chemosphere. 2008; 70: 1620-8.
- Blount BC, Milgram KE, Silva MJ, et al. Anal Chem. 2000;72:4127–4134
- Brouwer A, Ahlborg UG, van den Berg M, et al. Eur J Pharmacol 1995; Environ Toxicol Pharmacol Section 293: 1-40.
- Dallaire R, Dewailly E, Pereg D, et al. Environ Health Perspect 2009; 117:1380-1386
- Duty SM, Silva MJ, Barr DB, et al. Epidemiology. 2003;14:269–277
- Fei C, McLaughlin JK, Tarone RE, et al. Environ Health Perspect. 2007 115:1677-82
- Foster PM, Mylchreest E, Gaido KW, et al. Hum Reprod Update. 2001;7:231–235
- Frederiksen H, Jørgensen N, Andersson AM J Anal Toxicol. 2010; 34: 400-10
- Frederiksen M, Vorkamp K, Thomsen M, et al. Int J Hyg Environ Health 2009; 212:109-134
- Fängström B, Athanassiadis I, Odsjö T, et al. Mol Nutr Food Res. 2008; 52: 187-93
- Glynn AW, Wolk A, Auna M, et al. Sci Total Environ 2000; 263: 197-208.
- Grimvall W, Rylander L, Nilsson-Ehle P, et al. Arch Environ Contam Toxicol 1997; 32: 329-336.
- Howdeshell KL, Furr J, Lambright CR, et al. Toxicol Sci. 2007; 99 :190-202
- Hagmar L, Becher G, Dyremark E, et al. J Toxicol Environ Health 1998; 53: 581-591.
- Hagmar L, Rylander L, Jönsson BAG. Tidstrender för exponering för persistenta organohalogen miljögifter (POP) hos unga svenska män – Resultat från basundersökningen. Rapport till Naturvårdsverket – 2003-09-23.
- Hagmar L, Axmon A, Jönsson BAG. Tidstrender för serumhalter av persistenta klororganiska miljögifter (POP) hos unga svenska män – Resultat från den första uppföljningsundersökningen år 2004. Rapport till Naturvårdsverket 2005-11-24
- Hagmar L, Axmon A, Jönsson BAG. Tidstrender för halter av ftalater i urin hos unga svenska män – Resultat från den första uppföljningsundersökningen år 2004. Rapport till Naturvårdsverket. 2006-03-21
- Hardell E, Carlberg M, Nordström M, et al. Sci Total Environ. 2010; 408: 4412-9
- Haug LS, Thomsen C, Becher G. Environ Sci Technol. 2009 Mar 15;43(6):2131-6
- Hovander L, Athanasiadou M, Asplund L, et al. J Anal Toxicol. 2000;24:696-703
- Joensen UN, Bossi R, Leffers H, et al. Environ. Health Perspect. 2009; 117:923-927
- Jönsson BAG, Rylander L, Rignell-Hydbom A, et al. Environ Health. 2005a; 4: 27.
- Jönsson BAG, Richthoff J, Rylander L et al. Epidemiology 2005b; 16: 487-493

Jönsson BAG, Axmon A, Rignell-Hydbom A, Hovander L, Bergman Å. Tidstrender för och halter av persistenta klorerade och bromerade organiska miljögifter i serum hos unga svenska män – Resultat från den andra uppföljningsundersökningen år 2006. Rapport till Naturvårdsverket 2008-03-31

Jönsson BAG, Axmon A, Axelsson J, et al. Retrospektiva studier av halterna av perfluorerade ämnen i plasma hos kvinnor mellan 1987 och 2007. Rapport till Naturvårdsverket 2009-03-31.

Laws SC, Carey SA, Ferrell JM, et al. *Toxicol Sci* 2000; 54:154-167

Lin CY, Chen PC, Lin YC, et al. *Diabetes Care*. 2009; 32:702-707

Mendez MA, Garcia-Esteban R, Guxens M, et al. *Environ Health Perspect*. 2010, in press

Midasch O, Schettgen T, Angerer J. *Int J Hyg Environ Health*. 2006;209:489-96

Mylchreest E, Sar M, Wallace DG, et al. *Reprod Toxicol* 2002; 16:19-28

Nagao T, Ohta R, Marumo H, et al. *Reprod Toxicol*. 2000;14:513–532.

Olsen, G.W., Mair, D.C., Church, T.R., et al. *Environ Sci Technol*. 2008; 42, 4989-4995

Rider CV, Wilson VS, Howdeshell KL, et al. *Toxicol Pathol*. 2009; 37:100-13

Rignell-Hydbom A, Rylander L, Giwercman A, et al. *Human Reproduction* 2004; 9: 2066-75

Rignell-Hydbom A, Lidfeldt J, Kiviranta H, et al. *PLoS One*. 2009; 19: 4(10):

Sagiv SK, Thurston SW, Bellinger DC, et al. *Am J Epidemiol*. 2010; 171: 593-601.

Sjödin A, Hagmar L, Klasson-Wehler E, et al. *Environ Health Perspect* 2000; 108: 1035-1040

Stahlhut RW, van Wijngaarden E, Dye TD, et al. *Environ Health Perspect* 2007; 115:876-82

Stein CR, Savitz DA, Dougan M. *Am J Epidemiol* 2009; 170:837-46

Swan SH, Main KM, Liu F, et al. *Environ Health Perspect*. 2005;113:1056-61

Thuresson K, Bergman A, Jakobsson K. *Environ Sci Technol*. 2005; 39: 1980-6

Thuresson K, Höglund P, Hagmar L, et al. *Environ Health Perspect* 2006; 114:176-181

Toppiari J, Larsen JC, Christiansen P, et al. *Environ Health Perspect Suppl*. 1996;104:741–803

Ulbrich B, Stahlmann R. *Arch Toxicol*. 2004;78:252-68

Washino N, Saijo Y, Sasaki S, et al. *Environ Health Perspect* 2009; 117: 660-7

Wittassek M, Wiesmüller GA, Koch HM, et al. *Int J Hyg Environ Health*. 2007;210:319-33

Tabell 1 Medianhalter, min- och maxvärden uppdelat på prover över och under detektionsgränsen samt totalt för CB-153 under åren 2000, 2004, 2006 och 2009/2010.

			CB-153 < LOD		
			Nej	Ja	Total
CB-153 (ng/g fett)	2000	N	304	0	304
		%	100	0	100
		Median	65	.	65
		Min	23	.	23
		Max	250	.	250
	2004	N	141	59	200
		%	71	30	100
		Median	25		19
		Min	6,3		<LOD
		Max	120		120
	2006	N	196	4	200
		%	98	2	100
		Median	34		34
		Min	5		<LOD
		Max	190		190
	2010	N	92	6	98
		%	94	6	100
		Median	23		22
		Min	7,0		<LOD
		Max	70		70

Tabell 2 Medianhalter, min- och maxvärden uppdelat på prover över och under detektionsgränsen samt totalt för DDE under åren 2000, 2004, 2006 och 2009/2010.

			DDE < LOD		
			Nej	Ja	Total
DDE (ng/g fett)	2000	N	210	13	223
		%	94	6	100
		Median	95		88
		Min	19		<LOD
		Max	1300		1300
	2004	N	65	135	200
		%	33	68	100
		Median	54		<LOD
		Min	18		<LOD
		Max	830		826,7
	2006	N	186	14	200
		%	93	7	100
		Median	66		62
		Min	24		<LOD
		Max	830		830
	2010	N	75	23	98
		%	77	23	100
		Median	34		28
		Min	16		<LOD
		Max	230		230

Tabell 3. Kreatininjusterade halter av ftalatmetaboliter uppmätta i urin under år 2009/2010.

	N	Median	Min	25%	75%	Max
MEP (nmol/mmol)	50	13	4,0	8,0	63	860
MBP (nmol/mmol)	50	4,7	,07	1,8	9,0	37
MBzP (nmol/mmol)	50	,96	,11	0,62	1,2	4,3
MEHP (nmol/mmol)	50	1,7	,17	0,72	2,8	7,3
5-hydroxy-MEHP (nmol/mmol)	50	20	5,7	14	31	77
5-oxo-MEHP (nmol/mmol)	50	1,4	0,8	1,3	1,6	2,0
5-cx-MEPP (nmol/mmol)	50	5,0	1,8	4,2	5,3	8,6
7-hydroxy-MiNP (nmol/mmol)	50	1,9	0,4	1,1	2,6	9,5
7-oxo-MiNP (nmol/mmol)	50	1,8	1,1	1,6	2,1	3,0
7-cx-MMeHP (nmol/mmol)	50	11	4,3	8,7	13	28

Tabell 4. Medianhalter, min- och maxvärden uppdelat på prover över och under detektionsgränsen samt totalt för MEP under åren 2000, 2004, och 2009/2010.

			MEP < LOD		
			Nej	Ja	Total
MEP (nmol/mmol)	2000	N	174	56	230
		%	76	24	100
		Median	160		83
		Min	6,4		<LOD
		Max	90000		90000
	2004	N	131	69	200
		%	66	35	100
		Median	48		24
		Min	4,3		<LOD
		Max	17000		17000
	2010	N	50	0	50
		%	100	0	100
		Median	12		12
		Min	4,0		4,0
		Max	860		860

Tabell 5 Medianhalter, min- och maxvärden uppdelat på prover över och under detektionsgränsen samt totalt för MBP under åren 2000, 2004, och 2009/2010.

			MBP < LOD		
			Nej	Ja	Total
MBP (nmol/mmol)	2000	N	211	22	233
		%	91	9	100
		Median	26		24
		Min	4,1		<LOD
		Max	170		170
	2004	N	174	26	200
		%	87	13	100
		Median	22		20,0
		Min	9,0		<LOD
		Max	190		190
	2010	N	50	0	50
		%	100	0	100
		Median	4,7		4,7
		Min	0,1		0,1
		Max	37		37

Tabell 6. Medianhalter, min- och maxvärden uppdelat på prover över och under detektionsgränsen samt totalt för MBzP under åren 2000, 2004, och 2009/2010.

			MBzP < LOD		
			Nej	Ja	Total
MBzP (nmol/mmol)	2000	N	176	57	233
		%	76	24	100
		Median	5,6		4,4
		Min	1,1		<LOD
		Max	70		70
	2004	N	145	55	200
		%	73	28	100
		Median	6,1		4,4
		Min	1,5		<LOD
		Max	23		23
	2010	N	50	0	50
		%	100	0	100
		Median	1,0		1,0
		Min	0,1		0,1
		Max	4,3		4,3

Tabell 7. Medianhalter, min- och maxvärden uppdelat på prover över och under detektionsgränsen samt totalt för MEHP under åren 2000, 2004, och 2009/2010.

			MEHP < LOD		
			Nej	Ja	Total
MEHP (nmol/mmol)	2000	N	85	147	232
		%	37	63	100
		Median	6,2		<LOD
		Min	1,8		<LOD
		Max	24		24
	2004	N	46	154	200
		%	23	77	100
		Median	5,2		<LOD
		Min	1,5		<LOD
		Max	22		22
	2010	N	50	0	50
		%	100	0	100
		Median	1,7		1,7
		Min	0,2		0,2
		Max	7,3		7,3

Tabell 8. Medianhalter, min- och maxvärden uppdelat på prover över och under detektionsgränsen samt totalt för BDE-47 under åren 2004, och 2009/2010.

			BDE47 < LOD		
			Nej	Ja	Total
BDE-47 (ng/g fett)	2006	N	57	2	59
		%	97	3	100
		Median	1,3		1,3
		Min	0,4		<LOD
		Max	15		15
	2010	N	48	0	48
		%	100	0	100
		Median	0,6	.	0,6
		Min	0,2	.	0,2
		Max	5,3	.	5,3

Tabell 9. Medianhalter, min- och maxvärden uppdelat på prover över och under detektionsgränsen samt totalt för BDE-99 under åren 2004, och 2009/2010.

			BDE99 < LOD		
			Nej	Ja	Total
BDE-99 (ng/g fett)	2006	N	58	1	59
		%	98	2	100
		Median	0,4		0,4
		Min	0,2		<LOD
		Max	1,3		1,3
	2010	N	23	25	48
		%	48	52	100
		Median	0,2		<LOD
		Min	0,1		<LOD
		Max	1,0		1,0

Tabell 10. Medianhalter, min- och maxvärden uppdelat på prover över och under detektionsgränsen samt totalt för BDE-100 under åren 2004, och 2009/2010.

			BDE100 < LOD		
			Nej	Ja	Total
BDE-100 (ng/g fett)	2006	N	49	10	59
		%	83	17	100
		Median	0,3		0,3
		Min	0,1		<LOD
		Max	1,9		1,9
	2010	N	37	11	48
		%	77	23	100
		Median	0,2		0,1
		Min	0,1		<LOD
		Max	1,2		1,2

Tabell 11. Medianhalter, min- och maxvärden uppdelat på prover över och under detektionsgränsen samt totalt för BDE-153 under åren 2004, och 2009/2010.

			BDE153 < LOD		
			Nej	Ja	Total
BDE-153 (ng/g fett)	2006	N	59	0	59
		%	100	0	100
		Median	2,5	.	2,5
		Min	0,8	.	0,8
		Max	12	.	12
	2010	N	48	0	48
		%	100	0	100
		Median	0,9	.	0,9
		Min	0,1	.	0,1
		Max	4,1	.	4,1

Tabell 12. Medianhalter, min- och maxvärden uppdelat på prover över och under detektionsgränsen samt totalt för BDE-154 under åren 2004, och 2009/2010.

			BDE154 < LOD		
			Nej	Ja	Total
BDE-154 (ng/g fett)	2006	N	26	33	59
		%	44	56	100
		Median	0,2		<LOD
		Min	0,1		<LOD
		Max	0,7		0,7
	2010	N	36	12	48
		%	75	25	100
		Median	0,1		0,1
		Min	0,0		<LOD
		Max	0,7		0,7

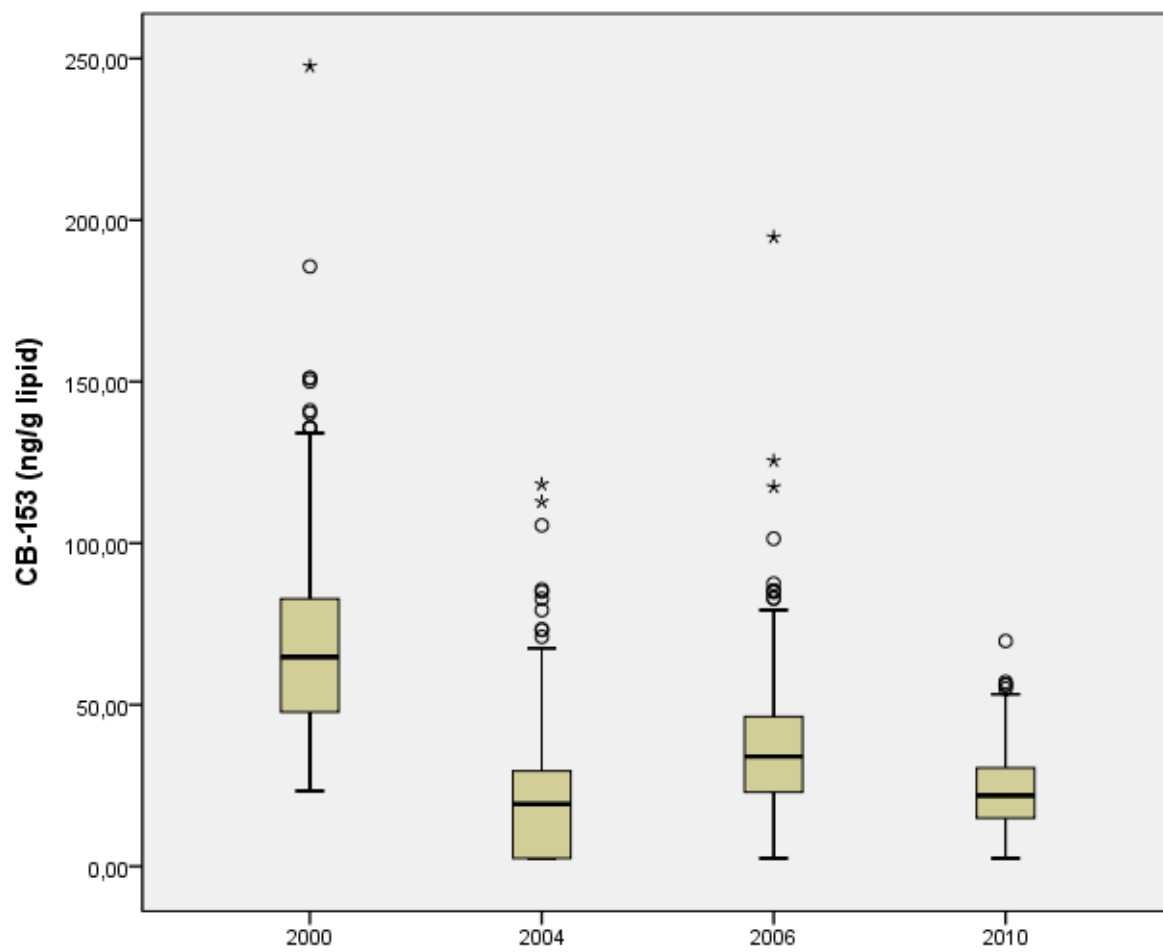
Tabell 13. Medianhalter, min- och maxvärden uppdelat på prover över och under detektionsgränsen samt totalt för BDE-209 under åren 2004, och 2009/2010.

			BDE209 < LOD		
			Nej	Ja	Total
BDE-209 (ng/g fett)	2006	N	11	48	59
		%	19	81	100
		Median	1,3		<LOD
		Min	0,8		<LOD
		Max	5,9		5,9
	2010	N	24	24	48
		%	50	50	100
		Median	1,2		0,1
		Min	0,3		<LOD
		Max	3,8		3,8

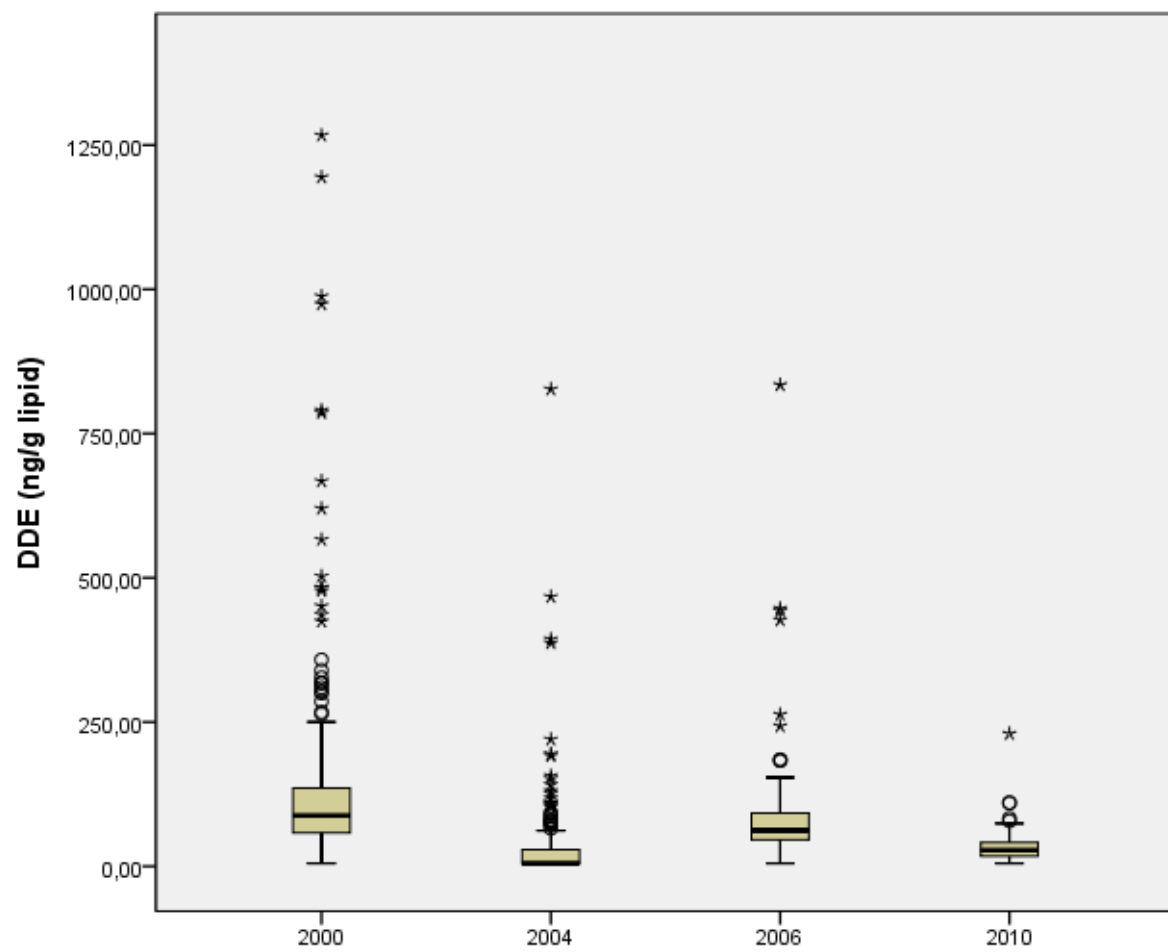
Tabell 14. Halter av PFCs uppmätta i serum under år 2009/2010.

	N	Median	Min	25%	75%	Max
PFHxS (ng/ml)	50	0,78	0,38	0,69	0,96	2,5
PFOS (ng/ml)	50	6,9	3,7	5,9	8,6	19
PFOA (ng/ml)	50	1,9	1,2	1,6	2,1	3,3
PFNA (ng/ml)	50	0,96	0,49	0,83	1,1	2,6
PFDA (ng/ml)	50	0,41	0,14	0,30	0,47	0,65
PFUnDA (ng/ml)	50	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	0,83

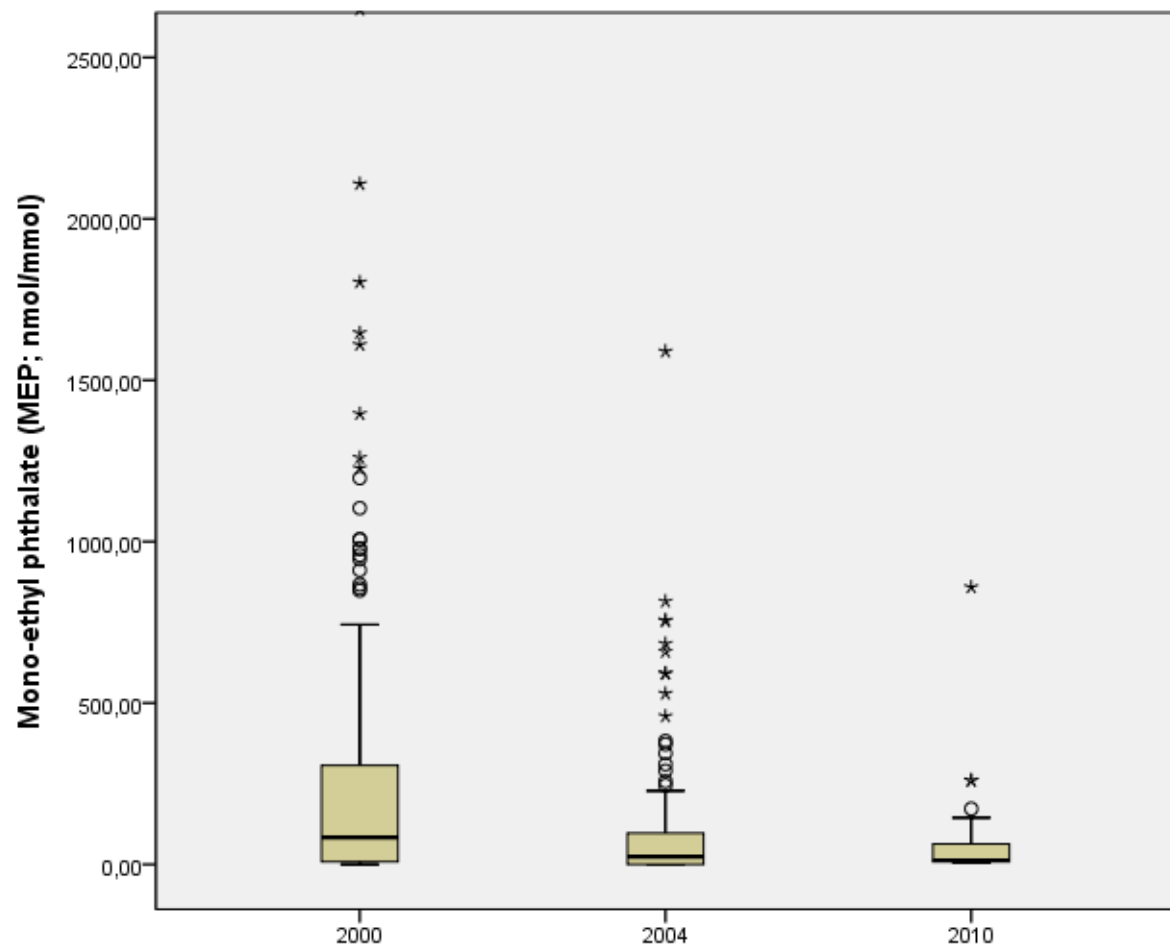
Figur 1 Box-plott över halterna av CB-153 under åren 2000, 2004, 2006 och 2009/2010



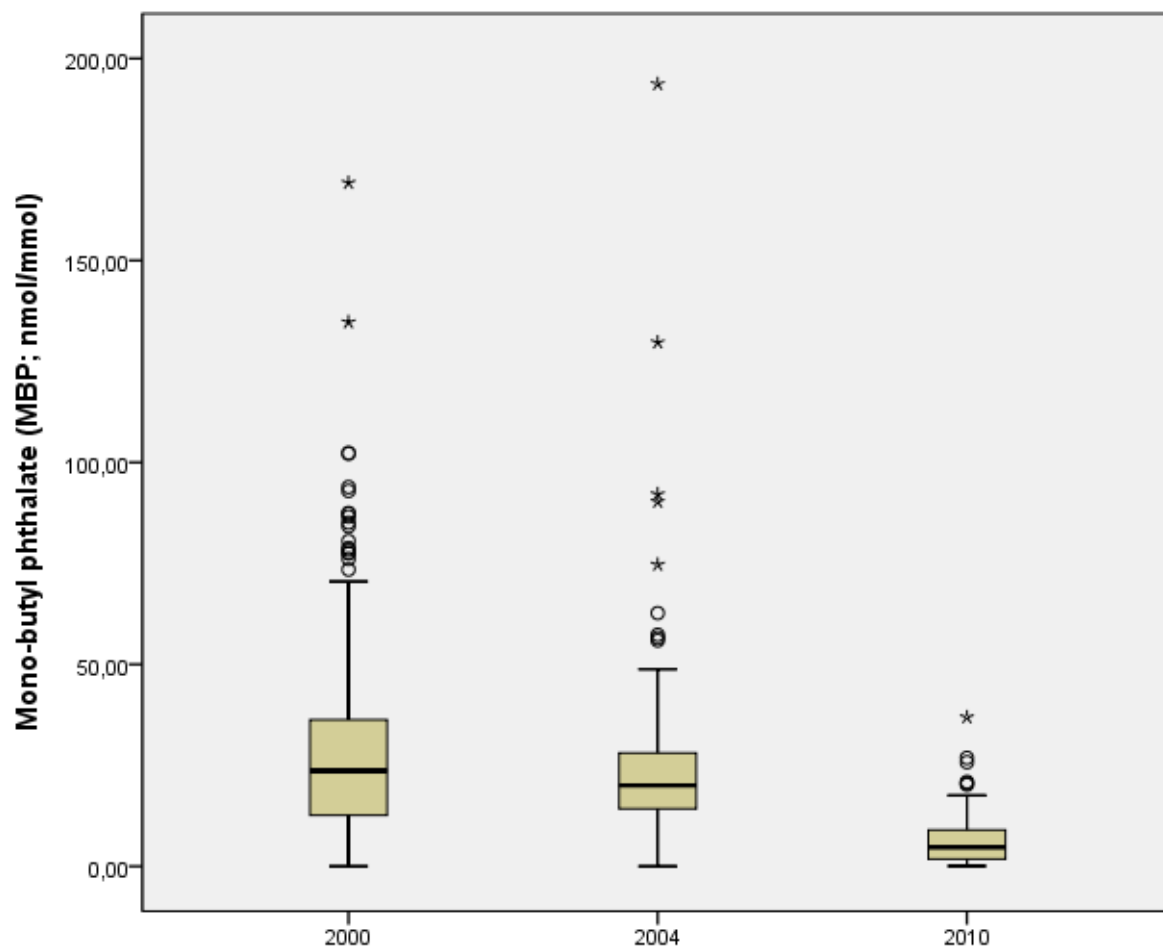
Figur 2 Box-plott över halterna av DDE under åren 2000, 2004 och 2009/2010.



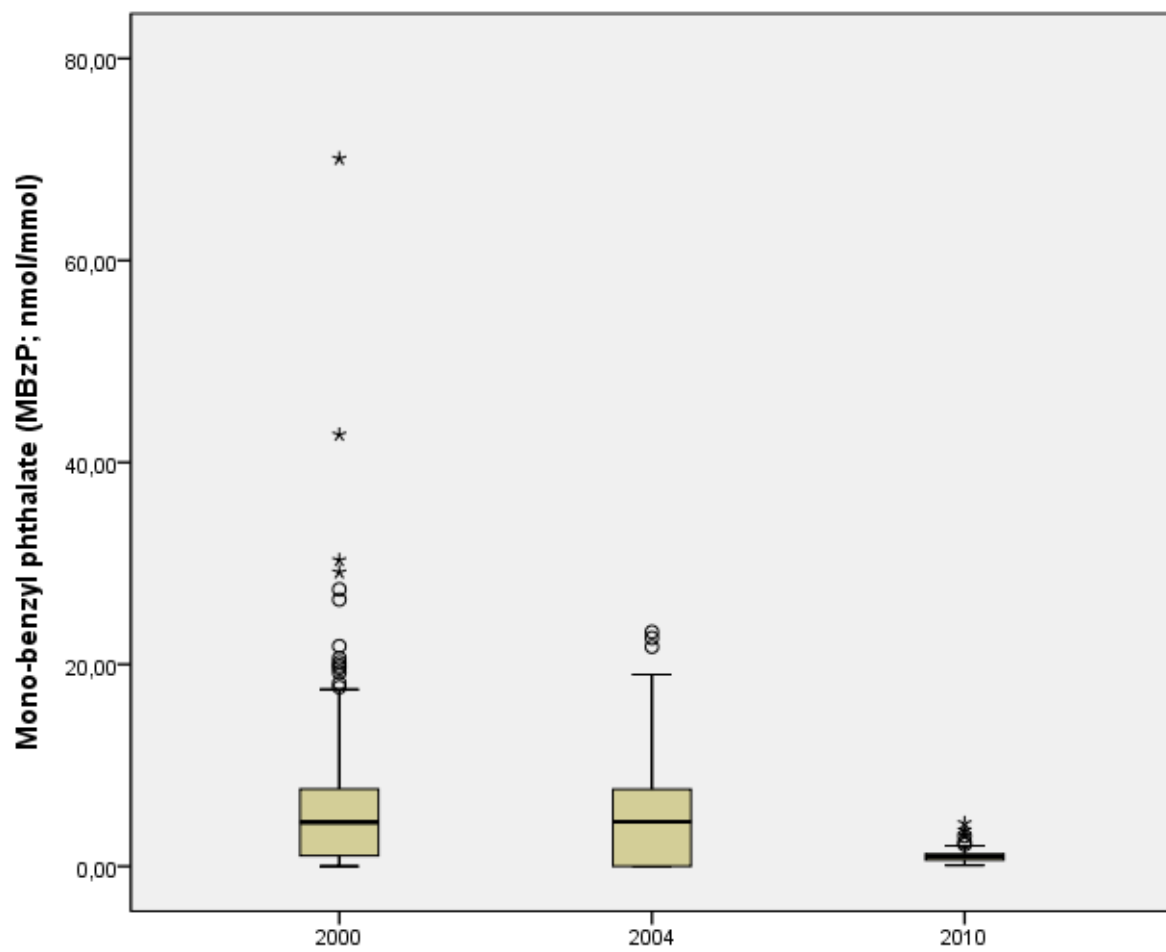
Figur 3 Box-plott över halterna av MEP under åren 2000, 2004 och 2009/2010. En outlier från år 2000 har tagits bort i bilden; se tabell 4 för värde)



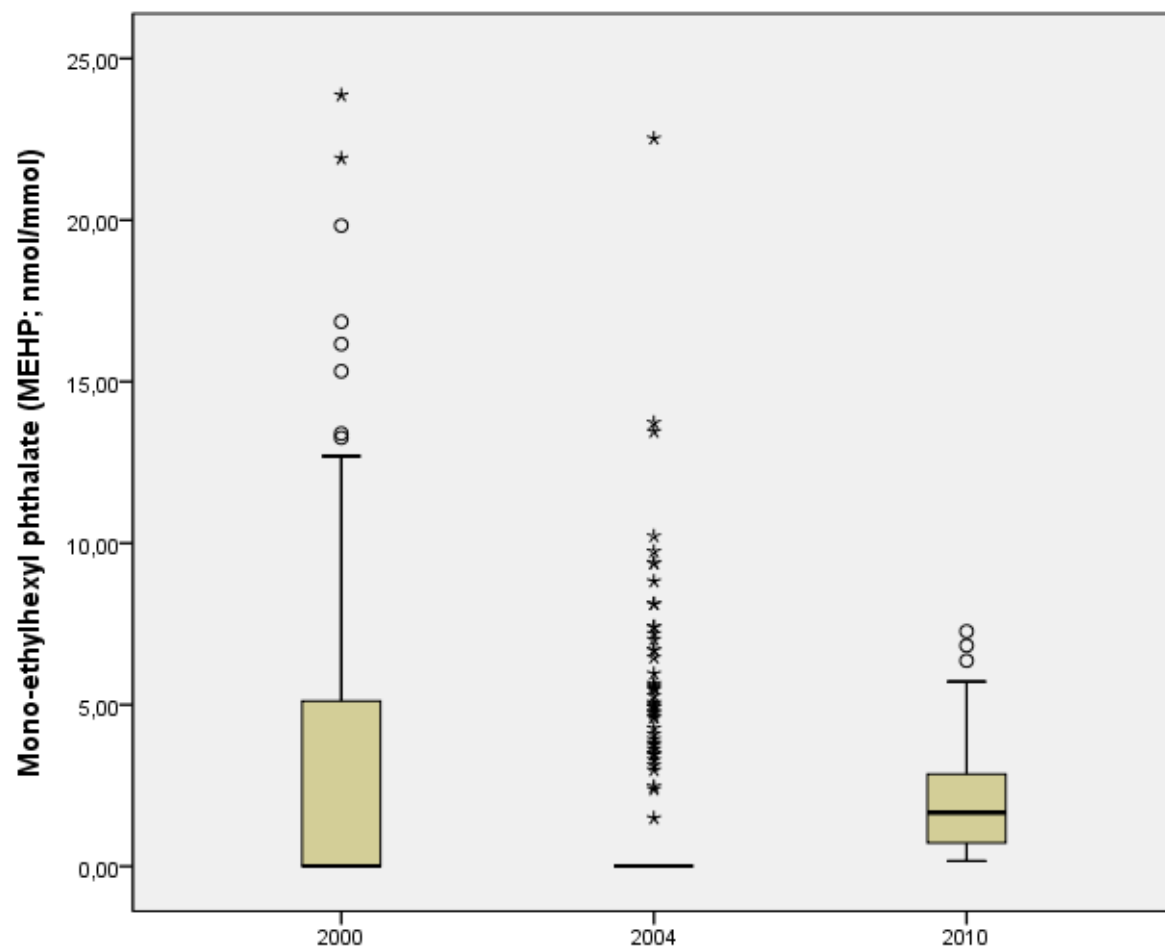
Figur 4 Box-plott över halterna av MBP under åren 2000, 2004 och 2009/2010.



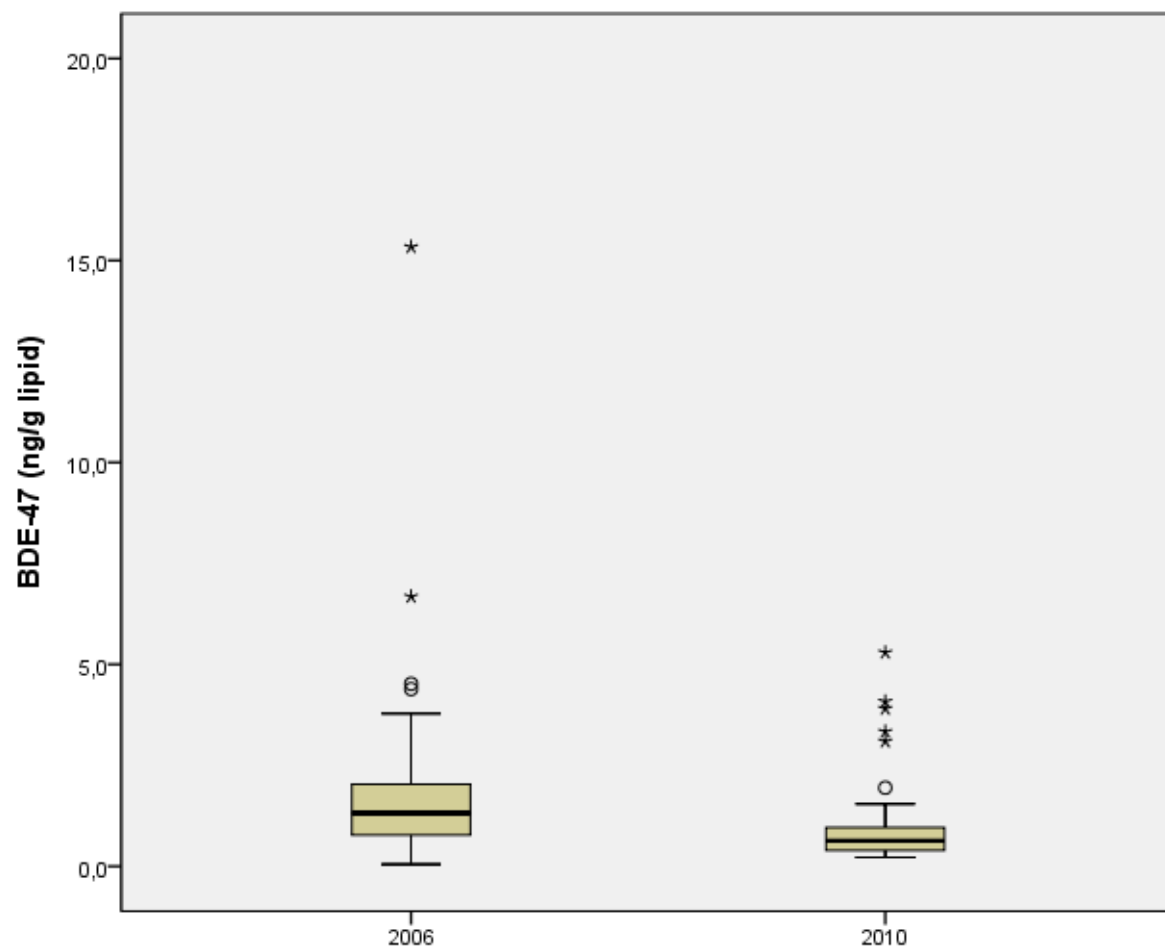
Figur 5 Box-plott över halterna av MBzP under åren 2000, 2004 och 2009/2010.



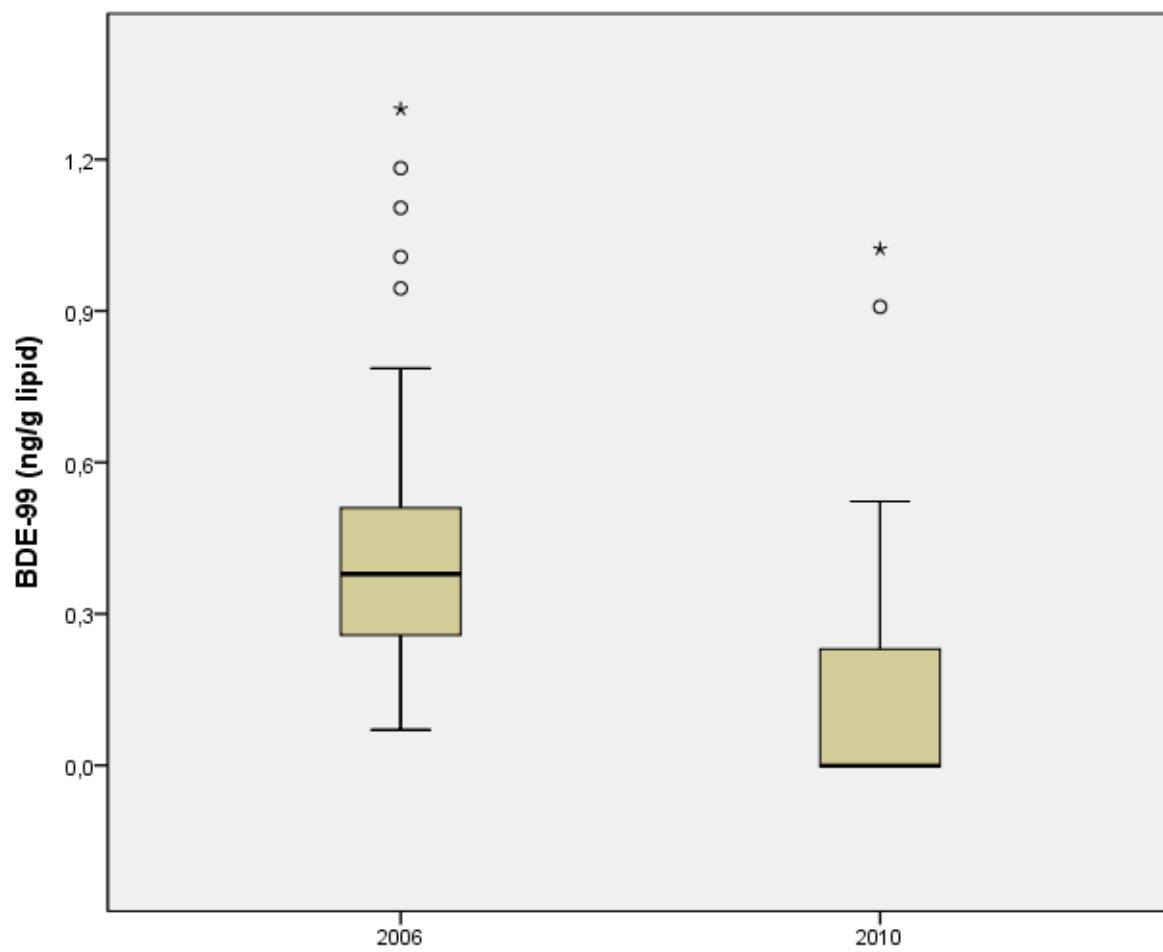
Figur 6. Box-plott över halterna av MEHP under åren 2000, 2004 och 2009/2010.



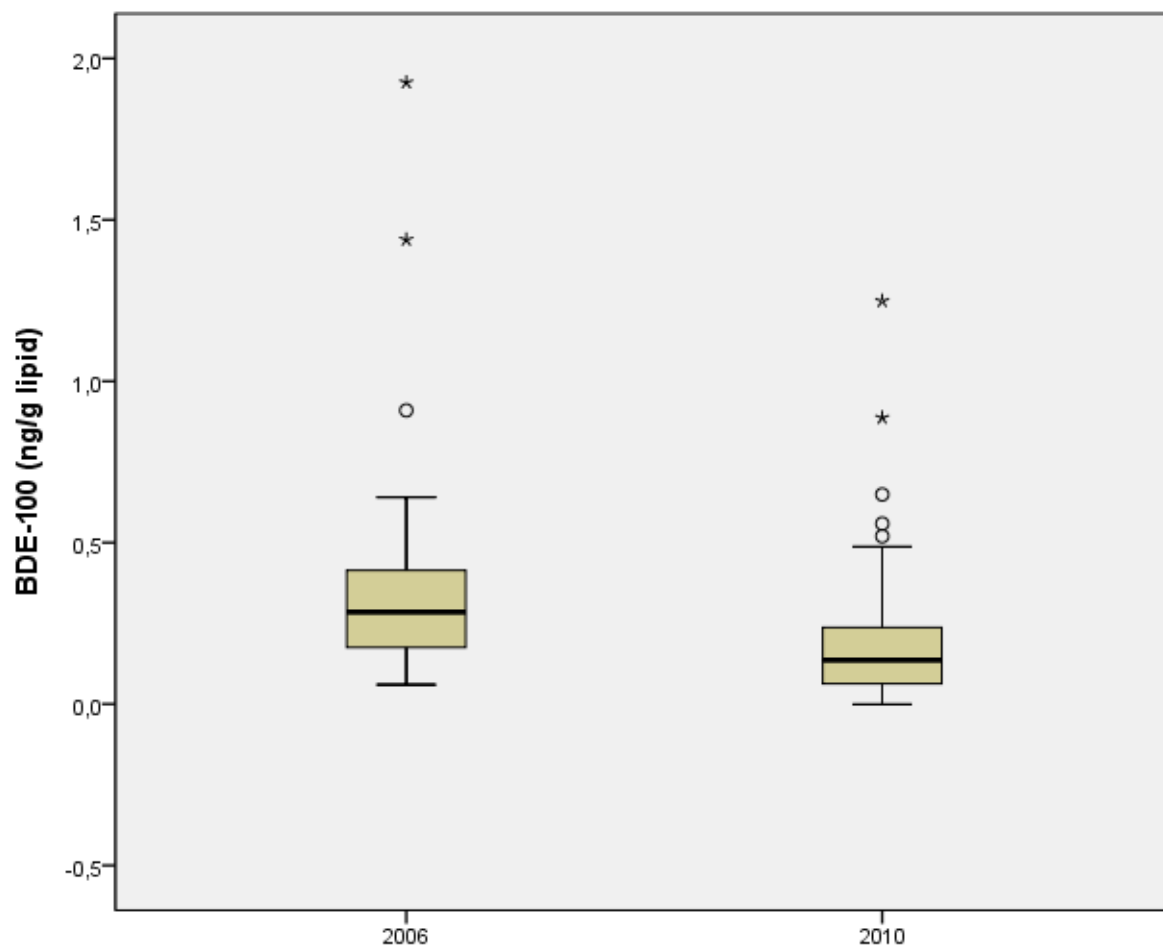
Figur 7. Box-plott över halterna av BDE-47 under åren 2006 och 2009/2010.



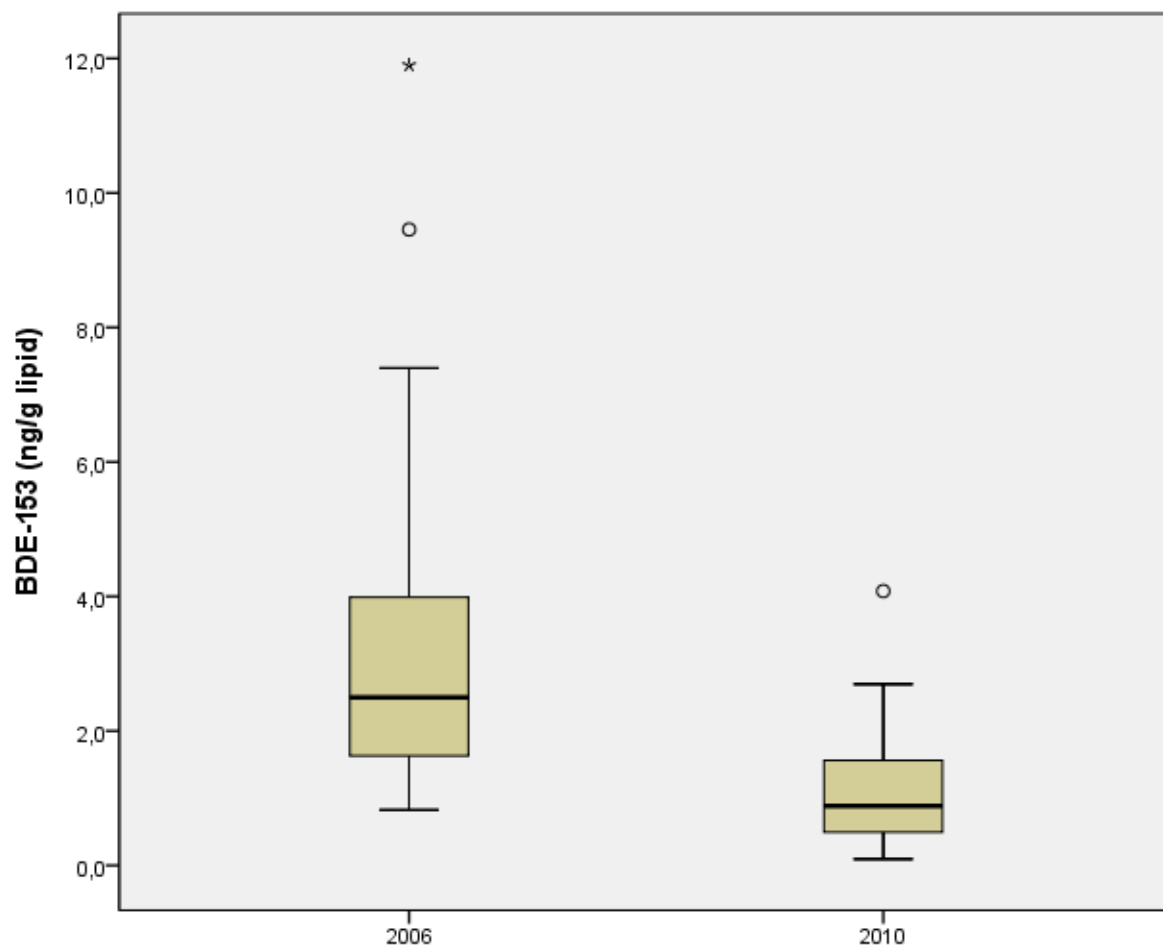
Figur 8. Box-plott över halterna av BDE-99 under åren 2006 och 2009/2010.



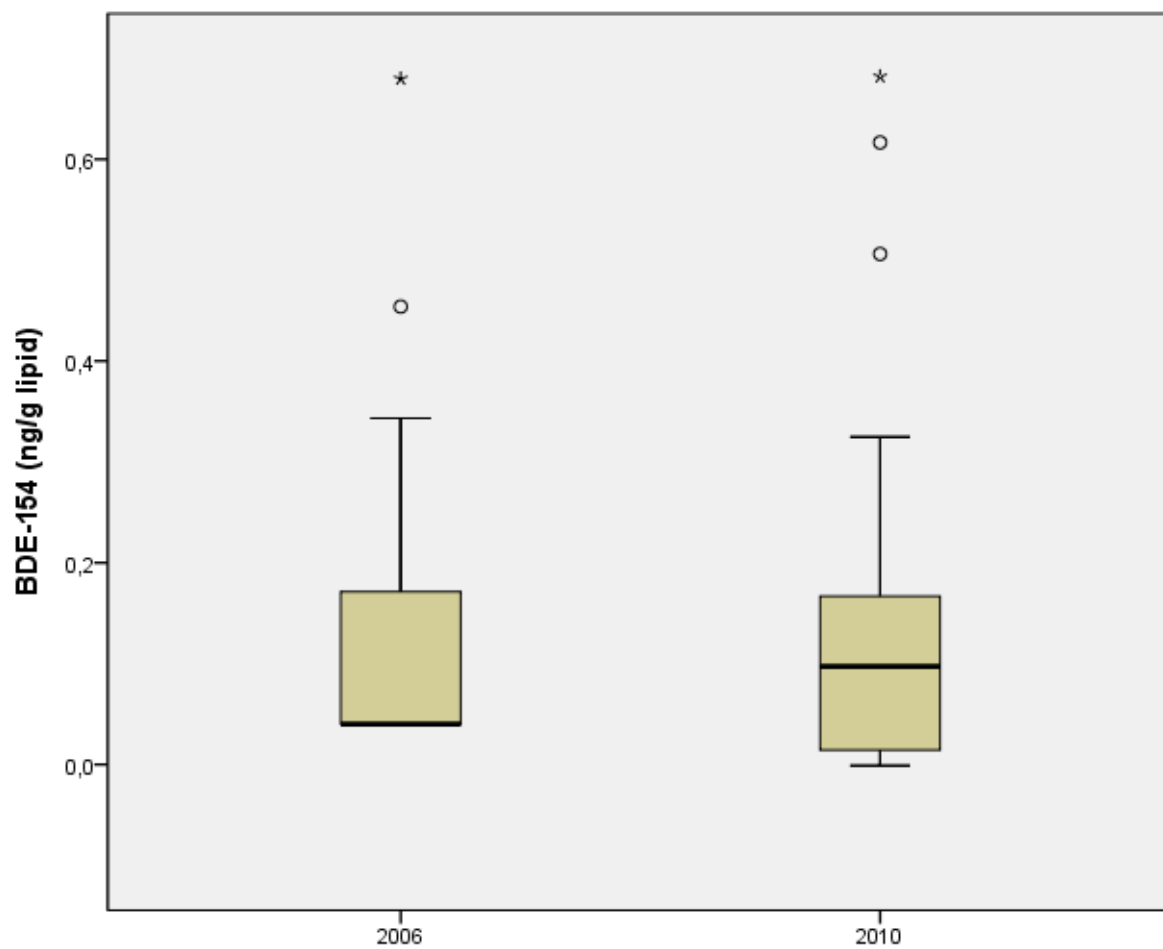
Figur 9. Box-plott över halterna av BDE-100 under åren 2006 och 2009/2010.



Figur 10. Box-plott över halterna av BDE-153 under åren 2006 och 2009/2010.



Figur 11. Box-plott över halterna av BDE-154 under åren 2006 och 2009/2010.



Figur 12. Box-plott över halterna av BDE-209 under åren 2006 och 2009/2010.

