

Sakrapport 2008-06-17

Överenskommelse 215 0703 (Dnr 721-1512-07Mm)

## **Utvärdering av genomförda studier av halter av kadmium i urin hos två åldersgrupper av kvinnor**

**Marika Berglund, Agneta Åkesson**

**Institutet för Miljömedicin, Karolinska Institutet, Stockholm**

<b>Programområde</b>	Hälsorelaterad miljöövervakning
<b>Delprogram</b>	Biologiska mätdata - metaller
<b>Undersökningar/Uppdrag</b>	Utvärdering av genomförda studier av halter av kadmium i urin hos två åldersgrupper av kvinnor
<b>Undersökningstyper</b>	Ej relevant
<b>Utförare (inkl. adress)</b>	Institutet för Miljömedicin Karolinska Institutet Box 210 171 77 Stockholm
<b>Projektledare</b>	Marika Berglund Tel: 08/ 5248 7536 Fax: 08/33 69 81 E-post: marika.berglund@ki.se

# Utvärdering av genomförda studier av halter av kadmium i urin hos två åldersgrupper av kvinnor

Marika Berglund, Agneta Åkesson

Institutet för Miljömedicin, Karolinska Institutet, Stockholm

## Introduktion

### Kadmium i miljön, exponeringskällor och riskgrupper

Kadmium är en giftig metall som under hela 1900-talet spridits till miljön genom industriella processer såsom gruvdrift och metallraffinering. Utsläpp av kadmium till luft sker nu främst vid sopförbränning, metalltillverkning och förbränning av fossila bränslen. Kadmium förekommer också naturligt i berggrunden vilken kan ge en ökad markhalt i vissa områden. Kadmium tas relativt lätt upp av olika grödor, och halten i grödor varierar beroende på växtslag, markförhållanden, t ex pH, och nederbörd. Kontaminering av åkermark och därmed grödor sker framför allt genom nedfall från luften och genom tillförsel av kadmiumhaltig mineralgödsel. Det kadmium som spridits till miljön kommer att finnas kvar under mycket lång tid.

Födan står för den huvudsakliga kadmiumexponeringen i den icke-rökande delen av befolkningen. Även om speciellt höga halter av kadmium återfinns i födoämnen som ostron, skaldjur, kakao, frön, vildlevande champinjoner och i inälvsmat sker den huvudsakliga exponeringen för kadmium, hos flertalet svenskar, via spannmål (över 40 procent av det totala kadmiumintaget), grönsaker, potatis och övriga rotfrukter (sammanlagt över 30 procent; Olsson et al, 2002). Detta är speciellt olyckligt eftersom det eftersträvas en ökad konsumtion av dessa livsmedel för att till exempel motverka den ökande förekomsten av övervikt och fetma. Det totala kadmiumintaget ligger vanligtvis mellan 10 och 20 µg per dag.

Kvinnor har generellt högre kadmiumbelastning än män. Kadmiumupptaget i tarmen ökar vid samtidig brist på eller låga depåer av järn. Sannolikt tas kadmium upp via samma mekanism som transporterar järn över tarmslemhinnan (DMT1) vilket innebär att kadmiumupptaget ökar när järnupptaget ökar. Låga eller tomma depåer av järn är vanligt förekommande bland kvinnor i barnafödande ålder i Sverige (Åkesson 2000). Rökare exponeras ytterligare via inhalation av kadmiumhaltig tobaksrök. Eftersom tobak precis som andra gröna blad innehåller kadmium, och kadmium i tobaksrök absorberas effektivt i lungan medför rökning en betydande exponering. Miljötobaksrök har dock inte visats öka kadmiumexponeringen.

Njuren har alltid betecknats som det mest känsliga organet för kadmiumexponering, eftersom kadmium ansamlas i njurbarken och halterna ökar ända upp till 50-60 årsåldern. Den kritiska effekten av kadmiumexponering anses vara en tubulär njurskada, vilken kan påvisas som ökad utsöndring av små proteiner och intracellulära enzym i urinen. Vid högre kadmiumbelastning kan njurens glomerulära funktion d.v.s. att rena blodet från nedbrytningsprodukter försämrats. Eftersom kadmiumhalten i njurarna byggs upp under mycket lång tid ses de kadmiumrelaterade effekterna på njurfunktionen vanligen först i medelåldern. Nyligen

genomförda epidemiologiska studier av kadmiumexponering och effekter på njurfunktion hos medelålders kvinnor i Skåne talar för att både tubulära- och glomerulära effekter kan uppstå vid en exponering motsvarande 1 µg kadmium/g kreatinin (Åkesson et al, 2005; Suwazono et al 2006; Tabell 1). Detta talar för att känsligheten i befolkningen är större än vad man tidigare trott och att effekterna uppstår vid lägre halter än vad som tidigare påvisats.

Tabell 1. Benchmarkdosen för njureffekter (från Suwazono et al, 2006).

**Table 2.** BMDs with their lower bounds (BMDL) corresponding to 5 and 10% additional risk (BMR) calculated using the hybrid approach.

Effect marker	Cutoff <sup>a</sup>	U-Cd BMD (BMDL)	
		5% BMR	10% BMR
NAG			
U/L	3.0	0.53 (0.41 µg/L) <sup>b</sup>	0.89 (0.69 µg/L) <sup>b</sup>
U/g creatinine	3.6	0.64 (0.50 µg/g creatinine)	1.08 (0.83 µg/g creatinine)
Protein HC			
mg/L	5.5	0.63 (0.47 µg/L) <sup>b</sup>	1.05 (0.78 µg/L) <sup>b</sup>
mg/g creatinine	6.8	0.63 (0.49 µg/g creatinine)	1.05 (0.81 µg/g creatinine)
Estimated GFR			
mL/min	82.6	0.80 (0.55 µg/L) <sup>b</sup>	1.34 (0.92 µg/L) <sup>b</sup>
mL/min	78.5	1.08 (0.70 µg/g creatinine)	1.80 (1.18 µg/g creatinine)

<sup>a</sup>Cutoff values were defined as 95th percentile of effect markers on the "hypothetical" control distribution at U-Cd = 0.

<sup>b</sup>U-Cd was adjusted to mean specific gravity of 1.015.

Det senaste årtiondet har studier visat att kadmium även kan påverka skelettet, och ha betydelse för benskörhet och benskörhetsfrakturer, vid betydligt lägre halter än de som under 1950- och 1960-talet gav upphov till den mycket smärtsamma skelettsjukdomen Itai-itai i kontaminerade områden i Japan. Benskörhet är ett speciellt stort folkhälsoproblem i Sverige. Studier både i Sverige och Belgien talar för ett samband mellan låg, långvarig kadmiumexponering och minskad bentäthet (Åkesson et al, 2006; Alfven et al 2000) och ökad risk för frakturer (Alfven et al, 2004). Även om mekanismen inte är klarlagd talar mycket för att kadmium kan ha en direkt effekt på benresorptionen vilket medför ökad frisättning av kalcium från skelettet (Åkesson et al, 2006). En ytterligare effekt på skelettet som är sekundär till den kadmiuminducerade njurskadan kan dock inte uteslutas.

Nyligen har två olika upptäckter om kadmiums negativa effekter fått uppmärksamhet i väl ansedda vetenskapliga tidskrifter. Det första rönet rör upptäckten att kadmium hämmar en viss typ av DNA-reparation (Jin et al, 2003), vilket innebär att kadmium kan vara kopplad till canceruppkomst. Även om kadmium varit klassad som cancerframkallande sedan 1993, främst baserad på studier av yrkesexponerade som visat ökad risk för lungcancer vid inandning av metallen, har viss tveksamhet rått eftersom data inte varit övertygande. Ökad risk för lungcancer har dock nyligen påvisats i en välgjord prospektiv studie av omgivningsexponerade (kost och inhalation) personer i den Flamländska delen av Belgien (Nawrot et al, 2006). Hela 67% av lungcancerfallen tillskrevs kadmiumexponeringen. Det andra fyndet baseras på djurexperimentella försök och visar att kadmium kan ha en östrogenlik effekt vid exponeringsnivåer relevanta för människa. Förutom ökad tillväxt av livmoder och bröstkörtlar och påslag av gener som styr hormonnivåer, sågs en tidigare pubertet hos avkomman av honkön (Johnson et al, 2003). Östrogenlika effekter har inte

undersökts hos människa och sambandet mellan kadmiumexponering och risk för hormonrelaterad cancer är än så länge oklart, men ökad risk för bröstcancer har visats i en mindre fall-kontrollstudie (McElroy et al, 2006).

## **Undersökningen ”Halter av kadmium i urin hos två åldersgrupper av kvinnor”**

Kadmiumhalter i urin (U-Cd) hos kvinnor 20-29 år och 50-59 år har undersökts inom den hälsorelaterade miljöövervakningen (HÄMI) vid fyra tillfällen. Den första undersökningen genomfördes i Västra Götaland 2002 (Barregård et al, 2003; Sällsten et al 2003), den andra i Stockholms län 2004 (Berglund et al, 2007), den tredje i Norr- och Västerbotten år 2004 och den senaste i Skåne 2006-07 (Wennberg et al, 2007). I åldersgruppen 50-59 år har även alfa-1-mikroglobulin (protein Hc) analyserats som ett mått på tidig tubulär njurskada. Information om ålder, rökvanor, kostvanor med mera har inhämtats med hjälp av frågeformulär. Frågeformulären har sett lite olika ut i de olika studierna. År 2007-08 upprepas studien i Västra Götalands län och år 2008-09 i Stockholms län.

Kvinnor har generellt högre Cd-halter urin än män på grund av ett högre upptag i tarmen vid järnbrist eller låga järndepåer, som är relativt vanligt hos kvinnor. Kadmiumhalten i urin speglar den totala kroppsbelastningen. Genom att följa U-Cd i två åldersgrupper av kvinnor över tid kan alltså förändringar i exponeringen i riskgruppen följas. Undersökningen är även tänkt att spegla eventuella regionala skillnader i exponering varför studien planeras att regelbundet utföras i fyra olika regioner.

### **Syfte**

Syftet med uppdraget är att göra en utvärdering av resultaten från mätningarna av kadmium i urin hos två åldersgrupper av kvinnor efter att den första mätomgången, som inkluderar fyra regioner, avslutats.

Undersökningen av kadmiumhalter i urin som tidsserie har föreslagits som indikator för miljömålsuppföljningen (Gifrfri miljö). Vi har därför även tittat på hur en sådan indikator bäst bör utformas (i samarbete med Ing-Marie Olsson, SoS).

### **Mätdata**

Data från de fyra studier som hittills genomförts har använts i utvärderingen (Tabell 2). Studierna representerar fyra olika geografiska områden: Skåne (syd), Norr- och Västerbotten (nord), Västra Götaland (väst), och Stockholms län (öst). Tidsaxeln går från 2002 till 2007. Studierna i Stockholms län och Norr- och Västerbotten genomfördes samma år (år 2004).

Vi har använt Cd-halten i urin, mätt som mikrogram Cd per g kreatinin ( $\mu\text{g/g}$  krea). Kreatininhalten används för att justera för olika grad av utspädning av urinerna. Urindensitet (specifik vikt;  $\text{g/ml}$ ) är ett annat mått som kan användas för justering av spädningsgrad, men det var inte analyserat i alla studierna. Vi använde även den rökinformation som inhämtats genom frågeformulär i de olika studierna. Olika rökkategorier har använts i de olika studierna.

För att kunna jämföra Cd-halter mellan studier över tid och mellan geografisk ort konstruerade vi en ny rökvariabel. Kvinnorna delades in i rökare (aktiva rökare, ibland-rökare, före detta rökare) och aldrig-rökare (inkluderade de som aldrig rökt och några icke-rökare som vi bedömde vara aldrig-rökare). Rökare hade signifikant högre Cd-halter i urin än aldrig-rökare, utom i åldersgruppen 20-29 år i Skåne och Västra Götaland (Tabell 2, 4, 5). I studien från Norr- och Västerbotten var kvinnorna i den yngre åldersgruppen något äldre (25-35 år, medelvärde 31 år) än i de övriga studierna (20-29 år, medelvärdet 24-25 år).

Protein Hc (alfa-1-mikroglobulin) har mätts i åldersgruppen 50-59 år i studierna från Västra Götaland, Stockholms län och Norr- och Västerbotten (Tabell 6).

Tabell 2. Sammanställning över de studier som ingått i utvärderingen: geografisk region/län, antal kvinnor (N), årtal då studien genomförts, kvinnornas ålder (range, medelvärde och median), Cd-halt i urin (U-Cd; µg Cd/g kreatinin) i hela gruppen (alla) samt hos rökare (R) och aldrig-rökare (AR), andel aldrig-rökare (i procent), laboratorium som utfört Cd-analyserna samt referens.

Studie	År	Ålder (år) Range <i>Medelv./ Median</i>	U-Cd Alla (µg/g krea) Median Range	U-Cd R / AR (µg/g krea) Median	Andel aldrig- rökare (%)	Lab	Referens
Västra Götaland N=104	2002	50-59 55/55	0.37 0.12-1.2	0.43 / 0.30	49	Lund	Barregård et al, 2003
Västra Götaland N=85	2003	20-29 24/24	0.15 0.03-0.68	0.17 / 0.14	68	Lund	Sällsten et al, 2003
Stockholms län N=125	2004	51-59 55/55	0.36 0.11-2.11	0.47 / 0.28	37	IMM	Berglund et al, 2007
Stockholms län N=97	2004	20-29 25/25	0.12 0.02-0.59	0.13 / 0.11	59	IMM	Berglund et al, 2007
Norr- och Västerbotten N=129	2004	50-60 56/56	0.26 0.07-1.1	0.31 / 0.22	42	Lund	Wennberg et al, 2007
Norr- och Västerbotten N=167	2004	26-35 31/31	0.10 0.04-0.38	0.14 / 0.089	65	Lund	Wennberg et al, 2007
Skåne N=102	2006	50-59 55/55	0.29 0.09-0.92	0.34 / 0.25	37	Lund	Wennberg et al, 2007
Skåne N=103	2006 -07	20-29 24/24	0.10 0.01-0.46	0.12 / 0.098	62	Lund	Wennberg et al, 2007

## Analyser

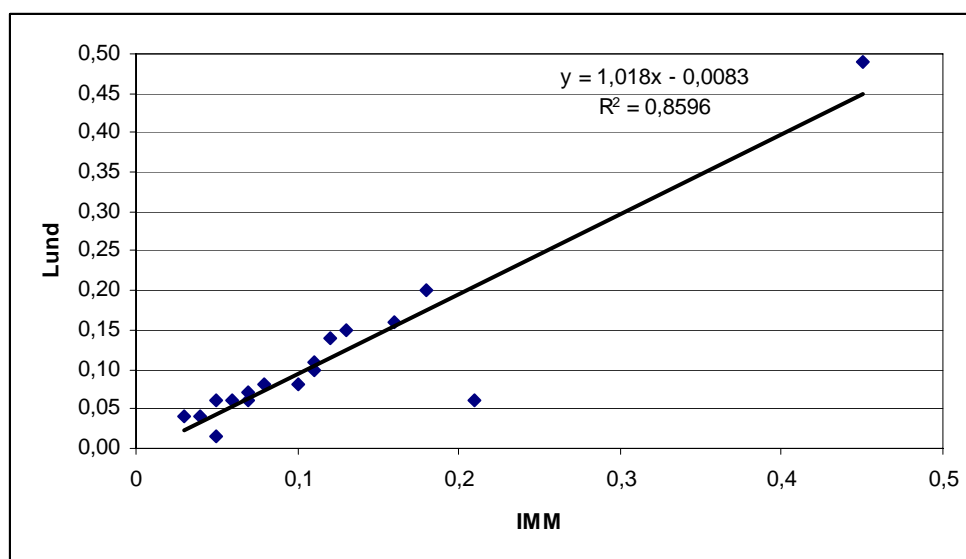
Kadmium i urin analyserades vid två olika laboratorier, vid Yrkes- och miljömedicin, Universitetssjukhuset i Lund och Lunds Universitet (Lund) och vid Institutet för miljömedicin, Karolinska Institutet i Stockholm (IMM).

I Lund analyserades kadmium i urin med induktivt kopplad plasma-mass-spektrometri (ICPMS; Thermo X7, Thermo Elemental, Winsford, UK) med provbearbetning enligt Barany et al (1997). Detektionsgränsen var 0.01-0.02 µg/l (3xSD för blanklösningarna). För resultat under detektionsgränsen sattes halten till det faktiska mätvärdet.

Vid IMM analyserades kadmium i urin; dels med atomabsorptionsspektrometri med grafitugn GFAAS (Perkin Elmer Model 5000 Zeeman with HGA-500), dels med induktivt kopplad masspektrometri (ICPMS; Agilent 7500ce, Agilent Technologies, Waldbronn, Germany) med kollision-/reaktionscellsystem, autosampler (Cetac ASX-510), integrated sample introduction system (ISIS), och MicroMist nebulizer i quartz (G3266A #001). Detektionsgränsen för ICPMS-analyserna var <0.010 (3xSD för blanklösningarna) i alla analyskörningar. En jämförelse mellan de båda analysmetoderna visade mycket god överensstämmelse (ICPMS=0.90 GFAAS - 0.0051;  $R^2=0.98$ ).

Den analytiska kvalitetskontrollen (analys av referensmaterial) visade tillfredsställande resultat vid båda laboratorierna (Tabell 3).

En jämförelse mellan Lund och IMM visade god överensstämmelse mellan analysresultat för kadmium i urin (Figur 1). Ett värde avvek. Anledningen till detta är inte känd. Om det värdet utesluts ur jämförelsen blir linjens ekvation  $y=1.1x-0.01$  och  $R^2=0.98$ , dvs skillnaden i resultat för kadmium i urin mellan de två laboratorierna är i genomsnitt 10% eller mindre, vilket är tillfredsställande.



Figur 1. Jämförelse av analysresultat för kadmium i urin mellan Lund och IMM ( $y=1.02x-0.0083$ ;  $R^2=0.86$ ).

Tabell 3. Analytisk kvalitetskontroll för kadmium i urin, analys av referensmaterial i de olika studierna och vid de olika laboratorierna. Referensvärdet jämförs med erhållet värde.

		Lund		IMM	
Studie		Refvärde µg/l	Erhållet µg/l	Refvärde µg/l	Erhållet µg/l
Västra Götaland	Interlab. Comparison program, Quebec <i>Certifierat värde</i>	0.79	0,74 (n=5) 0.72-0.77		
		5.2	5.3 (n=2)		
		2.9	3.0 (n=2)		
		0.79	0.76 (n=3)		
	Seronorm <i>Ej certifierat värde</i>	5	4.32 (n=5) 4.26-4.37		
Skåne och Norr- och Västerbotten	Interlab. Comparison program, Quebec <i>Certifierat värde</i>	1.1± 0.10	0.97± 0.08 n=9		
	Seronorm <i>Ej certifierat värde</i>	0.26-0.36	0.27 ± 0.01 n=22		
Stockholms län	Seronorm <i>Ej certifierat värde</i>			0.11±0.1	0.12±0.02 n=57 GFAAS
				0.11±0.1	0.13±0.02 N=47 ICPMS
	Seronorm <i>Ej certifierat värde</i>			5.1±0.22	4.6±0.23 n=83 ICPMS

Analys av protein Hc i urin utfördes dels vid yrkesmedicinska kliniken, Universitetssjukhuset i Lund, dels vid Sahlgrenska Universitetssjukhuset i Göteborg. I Lund användes radiell immunodiffusionsteknik (den s.k. mancini-metoden; detektionsgräns 0.9 mg/l) och i Göteborg automatiserad immunokemisk metod (Reagens och kalibrator, Beckman Coulter, detektionsgräns 2.9 mg/l; resultat under LOD sattes till 0). Analysmetoden som användes i Göteborg gav i genomsnitt ca 40% högre värden än den som användes i Lund, varför erhållna analysvärden dividerades med 1.4 för att kunna jämföras med resultaten från Lund.



## Statistik

Statistiska analyser utfördes med hjälp av SPSS (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Skillnader mellan grupper analyserades med envägs-ANOVA efter kontroll av homogena varianser med Levenes test. Om ANOVA visade  $p < 0.05$  utfördes Bonferroni posthoc test. Skillnader mellan två grupper utvärderades med t-test. Korrelationer utvärderades med Pearsons korrelationsanalys. Signifikanta variabler inkluderades sedan i multipel linjär regressionsanalys

## Dataanalys och resultat

### Kadmiumhalter

Kadmiumhalter i urin hos aldrig-rökare användes för att jämföra Cd-halterna i olika studierna. Det var inte möjligt att särskilja om skillnader i Cd-halter beror på regionala skillnader eller på en förändring över tid (Tabell 4 och 5; Figur 2 och 3). Variationen i urinkadmium förklarades till 35% av ålder, län och rökning.

Tabell 4. Kadmiumhalter i urin (U-Cd,  $\mu\text{g/g}$  krea) hos aldrig-rökare i åldersgruppen 50-59 år.

	År	Antal	U-Cd $\mu\text{g/g}$ krea	
			median	range
Västra Götaland	2002	51	0.30	0.12-1.0
Stockholms län	2004	46	0.28	0.11-0.96
Norr- och Västerbotten	2004	52	0.22	0.07-0.92
Skåne	2006	34	0.25	0.11-0.92

### ***Skillnader i U-Cd hos äldre***

Efter logaritmering av U-Cd-halterna för att erhålla homogena varianser (test av homogena varianser,  $p=0.055$ ) ger ANOVA  $p=0.017$ ; och Bonferroni visar att U-Cd-halten i Västra Götaland är skild från U-Cd-halten i Norr- och Västerbotten (Figur 2).

Tabell 5. Kadmiumhalter i urin (U-Cd, µg/g krea) hos aldrig-rökare i åldersgruppen 20-29 år.

	År	Antal	U-Cd µg/g krea	
			median	range
Västra Götaland,	2003	58	0.14	0.03-0.68
Stockholms län	2004	58	0.11	0.02-0.59
Norr- och Västerbotten	2004	103	0.09	0.04-0.34
Skåne	2007	62	0.10	0.02-0.45

### ***Skillnader i U-Cd hos yngre***

Envägs-ANOVA på logaritmerade kadmiumhalter (och test av homogena varianser) visar statistiskt signifikant skillnad i U-Cd-halt hos yngre mellan länen ( $p < 0.001$ ). Bonferroni visade att U-Cd-halten i Västra Götaland är skild från U-Cd-halten i Norr- och Västerbotten och Skåne (Figur 3).

### ***Regionala skillnader***

Endast undersökningarna i Stockholms län och Norr- och Västerbottens län är utförda samma år (2004). Det var ingen skillnad i U-Cd i gruppen äldre (t-test;  $p = 0.20$ ; figur 2), eller i gruppen yngre (t-test;  $p = 0.1$ ; figur 3).

### **Protein Hc**

Protein Hc i urin (U-Hc) har analyserats i den äldre gruppen i tre av studierna (Tabell 6). Skillnaden i U-Hc mellan studierna var signifikant (ANOVA,  $p < 0.001$ ). Posthoc test visade att Västra Götaland och Stockholms län hade högre halter än Norr- och Västerbotten. Eftersom varianserna inte var homogena även efter logaritmering av U-Hc gjorde vi även icke-parametrisk statistik med samma resultat.

Tabell 6. Koncentrationer av protein Hc i urin (U-Hc, mg/g krea) hos samtliga rökare och aldrig-rökare i de olika studierna.

	År	Antal	U-Hc mg/g krea	
			median	range
Västra Götaland,	2003	104	3.1	<LOD-14
Stockholms län	2004	123	2.6	0.73-9.3
Norr- och Västerbotten	2004	126	1.3	0.33-8.3

Den univariata utvärderingen visade ett signifikant positivt samband mellan U-Cd och lnU-Hc i den äldre åldersgruppen (n=351), med undantag för gruppen samtliga aldrig-rökare (Tabell 7). Data från Västra Götaland innehåller ett antal analyser med protein Hc-resultat under detektionsgränsen (LOD=2.9 mg/l). Före logaritmeringen ersattes dessa med resultatet 0.5 för att undvika ”missing values”. U-Hc var också signifikant associerat med urin-kreatinin men inte med ålder. Rökstatus, indelat i 3 grupper (aldrig-rökare, f.d. rökare och rökare) påverkade inte heller U-Hc nivåerna medan en indelning av rökstatus i två grupper gav en signifikant skillnad i U-Hc.

Tabell 7. Samband mellan U-Cd och lnU-Hc i den äldre åldersgruppen (univariat ANOVA).

	r <sup>2</sup>	P	N
Samtliga kvinnor, lnU-Hc=0 ersatt med 0.5	0.025	0.003	351
Samtliga kvinnor, U-Hc=0 borttagna	0.034	0.001	315
Samtliga kvinnor utom Västra Götaland	0.044	0.001	248
Aldrig-rökare	0.023	0.064	147
Aldrig-rökare utom Västra Götaland	0.055	0.021	97

Om samtliga analyser för U-Hc utvärderades, vilket inkluderar data även från den yngre åldersgruppen i Norr- och Västerbotten, var sambandet ( $r^2=0.11$ ,  $p<0.001$ ).

I den multipla linjära regressionen var U-Cd fortfarande signifikant associerad med lnU-Hc efter kontroll av ålder (ålder ej signifikant i modellen) och rökstatus (3 grupper),  $r^2=0.03$  för samtliga äldre och  $r^2=0.07$  när Västra Götaland exkluderats. Om kreatininhalten i urin inkluderades i modellen ökade förklaringsgraden till  $r^2=0.18$  respektive  $r^2=0.21$ . Om län (3 grupper) inkluderades i modellen var urinkadmium inte längre signifikant associerat med lnU-Hc. Notera också att data på kroppsvikt (möjlig confounder) saknas.

## Indikator för miljömålsuppföljning

I uppdraget ingick även att utveckla en (hälso)indikator för uppföljning av miljömålet Giffri miljö, och delmålet om exponering av kadmium via föda och arbete. Den reviderade texten i Miljömålsrådets utvärdering av Sveriges miljömål 2008 lyder: *År 2015 ska exponeringen av kadmium till befolkningen via föda och arbete vara på en nivå där hela befolkningen skyddas, med särskild hänsyn tagen till känsliga grupper.* Kadmiumhalten i urin och risken för tidiga effekter på njurfunktionen i en riskgrupp kan användas för uppföljning av delmålet.

Vi föreslår att indikatorn baseras på andel kvinnor i åldersgrupperna 20-29 och 50-59 år 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 (Tabell 8 och 9). Dessa två nivåer är benchmarkdoser som beräknats för tidiga (subkliniska) tubulära effekter i njuren hos kvinnor i Lund (Tabell 1; Suwazono et al., 2006).

Tabell 8. Andel kvinnor (%) med kadmiumhalter i urin som överstiger 0,5 (BMDL 5%) och 0,8 µg Cd/g kreatinin (BMDL 10%) i respektive åldersgrupp hos aldrig-rökare respektive rökare.

	>0.5 µg Cd/g krea	>0.8 µg/g krea
Yngre aldrig-rökare	1.4% (4 av 281)	--
Yngre rökare	--	--
Äldre aldrig-rökare	12.6% (23 av 183)	2.7% (5 av 183)
Äldre rökare	33.5% (61/182)	18.3% (15/182)

Tabell 9. Andel kvinnor (%) med kadmiumhalter i urin som överstiger 0,5 (BMDL 5%) och 0,8 µg Cd/g kreatinin (BMDL 10%) i respektive åldersgrupp hos aldrig -rökare respektive rökare i de olika länen.

	Västra Götaland 2002/2003		Stockholm 2004		Norr- och Västerbotten 2004		Skåne 2006-07	
	>0.5	>0.8	>0.5	>0.8	>0.5	>0.8	>0.5	>0.8
Yngre aldrig-rökare	5.2% 3 av 58	--	1.7% 1 av 58	--	--	--	--	--
Yngre rökare	--	--	--	--	--	--	--	--
Äldre aldrig -rökare	16% 8 av 51	2.0% 1 av 51	6.5% 3 av 46	2% 1 av 46	12% 6 av 52	1.9% 1 av 52	18% 6 av 34	5.9% 2 av 34
Äldre rökare	38% 20 av 53	9.4% 5 av 53	42% 33 av 79	17% 13 av 79	26% 19 av 73	5.5% 4 av 73	29% 14 av 59	--

## Diskussion

Kadmiumhalterna i urin hos aldrig-rökare var signifikant högre i Västra Götaland än i Norr- och Västerbotten, både i gruppen äldre och yngre kvinnor, samt högre i Västra Götaland än i Skåne hos yngre kvinnor. Studierna i Västra Götaland utfördes år 2002-03 och i Norr- och Västerbotten år 2004. Det är inte möjligt att särskilja om skillnaderna beror på regionala skillnader eller på minskande halter över tid. De två undersökningar som utfördes samma år (Stockholm och Norr- och Västerbotten år 2004) visade inte några signifikanta regionala skillnader mellan länen, men den yngre gruppen var något äldre i genomsnitt i Norr- och Västerbotten än kvinnorna i Stockholms län (31 år mot 25 år).

Vi rekommenderar att standardiserade åldersgrupper används (20-29 år och 50-59 år) och att minst 100 kvinnor ingår i undersökningsgruppen. Andelen aldrig-rökare var mellan 37 och 68% (äldre: 37-49%; yngre: 59-68%). Det innebär att lite fler äldre (n=135) och lite färre yngre (n=85) kan rekryteras för att uppnå ca 50 aldrig-rökare. Med en gruppstorlek på 50 kvinnor kan en skillnad mellan grupper på 0.05 (0.03-0.08) µg Cd/g krea detekteras hos yngre kvinnor med en statistisk power på 80% (alfa=0.5). Hos äldre kan en motsvarande skillnad på 0.1 (0.09-0.13) µg Cd/g krea detekteras.

När de tre kommande studierna genomförts, i Västra Götaland 2007-08, Stockholms län 2008-09 och Norr- och Västerbotten 2009-10, blir det möjligt att studera eventuella skillnader över tid och regionalt. Efter att den andra mätomgången avslutats (fyra regioner) kan en ny utvärdering genomföras för att utvärdera om tidsintervallet mellan undersökningarna kan utökas utan att viktig information går förlorad, och om det är värdefullt att även fortsättningsvis mäta i fyra regioner.

Rökare har högre U-Cd än aldrig-rökare varför utvärderingen måste göras på aldrig-rökare. Olika rök kategorier har använts i de olika studierna vilket har medfört att vi fått konstruera en ny rökvariabel. Fortsättningsvis rekommenderar vi att standardiserade rök kategorier använts så att aldrig-rökare kan särskiljas från rökare (inkl. feströkare och sällan-rökare). Kategorin icke-rökare måste specificeras i aldrig-rökare respektive f.d. rökare.

Eftersom data för kroppsvikt, som kan vara en viktig konfounder mellan kadmium och protein Hc i urin, saknas är det svårt att dra slutsatser om sambanden mellan kadmium och tubulär återresorption. Vi rekommenderar att kroppsvikt och längd (BMI) efterfrågas i frågeformuläret fortsättningsvis.

Vi föreslår att indikatorn *kadmiumhalt i urin* utvärderas vid två nivåer, 5 respektive 10% överrisk, baserat på benchmarkmodellering av risk för tidiga effekter på njurfunktionen (minskad tubulär återresorption; Suwazono et al 2006).

WHO och FAO (JECFA) fastställde redan på 1970-talet högsta tolerabla veckointag (PTWI) av kadmium till 7 µg/kg kroppsvikt, vilket innebär ca 60–70 µg dagligen för en vuxen person. Senast 2005 fastställdes samma värde igen. Bedömningen baseras på att den kritiska koncentrationen i njurbarken är 200 mg/kg vilket motsvarar ca 10 µg kadmium/g kreatinin urin och att en nivå på 50 mg kadmium/kg njurbark (motsvarar 2.5 µg kadmium/g kreatinin) är en säker nivå. Som nämnts ovan finns dock starka indikationer på att påverkan på njure och ben sker vid betydligt lägre nivåer. Mycket talar för att tidig påverkan på både på njuren och skelettet kan uppstå vid nivåer mellan 0.5-2.6 µg kadmium/g kreatinin. För närvarande (2008) pågår en ny utvärdering av det tolerabla kadmiumintaget inom EUs livsmedelmyndighet EFSA. EU har sedan tidigare fastställda gränsvärden för kadmium i enskilda livsmedel.

Generellt ligger dessa värden över de värden som påträffas i livsmedel i Sverige. Den kliniska relevansen och därmed lämpligheten att använda tidiga tubulära effekter som den kritiska effekten har ifrågasatts. De nya fynd som också innefattar samband mellan kadmium och glomerulär påverkan samt benskörhet talar dock för att försiktighetsprincipen är viktig, speciellt i ljuset av att det tar lång tid att minska halterna både i åkermark och i människa. Kadmiumhalten i röda blodkroppar, uppmätt vid tre tillfällen 1990, 1994 och 1999 i Västerbotten visade en minskning endast hos rökare, vilket kan tolkas som att kadmiumexponeringen via tobak, men inte via födan, har minskat (Wennberg et al, 2006).

Eftersom kvinnor utgör riskgruppen med avseende på kadmiumrelaterade njurskador, på grund av förhöjd absorption till följd av lägre järndepåer, och kanske även negativa effekter på skelettet, så bör undersökningen även fortsättningsvis inbegripa kvinnor i två åldersgrupper. Det kan diskuteras om även män bör inkluderas i undersökningen eftersom det är oklart om män är känsligare för Cd-relaterade njureffekter än kvinnor vid samma exponeringsnivå (samma dos). I en undersökning av kadmiumhalter hos yngre kvinnor och män samt äldre män i Göteborg i Västra Götaland (Barregård och Sällsten, 2006) uppmättes betydligt lägre genomsnittlig kadmiumhalt hos äldre icke-rökande män (0.16 µg/g krea) jämfört med de äldre aldrig-rökande kvinnorna i den här studien (0.25-0.30 µg/g krea). Hos de yngre männen uppmättes liknande låga halter som hos de yngre kvinnorna (0.03 respektive 0.04 µg/g krea, inklusive rökare), och lägre jämfört med de yngre kvinnorna i den här studien (0.10-0.15 µg/g krea).

Generellt är det viktigt att inga förändringar av studieupplägg görs, som medför att jämförbarheten mellan studier går förlorad, för att skillnader över tid och mellan regioner ska kunna utvärderas. Av samma anledning är det viktigt att analysresultat av kadmium och protein Hc i urin är jämförbara. Det finns dock inget som talar mot att även inkludera män i gällande studieupplägg.

Baserat på denna utvärdering bör metodbeskrivningen för undersökningen ”Kadmium i urin hos yngre och medelsålders kvinnor” uppdateras.

## Referenser

Akesson A. Cadmium exposure and iron status [Doctoral thesis]. Stockholm: Karolinska Institutet; 2000

Akesson A, Lundh T, Vahter M, *et al.* Tubular and glomerular kidney effects in Swedish women with low environmental cadmium exposure. *Environ Health Perspect* 2005;113(11):1627-31.

Akesson A, Bjellerup P, Lundh T, *et al.* Cadmium-induced effects on bone in a population-based study of women. *Environ Health Perspect* 2006;114(6):830-4.

Alfven T, Elinder CG, Carlsson MD, *et al.* Low-level cadmium exposure and osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2000;15(8):1579-86.

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

Barregård L, Sällsten G. Kadmium och kvicksilver i urin hos yngre män och kvinnor samt medelålders män. Västra Götalandsregionens Miljömedicinska Centrum, Arbets- och miljömedicin, Sahlgrenska Universitetssjukhuset och Sahlgrenska Akademin, Göteborgs Universitet. Sakrapport till Naturvårdsverket. Göteborg 29 maj 2006.

Barregård L, Sällsten G, Nyström L, Lundh T. Kadmiumexponering och markörer för njurpåverkan hos medelålders kvinnor i Västsverige. Västra Götalandsregionens Miljömedicinska Centrum, Yrkes- och miljömedicin, Sahlgrenska Universitetssjukhuset och Sahlgrenska Akademin, Göteborgs Universitet. Rapport till Naturvårdsverket, 2003-11-17.

Berglund M, Gustavsson N, Hullberg A, Åkesson A. Kadmiumexponering i en riskgrupp. Halter av kadmium och en markör för njurskada hos yngre och medelålders kvinnor i Stockholms län. Institutet för miljömedicin, Karolinska Institutet, Stockholm. Rapport till Naturvårdsverket, Hälsorelaterad miljöövervakning, Kontrakt nr: 2150306, 2007-07-30.

Jin YH, Clark AB, Slebos RJ, *et al.* Cadmium is a mutagen that acts by inhibiting mismatch repair. *Nat Genet* 2003;34(3):326-9.

Johnson MD, Kenney N, Stoica A, *et al.* Cadmium mimics the in vivo effects of estrogen in the uterus and mammary gland. *Nat Med* 2003;9(8):1081-4.

McElroy JA, Shafer MM, Trentham-Dietz A, Hampton JM, Newcomb PA. Cadmium exposure and breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 2006;98(12):869-73.

Nawrot T, Plusquin M, Hogervorst J, *et al.* Environmental exposure to cadmium and risk of cancer: a prospective population-based study. *Lancet Oncol* 2006;7(2):119-26.

Olsson IM, Bensryd I, Lundh T, Ottosson H, Skerfving S, Oskarsson A. Cadmium in blood and urine--impact of sex, age, dietary intake, iron status, and former smoking--association of renal effects. *Environ Health Perspect* 2002;110(12):1185-90

Staessen JA, Roels HA, Emelianov D, *et al.* Environmental exposure to cadmium, forearm bone density, and risk of fractures: prospective population study. Public Health and Environmental Exposure to Cadmium (PheeCad) Study Group. *Lancet* 1999;353(9159):1140-4.

Suwazono Y, Sand S, Vahter M, *et al.* Benchmark dose for cadmium-induced renal effects in humans. *Environ Health Perspect* 2006;114(7):1072-6.

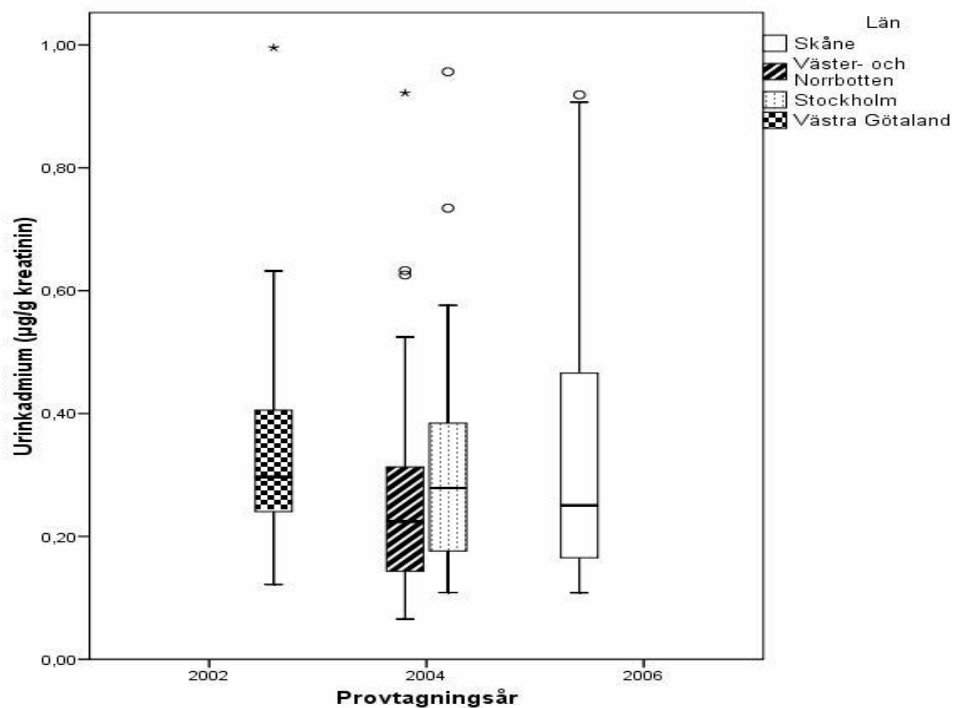
Sällsten G, Barregård L, Lundh T. Kadmiumexponering och markörer för njurpåverkan hos yngre kvinnor i Västsverige. Västra Götalandsregionens Miljömedicinska Centrum, Yrkes- och miljömedicin, Sahlgrenska Universitetssjukhuset och Sahlgrenska akademien, Göteborgs universitet. Rapport till Naturvårdsverket, programområdet för Hälsorelaterad miljöövervakning, 2003-12-17.

Wennberg M, Lundh T, Bergdahl I, Hallmans G, Jansson J-H, Stegmayr B, Custodio H, Skerfving S. Time trends in burdens of cadmium, lead, and mercury in the population of northern Sweden. *Env Res* 2006, 100: 330-338.

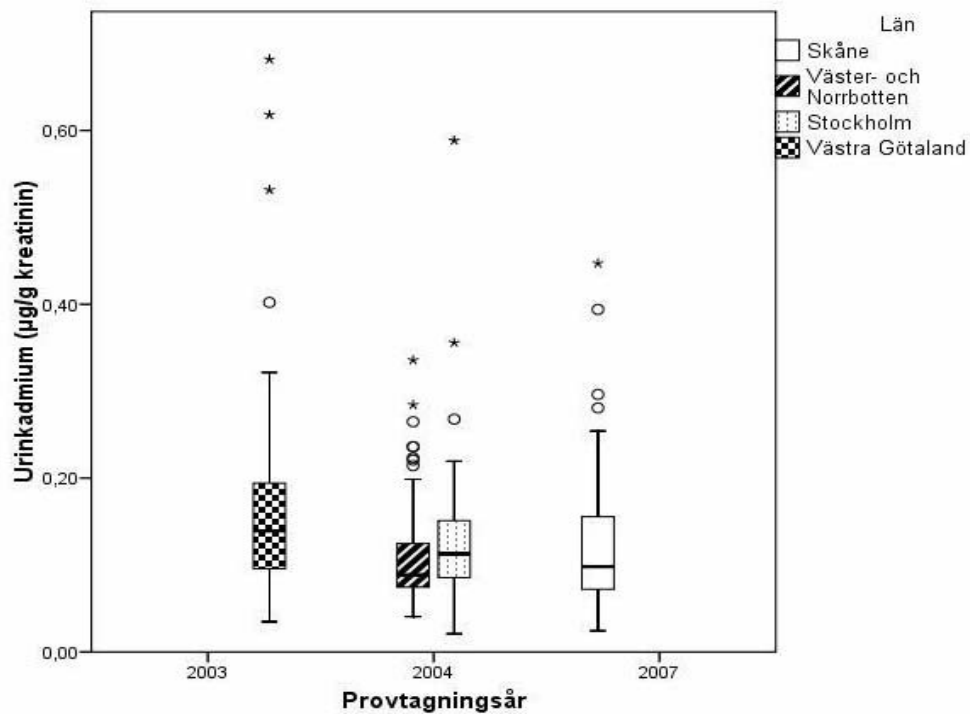
Wennberg M, Rentschler G, Lundh T, Löfmark L, Stegmayr B, Bergdahl I, Skerfving S. Kadmium, bly och kvicksilver i blod samt kadmium och bly i urin hos unga och medelålders

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.





Figur 2. Kadmiumhalter i urin hos aldrig-rökande kvinnor 50-59 år, stratifierat för län och provtagningsår.



Figur 3. Kadmiumhalter i urin hos aldrig-rökande kvinnor 20-29 år, stratifierat för län och provtagningsår.