

Urinhalter av organiska miljöföroreningar hos unga vuxna

– Resultat från födelsekohorten BAMSE

Rapport till Naturvårdsverket

2020-03-31

Anna Zettergren¹, Niklas Andersson¹, Marika Berglund¹, Christian H Lindh², Anna Bergström¹

¹ Institutet för Miljömedicin, Karolinska Institutet, 170 65 Solna

² Avdelningen för Arbets- och miljömedicin, Lunds Universitet, 221 85 Lund

Urinhalter av organiska miljöföroreningar hos unga vuxna - Resultat från födelsekohorten BAMSE

<p>Rapportförfattare Anna Zettergren, Karolinska Institutet Niklas Andersson, Karolinska Institutet Marika Berglund, Karolinska Institutet Christian Lindh, Lunds Universitet Anna Bergström, Karolinska Institutet</p>	<p>Utgivare Karolinska Institutet Postadress Solnavägen 1, 171 77 Solna Telefon 08-524 800 00</p>
<p>Rapporttitel och undertitel Urinhalter av organiska miljöföroreningar hos unga vuxna - Resultat från födelsekohorten BAMSE</p>	<p>Beställare Naturvårdsverket 106 48 Stockholm Finansiering Nationell miljöövervakning – biologiska mätdata, organiska ämnen FORMAS</p>
<p>Nyckelord för plats Stockholm</p>	
<p>Nyckelord för ämne Organiska miljöföroreningar, urin, unga vuxna, ftalater, DINCH, alkylfenoler, bisfenoler, PAH, flamskyddsmedel, bekämpningsmedel, nikotin, UV-filter</p>	
<p>Tidpunkt för insamling av underlagsdata 2016 – 2019</p>	
<p>Sammanfattning</p> <p>Allmänbefolkningen exponeras dagligen för en mängd miljöföroreningar via livsmedel, vardagsartiklar och i inomhusmiljöer. Dessa kan ha skadliga hälsoeffekter och det är därför viktigt att kontinuerligt utvärdera exponeringsnivåer av miljöföroreningar. Biomonitorering av befolkningen möjliggör en uppskattning av exponering via alla upptagsvägar och ger därför en samlad utvärdering av vilka mängder av miljöföroreningar vi utsätts för.</p> <p>I denna studie undersöktes biomarkörer i urin för ämnesgrupperna polyaromatiska kolväten (PAH), nikotin, organofosfatiska flamskyddsmedel, bekämpningsmedel, alkylfenoler, ftalater, DINCH och UV-filter hos 1000 unga vuxna (21 – 24 år) från födelsekohorten BAMSE.</p> <p>Vi fann att studiepopulationen hade en utbredd, men låg, exponering för samtliga ämnesgrupper. Detektionsfrekvenser över LOD låg mellan 12 – 100%. Högst nivåer, och mest utbredd exponering, uppmättes av kemikaliegruppen ftalater. Kvinnor hade generellt en högre exponering för miljöföroreningar än män, med undantag för ett fåtal ämnen.</p> <p>Urinnivåer av miljöföroreningar hos denna studiepopulation är jämförbara med resultat från liknande svenska populationer från de senaste åren. Jämfört med tidigare studier följer dessa resultat observerade trender, där urinnivåer av kemikalier som fasats ut de senaste åren sjunker, medan nivåer av nyintroducerade kemikalier ökar, vilket speglar de regleringar och introduktioner av ämnen som skett i Sverige och Europa.</p>	

Sammanfattning

Allmänbefolkningen exponeras dagligen för en mängd miljöföroreningar via livsmedel, vardagsartiklar och i inomhusmiljöer. Dessa kan ha skadliga hälsoeffekter och det är därför viktigt att kontinuerligt utvärdera exponeringsnivåer av miljöföroreningar. Biomonitorering av befolkningen möjliggör en uppskattning av exponering via alla upptagsvägar och ger därför en samlad utvärdering av vilka mängder av miljöföroreningar vi utsätts för.

I denna studie undersöktes biomarkörer i urin för ämnesgrupperna polyaromatiska kolväten (PAH), nikotin, organofosfatiska flamskyddsmedel, bekämpningsmedel, alkylfenoler, ftalater, DINCH och UV-filter hos 1000 unga vuxna (21 – 24 år) från födelsekohorten BAMSE.

Vi fann att studiepopulationen hade en utbredd, men låg, exponering för samtliga ämnesgrupper. Detektionsfrekvenser över LOD låg mellan 12 – 100%. Högst nivåer, och mest utbredd exponering, uppmättes av kemikaliegruppen ftalater. Kvinnor hade generellt en högre exponering för miljöföroreningar än män, med undantag för ett fåtal ämnen.

Urinnivåer av miljöföroreningar hos denna studiepopulation är jämförbara med resultat från liknande svenska populationer från de senaste åren. Jämfört med tidigare studier följer dessa resultat observerade trender, där urinnivåer av kemikalier som fasats ut de senaste åren sjunker, medan nivåer av nyintroducerade kemikalier ökar, vilket speglar de regleringar och introduktioner av ämnen som skett i Sverige och Europa.

Innehållsförteckning

Sammanfattning	2
Lista över förkortningar	4
Inledning	5
Polyaromatiska kolväten och Nikotin	6
Organofosfatiska flamskyddsmedel	6
Alkylfenoler	7
Bekämpningsmedel	7
Ftalater och DINCH	8
UV-filter	9
Syfte	9
Metod	9
Analysmetod	10
Statistisk analys	11
Resultat	11
Studiepopulation	11
Förekomst av biomarkörer i urin	12
Män och Kvinnor	12
Tobaksbruk	14
Jämförelse med 20 år tidigare	15
Diskussion	16
PAH och kotinin	16
Organofosfatiska flamskyddsmedel	17
Alkylfenoler	17
Bekämpningsmedel	18
Ftalater och DINCH	18
UV-filter	19
Jämförelse med 20 år tidigare	19
Slutsats	20
Tack	20
Referenser	20
Bilaga 1	29
Bilaga 2	30
Bilaga 3	31

Lista över förkortningar

1-HP	1-hydroxypyren
1-OH-PH	1-hydroxyfenantren
2-OH-flu	2-hydroxyfluoren
2-OH-PH	2-hydroxyfenantren
3-PBA	3-fenoxibensylsyra
3-OH-flu	3-hydroxyfluoren
3-OH-PH	3-hydroxyfenantren
4-OH-PH	4-hydroxyfenantren
BBOEP	Bis(2-butoxyetyl)fosfat
BBzP	Butylbensylftalat
BDCIPP	Bis(1,3-diklor-2-propyl)fosfat
BP-3	Bensofenon-3
BPA	Bisfenol A
BPF	Bisfenol F
BPS	Bisfenol S
DBP	Dibutylfosfat
DEHP	Di(etylhexyl)ftalat
DEP	Dietylftalat
DIBP	Diisobutylftalat
DINCH	Diisononyl cyklohexan-1,2-dikarboxylat
DINP	Diisononylftalat
DPHP	Dipropylheptylftalat
DPP	Difenylfosfat
HBM4EU	Human Biomonitoring for Europe
HÄMI	Hälsorelaterad Miljöövervakning
LC-MS/MS	Vätskekromatografi-tandemmasspektrometri
LOD	Level of detection (detektionsgräns)
MBzP	Monobensylftalat
MCINP	Mono-karboxy-iso-nonyl-ftalat
MCIOP	Mono-karboxy-iso-oktyl-ftalat
MECPP	Mono-etyl-karboxy-pentyl-ftalat
MEHHP	Mono-etyl-hydroxy-hexyl-ftalat
MEP	Monoetylftalat
MHINP	Mono-hydroxy-iso-nonyl-ftalat
MHPHP	Mono-hydroxy-propyl-heptyl-ftalat
MOINCH	Cyklohexan-1,2-dikarboxylat-mono-(oxo-isononyl) ester
TBOEP	Tris(2-butoxyetyl)fosfat
TBP	Tributylfosfat
TCP	Triklorpyridinol
TCS	Trikloran
TDCIPP	Tris(1,3-diklor-2-propyl)fosfat
TPP	Trifenylfosfat

Inledning

Allmänbefolkningen exponeras dagligen för en mängd organiska miljöföroreningar i utomhus- och inomhusmiljöer, via vardagsprodukter, kosmetika och livsmedel. En del av dessa är naturligt förekommande, men en ökande mängd är syntetiskt framställda och dessa sprids ofta i naturen. Många kemikalier som används till behandling eller produktion av olika material, såsom plast, är inte kemiskt bundna till materialen, och kan på så vis läcka ut till sin omgivning. Andra kemikaliegrupper, såsom bekämpningsmedel, sprids i naturen medvetet genom bruk. Flertalet av dessa miljöföroreningar har kopplats till negativa hälsoeffekter, både för människor och djurliv.

I bedömningen av hur hälsoskadliga kemikalier är har djurstudier traditionellt används i hög utsträckning. I många sådana studier har djur behövts exponeras för höga doser kemikalier för att skadliga effekter ska uppstå. Hos befolkningen är exponeringsnivåer tvärtom ofta låga (Laws, 2000; Mylchreest et al., 2002). Däremot exponeras vi i miljön för ett stort antal kemikalier samtidigt, vilket sällan utvärderas i djurstudier, där enstaka exponeringar generellt testas en i taget. Det talas även om en cocktail-effekt, där det spekuleras att vissa miljöföroreningar kan påverka och möjligen förstärka hälsoeffekterna av andra kemikalier när de förekommer tillsammans i kroppen. I djurstudier där flera kemikalier testats samtidigt har kumulativa effekter kunnat påvisas, bland annat rörande hormonstörande effekter (Howdeshell et al., 2007; Rider et al., 2009).

Utvärdering av kemikalier sker kontinuerligt och kan leda till utfasning och förbud av hälsofarliga ämnen. I många fall byts dessa ämnen ut mot kemikalier som har liknande struktur och egenskaper. Ofta är dessa kemikalier inte lika välstuderade och dokumenterade som deras föregångare, och misstanke finns att många ersättningskemikalier även har liknande toxiska egenskaper.

Det är viktigt att kontinuerligt utvärdera exponeringsnivåer av miljöföroreningar. Stickprov genomförs med jämna mellanrum inom många produktgrupper, men biologiska prov som visar på hur stor mängd miljöföroreningar som tas upp i kroppen analyseras inte lika ofta. Biomonitorering av befolkningen möjliggör en uppskattning av exponering via alla upptagsvägar och ger en samlad utvärdering av vilka mängder av miljöföroreningar vi utsätts för. Det är också viktigt för att utröna trender över tid, för riskbedömning och för att synliggöra åtgärder för minskad kemikalieexponering.

En tidsserie av organiska miljöföroreningar i serum och urin har utförts bland unga vuxna i Lund, med fem provinsamlingar mellan åren 2000 och 2017 (Norén et al., 2017b, 2017a, 2020). Proverna analyserades för exponeringsbiomarkörer för vanligt förekommande miljöföroreningar. Med stöd från Naturvårdsverket har biomarkörer i urin för flertalet av dessa ämnesgrupper nu analyserats hos ett urval av unga vuxna som medverkar i en födelsekohort från Stockholmsområdet (BAMSE). I denna studie undersöks exponeringsnivåer av ämnesgrupperna polyaromatiska kolväten, organofosfatiska

flamskyddsmedel, alkylfenoler, bekämpningsmedel, ftalater, DINCH och UV-filter. Nedan följer kortare beskrivningar av dessa ämnesgrupper.

Polyaromatiska kolväten och Nikotin

Polyaromatiska kolväten (PAH) är en grupp vanligt förekommande luftföroreningar. De bildas vid ofullständig förbränning av organiskt material, såsom kol och fossila bränslen. I Sverige är de största exponeringskällorna småskalig vedeldning, trafikavgaser och industriutsläpp (Boström et al., 2002; Hanberg et al., 2006). PAH kan färdas över långa sträckor och lagras i mark och vatten. Detta har bidragit till att människor exponerats via mat från grödor odlade i förorenad jord. Även grillad mat bidrar till exponering, då PAH bildas under grillningsprocessen (Livsmedelsverket, 2017). Förutom kost så sker den vanligaste exponeringen via inandning av vedeldsrök och avgaser.

Flera PAH är cancerframkallande, de flesta genom att orsaka skador på DNA (Boström et al., 2002; IARC, 2010). I Sverige har nivåer i mat minskat kraftigt över tid och dagens nivåer anses inte utgöra någon hälsofara (Livsmedelsverket, 2017). Nivåer i luft har även minskats något och bör hållas nere på grund av den ökade cancerrisken. Rökare exponeras för högre nivåer av PAH, vilket är bidragande till den ökade cancerrisken inom gruppen (Vu et al., 2015).

Kotinin är en metabolit av nikotin, som ofta används som biomarkör för brukare av cigaretter, snus och e-cigaretter (Benowitz et al., 2010; Göney et al., 2016).

Organofosfatiska flamskyddsmedel

Flamskyddsmedel är kemikalier som används för att skydda olika material från att fatta eld.

Organofosfatiska flamskyddsmedel är en grupp som ökat kraftigt i bruk efter att de hälsoskadliga och bioackumulerande bromerade flamskyddsmedlen som tidigare använts har fasats ut. Många av dessa ämnen används också som plastmjukgörare (Marklund et al., 2003). Ämnena kan hittas i möbler, byggmaterial, ytskikt på elektronikprodukter, plastförpackningar och andra diverse hushållsprodukter (Ospina et al., 2018). Organofosfatiska flamskyddsmedel är inte kemiskt bundna till sina material och läcker därför till omgivningen. Mätbara halter har detekterats i såväl luft, vatten och sediment (van der Veen & de Boer, 2012). Människor exponeras i inomhusmiljöer via luft och damm, men även via mat vars förpackningar innehåller flamskyddsmedlen (Fromme et al., 2014; Poma et al., 2017).

De organofosfatiska flamskyddsmedlen är inte lika väl studerade som sina bromerade föregångare, men flera misstänks vara hormonstörande. Detta baseras främst på resultat från experimentella studier och studier på zebrafiskar, där minskad fruktbarhet och utvecklingsneurotoxiska effekter observerats vid halter relevanta för miljöexponering (Kojima et al., 2013; Liu et al., 2013; Wang et al., 2015; Yu et al., 2017). Associationer mellan halter av flamskyddsmedlet trifenylofosfat (TPP) i damm

och nedsatt spermakonzentration har även observerats i en epidemiologisk studie (Meeker & Stapleton, 2010).

Alkylfenoler

Bisfenoler är en ämnesgrupp som används vid tillverkningen av olika plastmaterial, framför allt i polykarbonat och epoximaterial. De hittas även i kopieringspapper, tryckfärger och beläggningar inuti konservburkar. Den mest använda bisfenolen, bisfenol A (BPA), har uppmärksammats som misstänkt hormonstörande, på grund av likheter mellan dess kemiska struktur och kroppsegna hormon (Diamanti-Kandarakis et al., 2009). I epidemiologiska studier har associationer observerats mellan BPA-exponering och sämre spermakvalitet (Li et al., 2011), övervikt (Trasande et al., 2012; Wang et al., 2012), kardiovaskulära sjukdom och diabetes (Lang et al., 2008). BPA har fasats ut bland tryckfärger som tidigare hittades på kvitton, men även från nappflaskor och andra plastprodukter för barn. I många fall har BPA ersatts av bisfenol F (BPF) och bisfenol S (BPS). Dessa har dock liknande struktur som BPA och kan eventuellt då också framkalla liknande hälsoeffekter. Dessa substitut är mycket mindre studerade än BPA, men vissa djurstudier har påvisat hormonstörande effekter även hos substituten (Chen et al., 2016; Usman et al., 2019).

Triklosan (TCS) är ett antibakteriellt ämne som tidigare använts i hygienartiklar, såsom tandkräm och deodorant. Ämnet har fasats ut i Sverige på grund av dess toxicitet för vattenlevande organismer, då TCS når vattenmiljöer via avlopp, och kunde tidigare återfinnas i höga halter fisk och vattendrag (Tjust, 2014). TCS misstänks även vara hormonstörande, eftersom ämnet har en kemisk struktur som liknar kroppens eget sköldkörtelhormon (Crofton et al., 2007; Dhillon et al., 2015). Både experimentella och epidemiologiska studier har även påvisat effekter av TCS på immunförsvaret (Clayton et al., 2011; Udoji et al., 2010). TCS kan även potentiellt ackumuleras i fettvävnad, vilket bidrar till oro över dess hälsoskadlighet (Olaniyan et al., 2016). Inom EU begränsades användningen av TCS i kosmetiska produkter år 2014, därefter förbjöds det från att ingå i hygienartiklar år 2016 (European Commission, 2014, 2016).

Bekämpningsmedel

Inom gruppen bekämpningsmedel ingår kemikalier som används för att bekämpa angrepp av insekter, svamp och skadedjur, men även ogräs. Dessa kemikalier används i stor utsträckning inom produktion av odlade livsmedel. Där förekommer yrkesexponering, men även allmänbefolkningen exponeras för bekämpningsmedel via resthalter i mat (Livsmedelsverket, 2019). Det förekommer även att dessa ämnen sprids utanför sitt tänkta användningsområde och påverkar andra organismer i naturen. Eftersom syftet med dessa ämnen är att med olika biologiska mekanismer bekämpa organismer kan spridning i naturen leda till oönskade effekter.

I denna rapport har prover analyserats för insekticider, närmare klorpyrifos och gruppen pyretroider. Dessa ämnen påträffas ofta i biologiska prover från befolkningen, trots begränsad användning i Sverige. Pyretroiders struktur efterliknar naturligt förekommande pyretriner, som finns i *Chrysanthemum cineraraefolium* (Saillenfait et al., 2015). Ämnenas mekanism verkar på insekters och däggdjurs nervsystem och stör nervsignalering (Mohammadi et al., 2019). Effekterna är starkast på insekter, men påverkar också människor och kan leda till akuta symptom vid yrkesexponering, ofta som övergående domningar. I studier på människor har pyretroider observerats ge upphov till sämre spermakvalitet och obalans i könshormoner hos män (Han et al., 2008; Ji et al., 2011; Meeker et al., 2008, 2009), dock är detta omstritt med motsägande studieresultat (Yoshinaga et al., 2014). I denna studie analyserades prover för 3-fenoxibensylsyra (3-PBA), som är en gemensam metabolit till flera pyretroider.

Klorpyrifos är en organofosfat som även den verkar på nervsystemet hos skadedjur som insekter, men också däggdjur (del Pino et al., 2015; Herring et al., 2015). Exponering för klorpyrifos ger upphov till neurotoxiska effekter, både efter kortvarig och långvarig exponering, och nedsatt kognitiv förmåga hos barn som exponerats under graviditeten och barndomen har observerats (Bouchard et al., 2011; Engel et al., 2011; Ki et al., 2013; Rauh et al., 2011; van Wendel de Joode et al., 2016). Klorpyrifos är inte tillåtet i Sverige, men har varit det i livsmedelsproduktion i vissa EU-länder, vilket lett till exponering via importerad mat. EU-kommissionen har nu röstat för att inte förnya godkännandet av klorpyrifos för 2020 (Kemikalieinspektionen, 2019).

Ftalater och DINCH

Ftalater är en grupp plastmjukgörare som är mycket vanligt förekommande i framförallt PVC-material. De går att finna i inomhusmiljöer i bland annat golvmaterial, färg, möbler och i andra plastprodukter som hälsovårdsartiklar och matförpackningar, men även i viss kosmetika (Koniacki et al., 2011; Schettler et al., 2006). Ftalater är inte kemiskt bundna till sina material och läcker lätt ut till omgivningen. Människor exponeras främst via mat som varit i kontakt med ftalater i plastförpackningar och inandning av luft och damm från inomhusmiljöer. En del exponering sker också via hudkontakt med ftalatmaterial. Ftalatexponering har kopplats till flera hälsoutfall, såsom ADHD (Kim et al., 2009), autism (Larsson et al., 2009; Testa et al., 2012), lägre intelligens (Cho et al., 2010), övervikt och diabetes (Hatch et al., 2008; Stahlhut et al., 2007), allergi och astma (Bornehag & Nanberg, 2010; Shu et al., 2014). Mest uppmärksammat är att flera ftalater har visat sig vara hormonstörande, framförallt hos män, där effekter har observerats hos både vuxna och spädbarn (Bornehag et al., 2015; Herr et al., 2009; Jurewicz et al., 2013). Fem ftalater har sedan 2017 (DEHP, DBP, BBzP och DIBP) och 2018 (DCHP) antagits på EU:s prioriteringslista för utfasning på grund av dessa effekter (EC 2017, 2018). Dessa ftalater har ofta bytts ut mot nya varianter, vars hälsoeffekter

inte är lika välstuderade än. Det finns därför oro, liksom med bisfenoler, att de nya ftalaterna också kan vara hälsofarliga. Även alternativa plastmjukgörare har introducerats till följd av denna utfasning, bland annat DINCH. Dessa kemikalier har ökat kraftigt i produktion de senaste åren. Viss oro för ostuderade hälsoeffekter finns även för DINCH (Bui et al., 2016).

UV-filter

Benzofenon-3 (BP-3) är en fenol som förekommer i naturen hos många blommande växter. BP-3 används i solskyddsfaktorer på grund av dess egenskap att blockera både UVA och UVB strålning (Gonzalez et al., 2006). BP-3 förekommer främst i kosmetika och hygienprodukter, men används även i andra produkter såsom matförpackningar (Suzuki et al., 2005). Det utbredda användandet av BP-3 har lett till spridning till miljön, där mätbara halter har detekterats i sediment och vattendrag (Kim & Choi, 2014). BP-3s förekomst i solskyddsfaktor tros även vara en bidragande faktor till blekning av korallrev vid populära turistmål (Schneider & Lim, 2019).

I flera djurstudier har BP-3 påvisat hormonstörande effekter hos både hon- och handjur (French, 1992; Schlumpf et al., 2001; Watanabe et al., 2015). I epidemiologiska studier har hög exponering av BP-3 under graviditeten kopplats till påverkan på barnet som kortare graviditetslängd och ökad födelsevikt (Philippat et al., 2019, 2012; Tang et al., 2013; Wolff et al., 2008). Samtidigt finns studier vars resultat inte tyder på något samband med dessa eller andra utfall (Ghazipura et al., 2017). Vid tidpunkten för sammanställningen av denna rapport är BP-3 under utredning av ECHA för hormonstörande effekter (Bureau for Chemical Substances; Poland, 2014).

Syfte

I denna rapport redovisas resultat från analyser av miljöföroreningar i urin från 1000 individer från en kohort där deltagarna följts från födseln upp till vuxen ålder. Dessa data ingår i Naturvårdsverkets Hälsorelaterade miljöövervakningsprogram (HÄMI). Syftet med mätningarna är att beskriva exponeringsnivåer av vanligt förekommande miljöföroreningar hos en del av allmänbefolkningen utan yrkesexponering, samt att jämföra observerade nivåer med mätningar från 20 år tidigare inom samma population, samt med andra studiepopulationer. De uppmätta exponeringsnivåerna kommer även att användas som underlag för forskning om samband mellan miljökemikalieexponering och hälsa inom BAMSE-studien.

Metod

Studiepopulation, provsamling och urval

Studiepopulationen bestod av deltagare från BAMSE-studien (Barn Allergi Miljö Stockholm Epidemiologi), där över 4000 barn födda i Stockholmsområdet mellan åren 1994–1996 följts sen

födelsen (www.ki.se/bamse). Det övergripande syftet med BAMSE-studien är att undersöka hur miljö och livsstilsfaktorer påverkar hälsa, med fokus på vanliga folksjukdomar som allergi, lungsjukdomar och hjärt-kärlsjukdomar. Enkätdata har inhämtats när studiedeltagarna var 0, 1, 2, 4, 8, 12, 16 och 24 år gamla. Kliniska undersökningar har gjorts vid 4, 8, 16 och 24 års ålder med bland annat blodprovstagning och lungfunktionstester. I samband med undersökningen vid 4 års ålder lämnade ett urval av studiedeltagarna ett urinprov (n=933) som sparats i biobank (-80°C) för senare analyser. Ett urval av dessa prover (n=100) analyserades 2015 för förekomst av 25 metaboliter till olika miljöföroreningar, flera av vilka även analyserats i denna studie, i ett tidigare HÄMI-projekt (Larsson & Berglund, 2015).

Majoriteten av deltagarna är fortfarande aktiva i BAMSE-studien. Vid den senaste uppföljningen som avslutades 2019, den så kallade 24-årsuppföljningen, besvarade 75% av de ursprungliga deltagarna en webbenkät om livsstil och hälsa (n=3064) och 56% deltog i en klinisk undersökning (n=2270) där de bland annat lämnade ett urinprov. Urinproven samlades in mellan december 2016 och maj 2019 på BAMSE-mottagningen vid Södersjukhuset i Stockholm. Samtliga deltagare lämnade signerat samtycke innan provinsamling och studien är godkänd av Regionala etikprövningsnämnden i Stockholm.

Urinprov från 500 kvinnor och 500 män valdes ut för analys. Alla som lämnat urinprov vid både 4 och 24 års ålder valdes ut (n=546), liksom alla som rapporterat bruk av e-cigarett (ibland eller dagligen), snus (dagligen) eller cigaretter (dagligen) (totalt n=279). Därutöver gjordes ett slumpvis urval av individer som lämnat urin vid 24 årsuppföljningen (n=175).

Analysmetod

Analyser av urinprover genomfördes vid Avdelningen för Arbets- och miljömedicin vid Lunds universitet. Proverna förvarades i -80 °C fram tills analys 2019, som längst från december 2016.

För polylaromatiska kolväten analyserades metaboliter till pyren (1-HP), fenantren (1-OH-PH, 2-OH-PH, 3-OH-PH & 4-OH-PH) och fluoren (2-OH flu & 3-OH flu). Fluorenmetaboliterna analyserades tillsammans och uttrycks vidare som summan av båda metaboliterna (Σ 2- & 3-OH flu). Detsamma gäller fenantrenmetaboliterna 2-OH-PH och 3-OH-PH, som vidare uttrycks som summan av dessa (Σ 2- & 3-OH-PH). Anledningen till summering är att det är svårt att separera metaboliterna med analysmetoden. Av organofosfatiska flamskyddsmedel analyserades metaboliter till TPP (DPP), TBP (DBP), TBOEP (BBOEP) och TDCIPP (BDCIPP). Metaboliter till bekämpningsmedlen klorpyrifos (TCP) och gruppen pyretroider (3-PBA) analyserades. För alkylfenoler analyserades bisfenol A (BPA), bisfenol F (BPF), bisfenol S (BPS) och triklosan (TCS). Ftalater som analyserades var metaboliter till DEP (MEP), BBzP (MBzP), DEHP (MEHHP & MECPP), DINP (MHINP & MCIOP), DIDP (MCINP) och DPHP

(MHPHP & MCINP). En metabolit till den alternativa mjukgöraren DINCH (MOINCH) analyserades även, samt nikotinmetaboliten kotinin och UV-filtret bensofenon-3 (BP-3).

Samtliga ämnen analyserades enligt en modifierad metod beskriven i Gyllenhammar et al. (2017), Cequier et al. (2014), Bornehag et al. (2015) och Berge et al. (2019). Urinproven behandlades med β -glukuronidas, späddes därefter med buffert och analyserades i 96-hålsformat. Analys utfördes med vätskekromatografi-tandemmasspektrometri (LC-MS/MS) (QTRAP 5500; AB Sciex, Foster City, CA, USA) kopplad till en vätskekromatograf (UFLCRX, Shimadzu Corporation, Kyoto, Japan). Samtliga prover analyserades i slumpmässig ordning. Kalibreringsstandarder, kvalitetskontroller och blankprover, bestående av Milli-Q vatten, ingick i varje provbatch i 96 hålsformat. För de metaboliter som det fanns tillgängligt användes isotopmärkta internstandarder med ^3H eller ^{13}C .

Kvalitetskontroller bestod av urin spikat med biomarkörerna samt autentiskt urin från exponerade individer. Detektionsgränsen (LOD) för respektive markör bestämdes med hjälp av blankprov.

Samtliga analyserade biomarkörer listas i tabell 2 och respektive LOD listas i bilaga 1.

Laboratoriet vid Lunds universitet deltar och är godkända i HBM4EU QA/QC program för analyser av MBzP, MEHP, MEHHP, MEOHP, MECPP, MHINP, MOINP, MCIOP, BPA, BPs, BPF, 1-HP och 4-OH-PH. Laboratoriet deltar även i Erlangens program för interlaboratoriejämförelser av metaboliterna 1-HP, kotinin, TCP, 3-BPA, MBzP, MEHHP och MECPP.

Statistisk analys

Beskrivande statistik med medelvärde, median, min, max och standardavvikelse för respektive metabolit sammanställdes. Andel prov med nivåer under LOD beräknades i procent. Uppmätta kemikaliehalter justerades för urindensitet enligt Hauser et al. (2004). Statistiska jämförelser mellan män och kvinnor utfördes med icke-parametriskt Wilcoxon Rank Sum Test, då ingen av metaboliterna var normalfördelade. För dessa analyser användes samtliga uppmätta värden, även de under LOD. All statistik utfördes i Stata 16 (StataCorp LLC Texas USA).

Resultat

Studiepopulation

Jämfört med alla som besvarade enkäten och deltog vid den kliniska undersökningen vid 24-årsuppföljningen (n=2270) bestod studiepopulationen (n=1000) av en större andel rökare (28% vs. 20%), snusare (26% vs. 13%) och e-cigarettbrukare (8% vs. 4%). I övrigt skiljde sig inte studiepopulationen från kohorten, se bilaga 2.

Beskrivande statistik av studiepopulation kan ses i tabell 1. Studiedeltagarna var 21–24 år när urinproven samlades in. Män och kvinnor hade samma medelålder (22,6 år), liknande

socioekonomisk bakgrund, BMI och fördelning av säsong för provtagning. Fler kvinnor hade eftergymnasial utbildning, medan fler män var överviktiga eller hade fetma. Fler kvinnor rökte, medan män snusade och rökte e-cigarett i större utsträckning. En större andel män använde någon form av tobak (cigarett, snus eller e-cigarett), härfter kallat totalt tobaksbruk.

Tabell 1. Beskrivning av studiepopulationen.

	Män (n=500)	Kvinnor (n=500)
Medelålder (SD)	22,6 (0,5)	22,6 (0,5)
Säsong för provtagning		
April – September (%)	209 (42 %)	227 (45 %)
Oktober – Mars (%)	291 (58 %)	273 (55 %)
År för provtagning		
2016 (dec)	1 (0,2 %)	2 (0,4 %)
2017	302 (60 %)	287 (57 %)
2018	196 (39 %)	210 (42 %)
2019 (jan)	1 (0,2 %)	1 (0,2 %)
Föräldrars socioekonomiska status¹		
Arbetare (%)	83 (17 %)	89 (18 %)
Tjänstemän (%)	408 (83 %)	404 (82 %)
Högsta påbörjade utbildningsnivå		
Grundskola/ gymnasium (%)	339 (68 %)	297 (60 %)
Universitet/ högskola (%)	159 (32 %)	202 (40 %)
Rökare ² (%)	115 (23 %)	160 (32 %)
Snusare ² (%)	193 (39 %)	66 (13 %)
E-cigarettbrukare ² (%)	53 (11 %)	27 (5 %)
Tobaksbrukare, totalt ² (%)	278 (56 %)	223 (45 %)
Medelvikt i kg (SD)	79,1 (13,5)	65,3 (12,6)
Medellängd i m (SD)	1,82 (0,07)	1,68 (0,06)
Medel BMI i kg/m ² (SD)	23,7 (3,7)	23,1 (4,4)
Överviktig/fetma	137 (27 %)	113 (23 %)

¹. Definierat enligt Statistiska Centralbyrån baserat på utbildning och yrke (Statistics Sweden, 1982).

². Innefattar dagliga och sporadiska brukare.

Förekomst av biomarkörer i urin

Ingen av biomarkörerna var normalfördelade. Biomarkörerna uppmättes med en detektionsfrekvens över LOD mellan 11,7 – 100 %. De lägsta nivåerna uppmättes för 4-hydroxyfenantren och BBOEP, medan högst värden uppmättes för MEP och kotinin. Tabell 2 visar beskrivande statistik för icke-justerade urinnivåer av biomarkörerna.

Män och Kvinnor

Densitetsjusterade medianvärden och p-värden för män och kvinnor visas i tabell 3. Skillnader i urinhalter mellan män och kvinnor undersöktes med Wilcoxon Rank Sum Test och p-värden för dessa

analyser visas i tabell 3. Metaboliter vars procentandel över LOD var lägre än 50 % (4-OH-PH, BBOEP, DBP & TCS) exkluderades från analyserna.

Tabell 2. Presentation av icke-justerade nivåer (ng/ml) av biomarkörer från urinprov hos 1000 unga vuxna från Stockholm. Procentandel över detektionsvärdet (%<LOD), medelvärden, standardavvikelse (SD), minimum, median, 95e percentilen och maxvärden visas.

Substans	Biomarkör	%> LOD	Medel (SD)	Min	Median	95e percentil	Max
Fenantren	1-OH-PH	83	0,25 (0,38)	<LOD	0,14	0,84	3,85
	Σ2-& 3-OH-PH	85,3	0,29 (0,48)	<LOD	0,17	0,97	6,36
	4-OH-PH	11,7	<LOD (<LOD)	<LOD	<LOD	0,08	0,60
Pyren	1-HP	56,5	0,11 (0,26)	<LOD	0,06	0,35	4,30
Fluoren	Σ2-& 3-OH-flu	93	0,39 (0,67)	<LOD	0,21	1,22	11,3
Nikotin	Kotinin	76,2	1 202 (2162)	<LOD	7,55	5 864	13 752
TBOEP	BBOEP	24,3	0,05 (0,11)	<LOD	<LOD	0,16	2,07
TDCIPP	BDCIPP	90,2	0,39 (0,91)	<LOD	0,18	1,25	19,0
TBP	DBP	49,3	0,10 (0,43)	<LOD	<LOD	0,24	9,57
TPP	DPP	99,9	1,31 (1,52)	<LOD	0,85	3,91	14,6
	BP-3	95,9	16,7 (59,3)	<LOD	2,16	58,2	530
	BPA	97,2	1,49 (2,97)	<LOD	0,78	4,68	54,8
	BPF	81,9	0,95 (4,11)	<LOD	0,10	3,27	55,3
	BPS	78,9	0,42 (3,19)	<LOD	0,10	1,21	94,8
	TCS	46,4	1,85 (16,4)	<LOD	<LOD	1,72	325
Klorpyrifos	TCP	99,9	1,25 (1,44)	<LOD	0,84	3,90	13,5
Pyretroider	3-PBA	78,6	0,35 (1,11)	<LOD	0,17	1,05	31,3
DEP	MEP	100	133 (838)	0,88	32,0	427	24 126
BBzP	MBzP	99,5	6,22 (13,9)	<LOD	2,44	25,9	161
DEHP	MEHHP	100	5,77 (8,08)	0,10	3,66	16,6	172
	MECPP	100	6,09 (10,2)	0,12	3,59	19,2	158
DINP	MHINP	100	27,6 (169)	0,07	2,71	70,7	2 999
	MCIOP	100	32,7 (162)	0,18	4,68	110	2 572
DIDP/DPHP	MCINP	88,8	0,63 (1,60)	<LOD	0,33	1,70	26,2
DPHP	MHPHP	98,8	2,37 (8,42)	<LOD	0,86	6,89	172
DINCH	MOINCH	93,9	6,98 (56,2)	<LOD	0,77	17,1	1 251

Mediannivåer av Σ2-& 3-OH-PH, BPS och MBzP skilde sig inte åt mellan könen. Män hade signifikant höger nivåer av kotinin, medan kvinnor hade statistiskt signifikant högre nivåer av övriga ämnen.

För att undersöka hur män och kvinnors olika tobaksbruk påverkar skillnaden i medianvärden mellan könen gjordes även motsvarande jämförelse bland de 499 individer som inte använde tobak (bilaga 3). Denna jämförelse visar på en något mindre skillnad mellan könen. Bland icke-tobaksbrukare hade

kvinnor högre mediannivåer kotinin än män, samt hade högre urinhalter av DPP, BP-3, BPA, BPF, TCP, MEP, MEHHP, MECPP, MHINP, MCIOP och MOINCH. För övriga ämnen sågs ingen skillnad mellan könen.

Tabell 3. Medianvärden av densitetsjusterade urinhalter (ng/ml) av miljöföreningar hos hela studiepopulationen och uppdelat på kön. P-värde för Wilcoxon rank sum test. Statistisk signifikanta värden ($p < 0,05$) är markerade i fetstil.

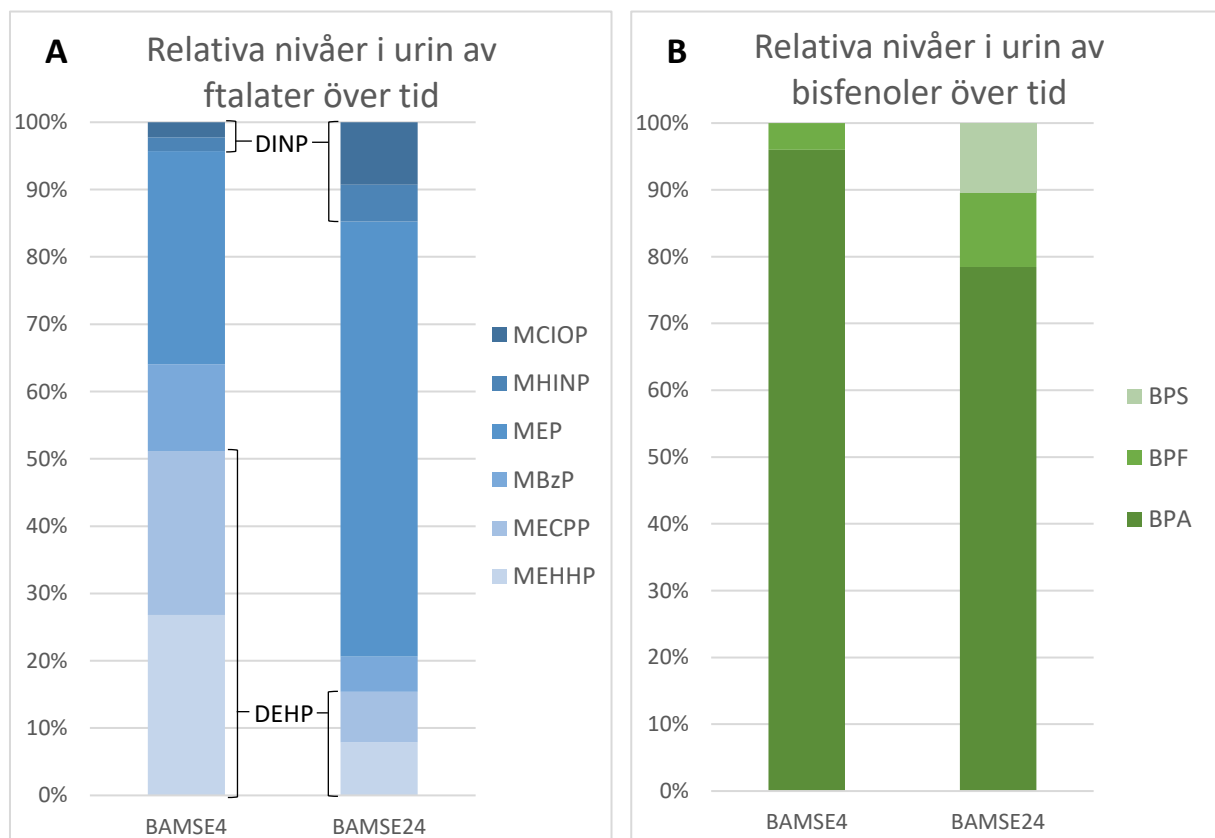
Biomarkör	Median n=1000	Median, Män n=500	Median, Kvinnor n=500	p-värde
1-OH-PH	0,15	0,14	0,17	0,001
∑2- & 3-OH-PH	0,17	0,17	0,18	0,818
1-HP	0,06	0,06	0,07	0,008
∑2- & 3-OH-flu	0,21	0,20	0,23	<0,001
Kotinin	7,54	78,2	4,30	<0,001
BDCIPP	0,20	0,19	0,20	0,022
DPP	0,92	0,87	0,98	0,003
BP-3	2,46	1,65	4,48	<0,001
BPA	0,84	0,78	0,91	0,002
BPF	0,12	0,09	0,14	0,031
BPS	0,11	0,11	0,12	0,379
TCP	0,88	0,77	0,98	<0,001
3-PBA	0,19	0,17	0,21	<0,001
MEP	32,6	27,9	38,7	<0,001
MBzP	2,62	2,62	2,61	0,814
MEHHP	3,97	3,67	4,32	<0,001
MECPP	3,81	3,38	4,15	<0,001
MHINP	2,76	2,58	3,00	0,004
MCIOP	4,68	4,01	5,29	<0,001
MCINP	0,36	0,33	0,39	<0,001
MHPHP	0,91	0,84	0,94	0,010
MOINCH	0,86	0,72	0,98	0,001

Tobaksbruk

Kotininivåer hos tobaksbrukare skiljde sig beroende på typ av bruk. Icke-brukare av tobak hade lägst densitetsjusterade mediannivåer (1,56 ng/ml), följt i stigande ordning av e-cigarettbrukare (849 ng/ml), cigarettbrukare (1 424 ng/ml) och snusare (2 861 ng/ml).

Jämförelse med 20 år tidigare

Mediannivåer av metaboliter i ämnesgrupperna ftalater och bisfenoler jämfördes kvalitativt mellan denna studiepopulation och de 100 BAMSE-deltagare vars urinprover från 4-årsuppföljningen analyserats. Procentandelar av ftalatmetaboliter sett till den totala ftalatexponeringen, av ftalater som undersöktes i båda uppföljningarna, presenteras i figur 1A. Relativa nivåer av MBzP, MEHHP och MECPP var lägre i den vuxna populationen (MBzP: 5%, MEHHP: 8%, MECPP: 8%) än hos 4-åringarna (MBzP: 13%, MEHHP: 27%, MECPP: 24%), medan nivåer av MEP, MHINP och MCIOP var högre hos de unga vuxna (MEP: 65%, MHINP: 5%, MCIOP: 9%) än hos 4-åringarna (MEP: 32%, MHINP: 2%, MCIOP: 2%). Procentandelar av bisfenoler presenteras i figur 1B. Relativa nivåer av BPA var lägre hos de vuxna (78%) än 4-åringarna i BAMSE (96%). Däremot var nivåer av BPF och BPS högre hos de unga vuxna (BPF: 11%, BPS: 10%) än hos 4-åringarna (BPF: 4%, BPS: 0%).



Figur 1. Procentandelar av densitetsjusterade mediankoncentrationer av biomarkörer av ämnesgrupper i urin hos $n=100$ deltagare vid BAMSE studiens 4-årsuppföljning (BAMSE4) och $n=1000$ deltagare vid BAMSE studiens 24-årsuppföljning (BAMSE24). Proven från BAMSE4 samlades in mellan 1998–2000. Proven från BAMSE24 samlades in 2016–2019.

A: Procentandelar av ftalatmetaboliter i urin vid BAMSE4 och BAMSE24. Metaboliter till gemensamma substanser (DEHP och DINP) är markerade i klamrar.

B: Procentandelar av bisfenoler i urin vid BAMSE4 och BAMSE24.

Diskussion

I denna studie analyserades biomarkörer från vanligt förekommande miljöföroreningar i urinprover från 1000 unga vuxna ur allmänbefolkningen utan känd yrkesexponering. Ämnesgrupperna som undersöktes var PAH, organofosfatiska flamskyddsmedel, alkylfenoler, bekämpningsmedel, ftalater, DINCH och UV-filter. Samtliga markörer kunde mätas och de flesta detekterades i majoriteten av proverna. Eftersom de analyserade ämnena har relativt korta halveringstider och lämnar kroppen inom timmar eller dygn, visar dessa resultat inte långvarig exponering, utan den senaste dygnets nivåer. Att majoriteten av ämnena ändå förekommer i detekterbara halter tyder på att studiepopulationen exponeras kontinuerligt.

Ftalater var den ämnesgrupp som förekom i högst halter och kunde uppmätas över LOD i 89–100 % av alla prover. Även kotininnivåer var höga i denna grupp, vilket speglar studiepopulationens överrepresentation av tobaksbrukare. Generellt hade kvinnor högre exponeringsnivåer av miljöföroreningar än män. Liknande skillnader mellan män och kvinnor har tidigare observerats hos unga vuxna i Lund (Jönsson et al., 2014).

Provinsamlingsperioden för denna studie (2016-2019) överlappande delvis med insamling av urinprover inför den femte undersökningen av miljökemikalieexponering hos unga vuxna i Lund (2017) (Norén et al., 2019) och Riksmaten ungdom (2016-2017) (Livsmedelsverket, 2020). I båda studierna undersöktes majoriteten av ämnena från denna studie hos gymnasister, men i Riksmaten ungdom också hos yngre barn. Urinhalter av miljöföroreningar i denna studie var jämförbara med nivåer från båda de andra studierna, med undantag för nikotin, där nivåerna var högre för denna studiepopulation än hos de unga vuxna i Lund. Däremot är låga nivåerna för kotinin på liknande nivå hos unga vuxna i Lund och de ur studiepopulationen utan tobaksbruk. Urinnivåer av kotinin undersöktes inte i Riksmaten ungdom.

PAH och kotinin

Samtliga PAH uppmättes i låga nivåer i denna population, varav exponering för fluoren var mest utbredd. Andelen prover över LOD för 4-OH-PH var låg (11,7 %), därför analyserades denna metabolit inte vidare. Även för 1-HP var andelen prover över LOD relativt låg (56,5 %), resultaten för denna metabolit bör därför tolkas med försiktighet. Hos kvinnor uppmättes högre nivåer av 1-OH-PH, 1-HP och Σ 2- & 3-OH-flu bland hela populationen, men däremot var nivåerna inte olika mellan könen bland icke-brukare av tobak. Sambandet kan vara en följd den högre andelen rökare bland kvinnor, vilket överensstämmer med tidigare kunskap om PAH och cigarettrökning (Boström et al., 2002). Jämfört med tidigare rapportering från Lunds skiljer sig nivåer av PAH i urin i denna studie inte märkvärt hos unga vuxna från tidigare år (Norén et al., 2017b, 2019). Inga tydliga tidstrender kunde observeras för

PAH i tidserien från Lund mellan 2000 och 2013 (Norén et al., 2017b). Detta kan delvis förklaras av att PAH inte produceras och regleras på samma sätt som flera av de andra uppmätta kemikaliegrupperna, utan bildas under olika förbränningsprocesser.

Kotinin uppmättes i högre halter hos män i hela populationen. Det kan sannolikt förklaras av olika tobaksbruk hos män och kvinnor, där männen snusade i högre utsträckning. I vår population var halten av kotinin i urin högre för snusare än för rökare och de som använde e-cigarett. Liknande skillnad mellan snusare och rökare har även visats i andra studier (Naufal et al., 2011; Thacher et al., 2018). Bland icke-brukare av tobak var nivåerna däremot högre hos kvinnor, vilket kan tyda på en större underrapportering av nikotinbruk eller högre andrahands-exponering bland kvinnorna.

Organofosfatiska flamskyddsmedel

Av de organofosfatiska flamskyddsmedlen hade både BBOEP och DBP låg procentandel över LOD (24,3 % och 49,3 %, respektive), och analyserades därför inte vidare. Exponering för TDCIPP och TPP var däremot utbredd i denna population, dock i låga nivåer. Detta stämmer överens med tidigare studier av flamskyddsexponering (Cooper et al., 2011; Dodson et al., 2014; Jayatilaka et al., 2019). Kvinnor hade något högre nivåer av både BDCIPP och DPP. Enligt rapportering från Lund gick medianvärden av DPP och DBP ned hos unga vuxna mellan åren 2000–2017 (Norén et al., 2017a), och resultat från denna studie tyder på att värdena fortsätter att gå ned. Detta speglar den minskande importerade volymer av dessa kemikalier till Sverige (Kemikalieinspektionen, 2020).

Även i tidigare studier från Lund har BBOEP inte kunnat kvantifieras. I populationer utanför Sverige observeras BBOEP också i låga eller ej kvantifierbara nivåer i urin, trots höga nivåer av TBOEP i studiedeltagares omgivning (Dodson et al., 2014). Nivåer av BDCIPP följer ingen tydlig trend över tid hos unga vuxna från Lund och är fortsatt låga i denna population. TDCIPP har inte importerats till Sverige under mätperioderna från Lund eller denna studie, så exponering sker troligen via utländska varor som behandlats innan de importerats.

Alkylfenoler

Urinhalter av TCS kunde inte kvantifieras i majoriteten av proverna, men ett medelvärde på 1,85 ng/ml kunde mätas. Denna nivå är lägre än medelnivåer från studier från Lund mellan åren 2000–2013, där TCS halter sjönk kraftigt över tid (Norén et al., 2017b). Däremot är detta medelvärde något högre än mätningar från Lund 2017 (Norén et al., 2019). Även i en studie av kvinnor i Uppsala observerades en signifikant nedåtgående trend av exponering av triklosan mellan åren 2009–2014 (Gyllenhammar et al., 2017). Dessa speglar utfasningen av triklosan i Sverige sedan början av 2000-talet (Tjust, 2014). Däremot observeras inte denna tydliga trend i populationer utanför Sverige. I en

trendanalys hos en population från USA mellan åren 2003-2012 observerades inga tydliga trender över tid för TCS i urinprover (Han et al., 2016).

Exponering för bisfenolerna BPA, BPF och BPS var utbredd i studiepopulationen. BPA och BPF uppmättes i högre nivåer hos kvinnor, medan nivåerna av BPS inte skiljde sig mellan könen. Rapportering av unga vuxnas exponering från Lund tyder på en nedåtgående trend av BPA-exponering över tid, i takt med utfasningen av BPA i nytillverkade produkter (Norén et al., 2019). Även i denna studie har urinhalterna minskat från den senaste studien från Lund, från 2017. Däremot syns ingen tydlig trend gällande ersättningsbisfenolerna. BPF uppmättes i denna population i lägre nivåer än tidigare mätningar från Lund. BPS, som inte kunnat kvantifieras i någon av mätningarna mellan 2000–2013, låg på samma mediannivå i Lund 2017 som i denna studie. Bland förstföderskor i Uppsala observerades däremot en signifikant stigande trend av BPF i urin mellan 2009–2014, men inte heller där någon trend för BPS. Däremot minskade BPA-exponeringen hos kvinnor i Uppsala över tid på samma sätt som mätningarna från Lund (Gyllenhammar et al., 2017).

Bekämpningsmedel

Både TCP och 3-PBA detekterades i de flesta prov, men i låga nivåer, hos studiepopulationen. Båda biomarkörerna uppmättes i högre nivåer hos kvinnor. Högre nivåer av bekämpningsmedel hos kvinnor har tidigare observerats och har diskuterats bero på ett högre intag av frukt och grönsaker hos kvinnor (Livsmedelsverket, 2012).

I trendanalyser från Lund av unga vuxnas exponering för bekämpningsmedel observerades svagt ökande trender för både TCP och 3-PBA mellan åren 2000-2017 (Norén et al., 2020). Mediannivåerna av båda biomarkörerna i denna studiepopulation följde däremot inte de ökande trenderna, utan var lägre än senare års mätningar från Lund. Exponering för klorpyrifos var utbredd även i de tidigare studierna, trots förbud inom Sverige och delar av EU. Exponering kan ha skett via importerade livsmedel. Analyser vid Livsmedelsverket från 2017 visade att klorpyrifos förekom i halter över gränsvärdet i en del importerad frukt och grönsaker (Livsmedelsverket, 2019).

Ftalater och DINCH

Ftalater uppmättes i höga frekvenser över LOD och var den ämnesgrupp som hade högst exponering i studiepopulationen, vilket speglar ftalaters frekventa förekomst i vardagsartiklar och inomhusmiljöer. Samtliga ftalater utom MBzP uppmättes i högre nivåer hos kvinnor, och även MOINCH. Däremot fanns inget samband mellan kön och nivåer av MCINP och MHPHP bland icke-brukare av tobak. Tidigare rapportering från Lund visar på signifikant sjunkande exponering för samtliga studerade ftalater mellan 2000 och 2013, utom för DIDP och DPHP. Resultat från denna studie följer dessa trender med lägre medianvärden för samtliga ftalater än de rapporterade från

Lund 2013. Resultaten stämmer överens med generella trender som rapporterats, förutom vad gäller metaboliter av DINP, som funnits i ökande mängder över tid i urin hos andra populationer (Jensen et al., 2012; Zota et al., 2014). Hos kvinnor i Uppsala mellan 2009 och 2014 observerades ingen tydlig trend för DiNP-exponering (Gyllenhammar et al., 2017). Typer och mängder av ftalater har skiftat på marknaden de senaste decennierna och detta reflekteras i observerade exponeringstrender över tid. I juli 2020 träder ett förbud mot DEHP, BBzP, DBP och DIBP i nyproducerade produkter i kraft inom EU. Detta kan komma att påverka exponeringsnivåerna hos befolkningen i framtiden (European Commission, 2018b).

För den alternativa mjukgöraren DINCH ser exponeringsnivåer ut att följa en ökande trend för import och bruk som observerats hos unga vuxna i Lund (Norén et al., 2019). Kasper-Sonnenerg et al. (2019) har tidigare observerat att nivåer av DINCH-markörer i urin ökar parallellt med användningen av kemikalien i produkter i en tysk population, men att exponeringsnivåer fortfarande är låga.

UV-filter

BP-3 detekterades över LOD i 96 % av proven med signifikant högre halter hos kvinnor. Jämfört med resultat från Riksmaten ungdom 2016-2017 ligger medianvärdena något högre i denna studie, vilket möjligen kan bero på ålderskillnaden mellan studiepopulationerna, då medelåldern i Riksmaten var 14,7 år (Livsmedelsverket, 2020). I resultaten från Riksmaten ungdom kunde en ökande trend av BP-3 i urin med ålder observeras. Medianvärdena för kvinnor i denna population ligger i samma storleksgrad som värden från tidigare studier av franska gravida kvinnor 2003–2006 (Philippat et al., 2019) och en grupp gravida kvinnor från USA, mellan 1998-2002 (Wolff et al., 2008). Däremot ligger medianvärdena för både män och kvinnor i denna population över de från studier i Kina av män i fertil ålder och gravida kvinnor (Chen et al., 2013; Tang et al., 2013). I en trendanalys av BP-3 exponering hos en population i USA observerades inga tydliga trender för urinnivåer över mätperioden mellan 2003–2012, däremot verkade nivåerna stiga från 2006 och framåt. Likt våra resultat så var halterna högre hos kvinnor än män (Han et al., 2016).

Jämförelse med 20 år tidigare

Urinanalyser från 100 deltagare i BAMSE från 4-årsuppföljningen, som utfördes 1998-2000, har tidigare rapporterats av Larsson och kollegor (2017). Där jämfördes urinhalter av ftalater och bisfenoler med en grupp 4-åringar (n=113) från 2015. I den senare gruppen observerades lägre nivåer av MEP, MBzP, DEHP-metaboliter och BPA jämfört med 4-åringarna från BAMSE. Samtidigt var nivåer av BPF, BPS och metaboliter till DINP högre. Vid jämförelser av procentuella andelar av ftalatmetaboliter av den totala exponeringen mellan 4- och 24-årsuppföljningen kunde liknande trender observeras. Relativa nivåer av metaboliter till de urfasade DEHP och BBzP var betydligt lägre

20 år senare. Istället var relativa halter av MEP och DINP-metaboliter högre hos de unga vuxna. Även nivåer av BPA var relativt lägre samtidigt som de nyare bisfenolerna BPS och BPF ökat. Dessa trender följer skillnader i produktion och de regleringar som trätt i kraft de senaste 20 åren mellan provtillfällena. Ökning av MEP kan bero på olika bruk av kosmetika och hygienprodukter mellan barn och vuxna, då DEP är vanligt förekommande i sådana produkter (Larsson et al., 2014). Det går däremot inte att säkerställa att skillnader i relativa nivåer inte beror på ålderskillnaden mellan provtillfällena.

Slutsats

Resultaten från denna studie visar på en generellt låg men utbredd exponering för samtliga undersökta kemikaliegrupper. Resultaten följer överlag tidigare observerade trender, där nivåer av metaboliter till utfasade ämnen sjunker samtidigt som nivåer av ersättningskemikalier ökar. Män och kvinnor i denna studiepopulation exponeras i olika utsträckning för miljöföroreningar, vilket skulle kunna förklaras av olika beteenden eller exponeringsmönster, till exempel olika tobaksbruk och användning av kosmetika. Flera av dessa ämnen har påvisade eller misstänkta hälsoeffekter, framförallt hormonstörande effekter. Det är därför viktigt att följa exponering i befolkningen genom biomonitorering, för att säkerställa att exponeringsnivåer fortsätter ligga lågt samt för att kunna utvärdera effekter av regleringar och introduktion av nya ämnen.

Tack

Tack till alla deltagare och föräldrar i BAMSE-projektet. Tack till alla som arbetat med BAMSE sedan studiens start. Särskilt tack till Marie Carp, Alexandra Ek, Barbara Ekman, Sandra Ekström, Ulrika Hellberg, André Lauber, Eva Peterson och Carina Wallén för utmärkt arbete med 24-årsuppföljningen av BAMSE. Vi tackar Åsa Amilon, Margareta Maxe och Anna Rönholm för utmärkt arbete vid provhantering och analys av exponeringsbiomarkörer.

Tack till Naturvårdsverket och FORMAS för finansiering av denna studie, samt till BAMSE-projektets många finansiärer genom åren, såsom Region Stockholm, Hjärt-Lungfonden, Astma- och Allergiförbundet, Vetenskapsrådet och FORTE.

Referenser

- Benowitz, N. L., Hukkanen, J., & Iii, P. J. (2010). Nicotine Chemistry metabolism and kinetics. *Handb Exp Pharmacol*, 192, 29–60. <https://doi.org/10.1007/978-3-540-69248-5>
- Berge, T. L. L., Lygre, G. B., Lie, S. A., Lindh, C. H., & Björkman, L. (2019). Bisphenol A in human saliva and urine before and after treatment with dental polymer-based restorative materials. *European Journal of Oral Sciences*, 127(5), 435–444. <https://doi.org/10.1111/eos.12647>

- Bornehag, C. G., Carlstedt, F., Jönsson, B. A., Lindh, C. H., Jensen, T. K., Bodin, A., ... Swan, S. H. (2015). Prenatal phthalate exposures and anogenital distance in Swedish boys. *Environmental Health Perspectives*, *123*(1), 101–107. <https://doi.org/10.1289/ehp.1408163>
- Bornehag, C. G., & Nanberg, E. (2010). Phthalate exposure and asthma in children. *International Journal of Andrology*, *33*(2), 333–345. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2605.2009.01023.x>
- Boström, C. E., Gerde, P., Hanberg, A., Jernström, B., Johansson, C., Kyrklund, T., ... Westerholm, R. (2002). Cancer risk assessment, indicators, and guidelines for polycyclic aromatic hydrocarbons in the ambient air. *Environmental Health Perspectives*, *110*(SUPPL. 3), 451–488. <https://doi.org/10.1289/ehp.110-1241197>
- Bouchard, M. F., Chevrier, J., Harley, K. G., Kogut, K., Vedar, M., Calderon, N., ... Eskenazi, B. (2011). Prenatal exposure to organophosphate pesticides and IQ in 7-year-old children. *Environmental Health Perspectives*, *119*(8), 1189–1195. <https://doi.org/10.1289/ehp.1003185>
- Bui, T. T., Giovanoulis, G., Cousins, A. P., Magnér, J., Cousins, I. T., & de Wit, C. A. (2016). Human exposure, hazard and risk of alternative plasticizers to phthalate esters. *Science of The Total Environment*, *541*, 451–467. <https://doi.org/10.1016/J.SCITOTENV.2015.09.036>
- Bureau for Chemical Substances; Poland. (2014). *Justification for the selection of a candidate CoRAP substance*. 1–7. Retrieved from <https://echa.europa.eu/documents/10162/2463d88e-7333-46a1-8d26-7e9c01c663f3>
- Cequier, E., Marcé, R. M., Becher, G., & Thomsen, C. (2014). A high-throughput method for determination of metabolites of organophosphate flame retardants in urine by ultra performance liquid chromatography-high resolution mass spectrometry. *Analytica Chimica Acta*, *845*, 98–104. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2014.06.026>
- Chen, M., Tang, R., Fu, G., Xu, B., Zhu, P., Qiao, S., ... Wang, X. (2013). Association of exposure to phenols and idiopathic male infertility. *Journal of Hazardous Materials*, *250–251*, 115–121. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2013.01.061>
- Chen, Y., Shu, L., Qiu, Z., Lee, D. Y., Settle, S. J., Que Hee, S., ... Allard, P. (2016). Exposure to the BPA-Substitute Bisphenol S Causes Unique Alterations of Germline Function. *PLoS Genetics*, *12*(7), 1–22. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1006223>
- Cho, S. C., Bhang, S. Y., Hong, Y. C., Shin, M. S., Kim, B. N., Kim, J. W., ... Kim, H. W. (2010). Relationship between environmental phthalate exposure and the intelligence of school-age children. *Environmental Health Perspectives*, *118*(7), 1027–1032. <https://doi.org/10.1289/ehp.0901376>
- Cooper, E. M., Covaci, A., van Nuijs, A. L. N., Webster, T. F., & Stapleton, H. M. (2011). Analysis of the flame retardant metabolites bis (1,3-dichloro-2-propyl) phosphate (BDCPP) and diphenyl phosphate (DPP) in urine using liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Analytical & Bioanalytical Chemistry*, *401*(7), 2123 – 2132. <https://doi.org/10.1038/jid.2014.371>
- Crofton, K. M., Paul, K. B., DeVito, M. J., & Hedge, J. M. (2007). Short-term in vivo exposure to the water contaminant triclosan: Evidence for disruption of thyroxine. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, *24*(2), 194–197. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2007.04.008>
- del Pino, J., Moyano, P., Anadon, M. J., García, J. M., Díaz, M. J., García, J., & Frejo, M. T. (2015). Acute and long-term exposure to chlorpyrifos induces cell death of basal forebrain cholinergic neurons through AChE variants alteration. *Toxicology*, *336*, 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2015.07.004>
- Dhillon, G. S., Kaur, S., Pulicharla, R., Brar, S. K., Cledón, M., Verma, M., & Surampalli, R. Y. (2015). Triclosan: Current status, occurrence, environmental risks and bioaccumulation potential. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, *12*(5), 5657–5684. <https://doi.org/10.3390/ijerph120505657>
- Diamanti-Kandarakis, E., Bourguignon, J.-P., Giudice, L. C., Hauser, R., Prins, G. S., Soto, A. M., ... Gore, A. C. (2009). Endocrine-Disrupting Chemicals: An Endocrine Society Scientific Statement. *Endocrine Reviews*, *30*(4), 293–342. <https://doi.org/10.1210/er.2009-0002>

- Dodson, R. E., Van Den Eede, N., Covaci, A., Perovich, L. J., Brody, J. G., & Rudel, R. A. (2014). Urinary biomonitoring of phosphate flame retardants: Levels in California adults and recommendations for future studies. *Environmental Science and Technology*, 48(23), 13625–13633. <https://doi.org/10.1021/es503445c>
- Engel, S. M., Wetmur, J., Chen, J., Zhu, C., Barr, D. B., Canfield, R. L., & Wolff, M. S. (2011). Prenatal exposure to organophosphates, paraoxonase 1, and cognitive development in childhood. *Environmental Health Perspectives*, 119(8), 1182–1188. <https://doi.org/10.1289/ehp.1003183>
- European Commission. (2014). *Amending Annexes II and V to Regulation (EC) No 1223/2009 of the European Parliament and of the Council on cosmetic products* (Vol. 2014). Retrieved from <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32014R0358&from=EN>
- European Commission. (2016). *COMMISSION IMPLEMENTING DECISION (EU) 2016/110 of 27 January 2016 not approving triclosan as an existing active substance for use in biocidal products for product- type 1* (Vol. 2001). Retrieved from <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32016D0110&from=EN>
- European Commission. (2017). *COMMISSION IMPLEMENTING DECISION (EU) 2017/1210 of 4 July 2017 on the identification of bis(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP), dibutyl phthalate (DBP), benzyl butyl phthalate (BBP) and diisobutyl phthalate (DIBP) as substances of very high concern according*. Retrieved from <http://echa.europa.eu/role-of-the-member-state-committee-in-the-authorisation-process/svhc-opinions-of-the-member-state-committee>
- European Commission. (2018a). *COMMISSION IMPLEMENTING DECISION (EU) 2018/638 of 23 April 2018 on the identification of dicyclohexyl phthalate (DCHP) as a substance of very high concern according to Article 57(c) and (f) of Regulation (EC) No 1907/2006 of the European Parliament and of* (Vol. 15). Retrieved from <https://echa.europa.eu/documents/10162/8c434af5-cfbc-c87e-aa51-65893e385d1f>
- European Commission. (2018b). *Commission Regulation 2018/2005 of 17 December 2018 amending Annex XVII to Regulation (EC) No 1907/2006 of the European Parliament and of the Council concerning the Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals (REACH)* (Vol. 6). Retrieved from <https://echa.europa.eu/previous-consultations-on-restriction-proposals/-/substance-rev/13919/term>
- French, J. E. (1992). NTP technical report on the toxicity studies of 2-Hydroxy-4-methoxybenzophenone (CAS No. 131-57-7) Administered Topically and in Dosed Feed to F344/N Rats and B6C3F1 Mice. *Toxicity Report Series*, 21, 1–E14. Retrieved from <http://europemc.org/abstract/MED/12209185>
- Fromme, H., Lahrz, T., Kraft, M., Fembacher, L., Mach, C., Dietrich, S., ... Göen, T. (2014). Organophosphate flame retardants and plasticizers in the air and dust in German daycare centers and human biomonitoring in visiting children (LUPE 3). *Environment International*, 71, 158–163. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2014.06.016>
- Ghazipura, M., McGowan, R., Arslan, A., & Hossain, T. (2017). Exposure to benzophenone-3 and reproductive toxicity: A systematic review of human and animal studies. *Reproductive Toxicology*, 73, 175–183. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2017.08.015>
- Göney, G., Çok, İ., Tamer, U., Burgaz, S., & Şengezer, T. (2016). Urinary cotinine levels of electronic cigarette (e-cigarette) users. *Toxicology Mechanisms and Methods*, 26(6), 414–418. <https://doi.org/10.3109/15376516.2016.1144127>
- Gonzalez, H., Farbrot, A., Larkö, O., & Wennberg, A. M. (2006). Percutaneous absorption of the sunscreen benzophenone-3 after repeated whole-body applications, with and without ultraviolet irradiation. *British Journal of Dermatology*, 154(2), 337–340. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2005.07007.x>
- Gyllenhammar, I., Glynn, A., Jönsson, B. A. G., Lindh, C. H., Darnerud, P. O., Svensson, K., & Lignell, S. (2017). Diverging temporal trends of human exposure to bisphenols and plasticizers, such as phthalates, caused by substitution of legacy EDCs? *Environmental Research*, 153(September 2016), 48–54. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2016.11.012>
- Han, C., Lim, Y. H., & Hong, Y. C. (2016). Ten-year trends in urinary concentrations of triclosan and

- benzophenone-3 in the general U.S. population from 2003 to 2012. *Environmental Pollution*, 208, 803–810. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2015.11.002>
- Han, Y., Xia, Y., Han, J., Zhou, J., Wang, S., Zhu, P., ... Wang, X. (2008). The relationship of 3-PBA pyrethroids metabolite and male reproductive hormones among non-occupational exposure males. *Chemosphere*, 72(5), 785–790. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2008.03.058>
- Hanberg, A., Berglund, M., Stenius, U., & Victorin, K. (2006). *Riskbedömning av PAH i mark , luft , i Sundsvall Institutet för miljömedicin*. Retrieved from <https://ki.se/sites/default/files/migrate/2006-1.pdf>
- Hatch, E. E., Nelson, J. W., Qureshi, M. M., Weinberg, J., Moore, L. L., Singer, M., & Webster, T. F. (2008). Association of urinary phthalate metabolite concentrations with body mass index and waist circumference: A cross-sectional study of NHANES data, 1999–2002. *Environmental Health: A Global Access Science Source*, 7, 1–15. <https://doi.org/10.1186/1476-069X-7-27>
- Hauser, R., Meeker, J. D., Park, S., Silva, M. J., & Calafat, A. M. (2004). Temporal variability of urinary phthalate metabolite levels in men of reproductive age. *Environmental Health Perspectives*, 112(17), 1734–1740. <https://doi.org/10.1289/ehp.7212>
- Herr, C., zur Nieden, A., Koch, H. M., Schuppe, H. C., Fieber, C., Angerer, J., ... Stilianakis, N. I. (2009). Urinary di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP)-Metabolites and male human markers of reproductive function. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 212(6), 648–653. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2009.08.001>
- Herring, A. H., Richardson, D. B., Buckley, J. P., Engel, S. M., Calafat, A. M., Mendez, M. A., ... Daniels, J. L. (2015). Prenatal Phthalate Exposures and Childhood Fat Mass in a New York City Cohort. *Environmental Health Perspectives*, 124(4), 507–513. <https://doi.org/10.1289/ehp.1509788>
- Howdeshell, K. L., Furr, J., Lambright, C. R., Rider, C. V., Wilson, V. S., & Gray, L. E. (2007). Cumulative effects of dibutyl phthalate and diethylhexyl phthalate on male rat reproductive tract development: Altered fetal steroid hormones and genes. *Toxicological Sciences*, 99(1), 190–202. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfm069>
- IARC. (2010). IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. In *International Agency for Research on Cancer* (Vol. 93). <https://doi.org/10.1136/jcp.48.7.691-a>
- Jayatilaka, N. K., Restrepo, P., Davis, Z., Vidal, M., Calafat, A. M., & Ospina, M. (2019). Quantification of 16 urinary biomarkers of exposure to flame retardants, plasticizers, and organophosphate insecticides for biomonitoring studies. *Chemosphere*, 235, 481–491. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2019.06.181>
- Jensen, M. S., Norgaard-Pedersen, B., Toft, G., Hougaard, D. M., Bonde, J. P., Cohen, A., ... Jönsson, B. A. G. (2012). Phthalates and perfluorooctanesulfonic acid in human amniotic fluid: Temporal trends and timing of amniocentesis in pregnancy. *Environmental Health Perspectives*, 120(6), 897–903. <https://doi.org/10.1289/ehp.1104522>
- Ji, G., Xia, Y., Gu, A., Shi, X., Long, Y., Song, L., ... Wang, X. (2011). Effects of non-occupational environmental exposure to pyrethroids on semen quality and sperm DNA integrity in Chinese men. *Reproductive Toxicology*, 31(2), 171–176. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2010.10.005>
- Jönsson, B. A., Axmöm, A., & Lindh, C. H. (2014). *Tidstrender för och halter av perfluorerade alkylsyror (PFAAs) i serum samt ftalatmetaboliter och alkylfenoler i urin hos unga svenska män och kvinnor– Resultat från den fjärde uppföljningsundersökningen år 2013*.
- Jurewicz, J., Radwan, M., Sobala, W., Ligocka, D., Radwan, P., Bochenek, M., & Hawuła, W. (2013). Human urinary phthalate metabolites level and main semen parameters , sperm chromatin structure , sperm aneuploidy and reproductive hormones. *Reproductive Toxicology*, 42, 232–241. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2013.10.001>
- Kemikalieinspektionen. (2019). EU-länderna stoppar användningen av växtskyddsmedel med klorpyrifos. Retrieved from KEMI website: <https://www.kemi.se/nyheter-fran-kemikalieinspektionen/2019/eu-landerna-stoppar-anvandningen-av-vaxtskyddsmedel-med-klorpyrifos/>

- Kemikalieinspektionen. (2020). *Tillsyn och Statistik produktregister*. Retrieved from <https://www.kemi.se/produktregistret>
- Ki, Y. W., Park, J. H., Lee, J. E., Shin, I. C., & Koh, H. C. (2013). JNK and p38 MAPK regulate oxidative stress and the inflammatory response in chlorpyrifos-induced apoptosis. *Toxicology Letters*, *218*(3), 235–245. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2013.02.003>
- Kim, B. N., Cho, S. C., Kim, Y., Shin, M. S., Yoo, H. J., Kim, J. W., ... Hong, Y. C. (2009). Phthalates Exposure and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in School-Age Children. *Biological Psychiatry*, *66*(10), 958–963. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.07.034>
- Kim, S., & Choi, K. (2014). Occurrences, toxicities, and ecological risks of benzophenone-3, a common component of organic sunscreen products: A mini-review. *Environment International*, *70*, 143–157. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2014.05.015>
- Kojima, H., Takeuchi, S., Itoh, T., Iida, M., Kobayashi, S., & Yoshida, T. (2013). In vitro endocrine disruption potential of organophosphate flame retardants via human nuclear receptors. *Toxicology*, *314*(1), 76–83. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2013.09.004>
- Koniecki, D., Wang, R., Moody, R. P., & Zhu, J. (2011). Phthalates in cosmetic and personal care products: Concentrations and possible dermal exposure. *Environmental Research*, *111*(3), 329–336. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2011.01.013>
- Lang, I. A., Galloway, T. S., Scarlett, A., Henley, W. E., Depledge, M., Wallace, R. B., & Melzer, D. (2008). Association of Urinary Bisphenol A concentration with medical disorders and laboratory abnormalities in adults. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, *300*(11), 1303–1310. <https://doi.org/10.1001/jama.300.11.1303>
- Larsson, K., & Berglund, M. (2015). *Barns exponering för miljökemikalier – en ny tidsserie*. Retrieved from http://www.imm.ki.se/Datavard/Rapporter/Rapport_Barnsexponering2015_HAMI.pdf?_ga=2.51916073.1244197287.1582877213-533007159.1580806048
- Larsson, K., Lindh, C. H., Ag, B., Giovanoulis, G., Bibi, M., Bottai, M., ... Berglund, M. (2017). Phthalates, non-phthalate plasticizers and bisphenols in Swedish preschool dust in relation to children's exposure. *Environment International*, *102*, 114–124. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2017.02.006>
- Larsson, K., Ljung Björklund, K., Palm, B., Wennberg, M., Kaj, L., Lindh, C. H., ... Berglund, M. (2014). Exposure determinants of phthalates, parabens, bisphenol A and triclosan in Swedish mothers and their children. *Environment International*, *73*, 323–333. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2014.08.014>
- Larsson, M., Weiss, B., Janson, S., Sundell, J., & Bornehag, C. G. (2009). Associations between indoor environmental factors and parental-reported autistic spectrum disorders in children 6-8 years of age. *NeuroToxicology*, *30*(5), 822–831. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2009.01.011>
- Laws, S. C. (2000). Estrogenic Activity of Octylphenol, Nonylphenol, Bisphenol A and Methoxychlor in Rats. *Toxicological Sciences*, *54*(1), 154–167. <https://doi.org/10.1093/toxsci/54.1.154>
- Li, D. K., Zhou, Z., Miao, M., He, Y., Wang, J., Ferber, J., ... Yuan, W. (2011). Urine bisphenol-A (BPA) level in relation to semen quality. *Fertility and Sterility*, *95*(2), 625–630.e4. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.09.026>
- Liu, X., Ji, K., Jo, A., Moon, H. B., & Choi, K. (2013). Effects of TDCPP or TPP on gene transcriptions and hormones of HPG axis, and their consequences on reproduction in adult zebrafish (*Danio rerio*). *Aquatic Toxicology*, *134–135*, 104–111. <https://doi.org/10.1016/j.aquatox.2013.03.013>
- Livsmedelsverket. (2012). *Riksmaten - vuxna 2010-11 Vad äter svenskarna? Livsmedels- och näringsintag bland vuxna i Sverige*. Retrieved from https://www.livsmedelsverket.se/globalassets/publikationsdatabas/rapporter/2011/riksmaten_2010_2011.pdf
- Livsmedelsverket. (2017). *Swedish market basket survey 2015*. Retrieved from <https://www.livsmedelsverket.se/bestall-ladda-ner-material/sok-publikationer/artiklar/2017/2017->

- Livsmedelsverket. (2019). *Kontroll av bekämpningsmedelsrester i livsmedel 2017*. (16). Retrieved from <https://www.livsmedelsverket.se/globalassets/publikationsdatabas/rapporter/2019/l-2019-nr-16---kontroll-av-bekampningsmedelsrester-i-livsmedel-2017.pdf>
- Livsmedelsverket. (2020). *Contaminants in blood and urine from adolescents in Sweden Results from the national dietary survey Riksmaten*. Uppsala.
- Marklund, A., Andersson, B., & Haglund, P. (2003). Screening of organophosphorus compounds and their distribution in various indoor environments. *Chemosphere*, 53(9), 1137–1146. [https://doi.org/10.1016/S0045-6535\(03\)00666-0](https://doi.org/10.1016/S0045-6535(03)00666-0)
- Meeker, J. D., Barr, D. B., & Hauser, R. (2008). Human semen quality and sperm DNA damage in relation to urinary metabolites of pyrethroid insecticides. *Human Reproduction*, 23(8), 1932–1940. <https://doi.org/10.1093/humrep/den242>
- Meeker, J. D., Calafat, A. M., & Hauser, R. (2009). Pyrethroid insecticide metabolites are associated with serum hormone levels in adult men. *Reproductive Toxicology*, 27(2), 155–160. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2008.12.012>
- Meeker, J. D., & Stapleton, H. M. (2010). House dust concentrations of organophosphate flame retardants in relation to hormone levels and semen quality parameters. *Environmental Health Perspectives*, 118(3), 318–323. <https://doi.org/10.1289/ehp.0901332>
- Mohammadi, H., Ghassemi-Barghi, N., Malakshah, O., & Ashari, S. (2019). Pyrethroid exposure and neurotoxicity: A mechanistic approach. *Arhiv Za Higijenu Rada i Toksikologiju*, 70(2), 74–89. <https://doi.org/10.2478/aiht-2019-70-3263>
- Mylchreest, E., Sar, M., Wallace, D. G., & Foster, P. M. D. (2002). Fetal testosterone insufficiency and abnormal proliferation of Leydig cells and gonocytes in rats exposed to di(n-butyl) phthalate. *Reproductive Toxicology*, 16(1), 19–28. [https://doi.org/10.1016/S0890-6238\(01\)00201-5](https://doi.org/10.1016/S0890-6238(01)00201-5)
- Naufal, Z. S., Marano, K. M., Kathman, S. J., & Wilson, C. L. (2011). Differential exposure biomarker levels among cigarette smokers and smokeless tobacco consumers in the National Health and Nutrition Examination Survey 1999–2008. *Biomarkers*, 16(3), 222–235. <https://doi.org/10.3109/1354750X.2010.546013>
- Norén, E., Larsson, E., Littorin, M., Maxe, M., Jönsson, B. A. G., & Lindh, C. H. (2017a). *Biomonitoring of organophosphorus flame retardants in a Swedish population – Results from four investigations between years 2000 - 2013*. Retrieved from <http://www.imm.ki.se/Datavard/Rapporter/RapportOPFR20170411-Avtal2215-15-002.pdf>
- Norén, E., Larsson, E., Littorin, M., Maxe, M., Jönsson, B. A. G., & Lindh, C. H. (2017b). *Tidstrender för ftalater, bisfenoler, polyaromatiska kolväten (PAH:er) och triklosan i urinprov hos unga män och kvinnor – Resultat från fyra undersökningar*. Retrieved from <http://www.imm.ki.se/Datavard/Rapporter/RapportTidstrender20170411-Avtal2215-15-002.pdf>
- Norén, E., Lindh, C., Larsson, E., Syd, A., & Larsson, E. (2019). *Urin- och serumhalter av organiska miljöföroreningar hos ungdomar i Skåne Resultat från den femte delstudien 2017*. Retrieved from [http://www.imm.ki.se/Datavard/Rapporter/Femte undersokningen Lund 2017.pdf?_ga=2.72136794.833733795.1584345338-1778644957.1568035634](http://www.imm.ki.se/Datavard/Rapporter/Femte%20undersokningen%20Lund%202017.pdf?_ga=2.72136794.833733795.1584345338-1778644957.1568035634)
- Norén, E., Lindh, C., Rylander, L., Glynn, A., Axelsson, J., Littorin, M., ... Nielsen, C. (2020). Concentrations and temporal trends in pesticide biomarkers in urine of Swedish adolescents, 2000–2017. *Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology*. <https://doi.org/10.1038/s41370-020-0212-8>
- Olaniyan, L. W. B., Mkwetshana, N., & Okoh, A. I. (2016). Triclosan in water, implications for human and environmental health. *SpringerPlus*, 5(1). <https://doi.org/10.1186/s40064-016-3287-x>
- Ospina, M., Jayatilaka, N., Wong, L.-Y., Restrepo, P., & Calafat, A. M. (2018). Exposure to Organophosphate Flame Retardant Chemicals in the U.S. General Population: Data from the 2013-2014 National Health and

- Nutrition Examination Survey. *Environmental International*, (110), 32–48.
<https://doi.org/10.1016/j.envint.2017.10.001>.
- Philippat, C., Heude, B., Botton, J., Alfaidy, N., Calafat, A. M., Slama, R., ... Thiebaugeorge, O. (2019). Prenatal exposure to select phthalates and phenols and associations with fetal and placental weight among male births in the EDEN Cohort (France). *Environmental Health Perspectives*, 127(1), 1–8.
<https://doi.org/10.1289/EHP3523>
- Philippat, C., Mortamais, M., Chevrier, C., Petit, C., Calafat, A. M., Ye, X., ... Slama, R. (2012). Exposure to phthalates and phenols during pregnancy and offspring size at birth. *Environmental Health Perspectives*, 120(3), 464–470. <https://doi.org/10.1289/ehp.1103634>
- Poma, G., Glynn, A., Malarvannan, G., Covaci, A., & Darnerud, P. O. (2017). Dietary intake of phosphorus flame retardants (PFRs) using Swedish food market basket estimations. *Food and Chemical Toxicology*, 100, 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2016.12.011>
- Rauh, V., Arunajadai, S., Horton, M., Perera, F., Hoepner, L., Barr, D. B., & Whyatt, R. (2011). Seven-year neurodevelopmental scores and prenatal exposure to chlorpyrifos, a common agricultural pesticide. *Environmental Health Perspectives*, 119(8), 1196–1201. <https://doi.org/10.1289/ehp.1003160>
- Rees Clayton, E. M., Todd, M., Dowd, J. B., & Aiello, A. E. (2011). The impact of bisphenol A and triclosan on immune parameters in the U.S. population, NHANES 2003-2006. *Environmental Health Perspectives*, 119(3), 390–396. <https://doi.org/10.1289/ehp.1002883>
- Rider, C. V., Wilson, V. S., Howdeshell, K. L., Hotchkiss, A. K., Furr, J. R., Lambright, C. R., & Gray, L. E. (2009). Cumulative effects of in utero administration of mixtures of “antiandrogens” on male rat reproductive development. *Toxicologic Pathology*, 37(1), 100–113. <https://doi.org/10.1177/0192623308329478>
- Saillenfait, A. M., Ndiaye, D., & Sabaté, J. P. (2015). Pyrethroids: Exposure and health effects - An update. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 218(3), 281–292.
<https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2015.01.002>
- Schettler, T., Skakkebaek, N. E., De Kretser, D., & Leffers, H. (2006). Human exposure to phthalates via consumer products. *International Journal of Andrology*, 29(1), 134–139. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2605.2005.00567.x>
- Schlumpf, M., Cotton, B., Conscience, M., Haller, V., Steinmann, B., & Lichtensteiger, W. (2001). In vitro and in vivo estrogenicity of UV screens. *Environmental Health Perspectives*, 109(3), 239–244.
<https://doi.org/10.1289/ehp.01109239>
- Schneider, S. L., & Lim, H. W. (2019). Review of environmental effects of oxybenzone and other sunscreen active ingredients. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 80(1), 266–271.
<https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.06.033>
- Shu, H., Jönsson, B. A., Larsson, M., Nånberg, E., & Bornehag, C. G. (2014). PVC flooring at home and development of asthma among young children in Sweden, a 10-year follow-up. *Indoor Air*, 24(3), 227–235. <https://doi.org/10.1111/ina.12074>
- Stahlhut, R. W., van Wijngaarden, E., Dye, T. D., Cook, S., & Swan, S. H. (2007). Concentrations of urinary phthalate metabolites are associated with increased waist circumference and insulin resistance in adult U.S. males. *Environmental Health Perspectives*, 115(6), 876–882. <https://doi.org/10.1289/ehp.9882>
- Statistics Sweden. (1982). *Reports on Statistical Coordination 1982:4, Swedish Socioeconomic Classification (SEI)*. Stockholm.
- Suzuki, T., Kitamura, S., Khota, R., Sugihara, K., Fujimoto, N., & Ohta, S. (2005). Estrogenic and antiandrogenic activities of 17 benzophenone derivatives used as UV stabilizers and sunscreens. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 203(1), 9–17. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2004.07.005>
- Tang, R., Chen, M. J., Ding, G. D., Chen, X. J., Han, X. M., Zhou, K., ... Wang, X. R. (2013). Associations of prenatal exposure to phenols with birth outcomes. *Environmental Pollution*, 178, 115–120.
<https://doi.org/10.1016/j.envpol.2013.03.023>

- Testa, C., Nuti, F., Hayek, J., de Felice, C., Chelli, M., Rovero, P., ... Papini, A. M. (2012). Di-(2-ethylhexyl) phthalate and autism spectrum disorders. *ASN Neuro*, 4(4), 223–229. <https://doi.org/10.1042/AN20120015>
- Thacher, J. D., Schultz, E. S., Hallberg, J., Hellberg, U., Kull, I., Thunqvist, P., ... Bergström, A. (2018). Tobacco smoke exposure in early life and adolescence in relation to lung function. *European Respiratory Journal*, 51(6). <https://doi.org/10.1183/13993003.02111-2017>
- Tjust, S. (2014). *Biociderna spridning i miljön och deras hälso- och miljörisker*. Retrieved from <https://www.naturvardsverket.se/Documents/publikationer/978-91-620-6634-5.pdf?pid=14104>
- Trasande, L., Attina, T. M., & Blustein, J. (2012). Association between urinary bisphenol A concentration and obesity prevalence in children and adolescents. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 308(11), 1113–1121. <https://doi.org/10.1001/2012.jama.11461>
- Udoji, F., Martin, T., Etherton, R., & Whalen, M. M. (2010). Immunosuppressive Effects of Triclosan, Nonylphenol, and DDT on Human Natural Killer Cells In Vitro Felicia. *Journal of Immunotoxicology*, 7(3), 205–212. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.956839>
- Usman, A., Ikhlas, S., & Ahmad, M. (2019). Occurrence, toxicity and endocrine disrupting potential of Bisphenol-B and Bisphenol-F: A mini-review. *Toxicology Letters*, 312(March), 222–227. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2019.05.018>
- van der Veen, I., & de Boer, J. (2012). Phosphorus flame retardants: Properties, production, environmental occurrence, toxicity and analysis. *Chemosphere*, 88(10), 1119–1153. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2012.03.067>
- van Wendel de Joode, B., Mora, A. M., Lindh, C. H., Hernández-Bonilla, D., Córdoba, L., Wesseling, C., ... Mergler, D. (2016). Pesticide exposure and neurodevelopment in children aged 6–9 years from Talamanca, Costa Rica. *Cortex*, 85, 137–150. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2016.09.003>
- Vu, A. T., Taylor, K. M., Holman, M. R., Ding, Y. S., Hearn, B., & Watson, C. H. (2015). Polycyclic Aromatic Hydrocarbons in the Mainstream Smoke of Popular U.S. Cigarettes. *Chemical Research in Toxicology*, 28(8), 1616–1626. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrestox.5b00190>
- Wang, Q., Lam, J. C. W., Han, J., Wang, X., Guo, Y., Lam, P. K. S., & Zhou, B. (2015). Developmental exposure to the organophosphorus flame retardant tris(1,3-dichloro-2-propyl) phosphate: Estrogenic activity, endocrine disruption and reproductive effects on zebrafish. *Aquatic Toxicology*, 160, 163–171. <https://doi.org/10.1016/j.aquatox.2015.01.014>
- Wang, T., Li, M., Chen, B., Xu, M., Xu, Y., Huang, Y., ... Ning, G. (2012). Urinary bisphenol A (BPA) concentration associates with obesity and insulin resistance. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 97(2), 223–227. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-1989>
- Watanabe, Y., Kojima, H., Takeuchi, S., Uramaru, N., Sanoh, S., Sugihara, K., ... Ohta, S. (2015). Metabolism of UV-filter benzophenone-3 by rat and human liver microsomes and its effect on endocrine-disrupting activity. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 282(2), 119–128. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2014.12.002>
- Wolff, M. S., Engel, S. M., Berkowitz, G. S., Ye, X., Silva, M. J., Zhu, C., ... Calafat, A. M. (2008). Prenatal phenol and phthalate exposures and birth outcomes. *Environmental Health Perspectives*, 116(8), 1092–1097. <https://doi.org/10.1289/ehp.11007>
- Yoshinaga, J., Imai, K., Shiraiishi, H., Nozawa, S., Yoshiike, M., Mieno, M. N., ... Iwamoto, T. (2014). Pyrethroid insecticide exposure and reproductive hormone levels in healthy Japanese male subjects. *Andrology*, 2(3), 416–420. <https://doi.org/10.1111/j.2047-2927.2014.00202.x>
- Yu, L., Jia, Y., Su, G., Sun, Y., Letcher, R. J., Giesy, J. P., ... Liu, C. (2017). Parental transfer of tris(1,3-dichloro-2-propyl) phosphate and transgenerational inhibition of growth of zebrafish exposed to environmentally relevant concentrations. *Environmental Pollution*, 220, 196–203. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2016.09.039>

Zota, A. R., Calafat, A. M., & Woodruff, T. J. (2014). Temporal trends in phthalate exposures: Findings from the national health and nutrition examination survey, 2001-2010. *Environmental Health Perspectives*, 122(3), 235–241. <https://doi.org/10.1289/ehp.1306681>

Bilaga 1.

Lista med uppmätta biomarkörer och detektionsgränser (LOD).

Substans	Biomarkör	Förkortning	LOD
Fenantren	1-hydroxyfenantren	1-OH-PH	0,05
	Summan 2-hydroxyfenantren & 3-hydroxyfenantren	∑2-& 3-OH-PH	0,05
	4-hydroxyfenantren	4-OH-PH	0,05
Pyren	1-hydroxypyren	1-HP	0,05
Fluoren	Summan 2-hydroxyfluoren & 3-hydroxyfluoren	∑2-& 3-OH-flu	0,05
Nikotin	Kotinin	Kotinin	1,00
TBOEP	Bis(2-butoxyetyl)fosfat	BBOEP	0,05
TDCIPP	Bis(1,3-diklor-2-propyl)fosfat	BDCIPP	0,03
TBP	Dibutylfosfat	DBP	0,05
TPP	Difenylfosfat	DPP	0,07
	Bensofenon-3	BP-3	0,20
	Bisfenol A	BPA	0,07
	Bisfenol F	BPF	0,02
	Bisfenol S	BPS	0,03
	Triklosan	TCS	0,20
Klorpyrifos	Triklorpyridinol	TCP	0,07
Pyretroider	3-fenoxibensylsyra	3-PBA	0,05
DEP	Monoetylftalat	MEP	0,40
BBzP	Monobenzylftalat	MBzP	0,10
DEHP	Mono-etyl-hydroxy-hexyl-ftalat	MEHHP	0,10
	Mono-etyl-karboxy-pentyl-ftalat	MECPP	0,03
DINP	Mono-hydroxy-iso-nonyl-ftalat	MHINP	0,03
	Mono-karboxy-iso-oktyl-ftalat	MCIOP	0,05
DIDP/DPHP	Mono-karboxy-iso-nonyl-ftalat	MCINP	0,10
DPHP	Mono-hydroxy-propyl-heptyl-ftalat	MHPHP	0,08
DINCH	Cyklohexan-1,2-dikarboxylat-mono-(oxo-isononyl) ester	MOINCH	0,08

Bilaga 2.

Beskrivning av studiepopulation jämfört med hela populationen i BAMSE vid 24-årsuppföljningen.

	Studiepopulationen (n=1000)	BAMSE 24 (n=2270)
Medelålder (SD)	22,6 (0,5)	22,7 (0,6)
Kön		
Män	50 %	44 %
Kvinnor	50 %	56 %
Säsong för provtagning		
April – September (%)	44 %	45 %
Oktober – Mars (%)	56 %	55 %
Föräldrars socioekonomiska status		
Arbetare (%)	17 %	15 %
Tjänstemän (%)	83 %	85 %
Högsta påbörjade utbildningsnivå		
Grundskola/ gymnasium (%)	64 %	62 %
Universitet/ högskola (%)	36 %	38 %
Rökare ¹ (%)	28 %	20 %
Snusare ¹ (%)	26 %	13 %
E-cigarettbrukare ¹ (%)	8 %	4 %
Tobaksbrukare ¹ , totalt (%)	50 %	31 %
Medelvikt i kg (SD)	72,2 (14,8)	70,7 (14,2)
Medellängd i m (SD)	1,75 (0,1)	1,75 (0,1)
Medel BMI i kg/m ² (SD)	23,4 (4,1)	23,1 (3,9)
Överviktig/fetma	25 %	23 %

¹. Innefattar dagliga och sporadiska brukare.

Bilaga 3.

Medianvärden av densitetsjusterade urinhalter (ng/ml) av miljöföreningar hos män och kvinnor utan tobaksbruk. P-värde för Wilcoxon rank sum test. Statistisk signifikanta värden ($p < 0,05$) är markerade i fetstil.

Biomarkör	Median, n=499	Median, Män n=222	Median, Kvinnor n=277	p-värde
1-OH-PH	0,15	0,15	0,15	0,123
∑2-& 3-OH-PH	0,15	0,15	0,14	0,169
1-HP	0,06	0,05	0,06	0,081
∑2-& 3-OH-flu	0,18	0,17	0,18	0,109
Kotinin	1,56	1,16	1,82	0,007
BDCIPP	0,20	0,20	0,21	0,147
DPP	0,93	0,86	1,03	0,020
BP-3	2,29	1,23	4,31	<0,001
BPA	0,80	0,67	0,90	0,011
BPF	0,11	0,08	0,14	0,046
BPS	0,10	0,09	0,11	0,146
TCP	0,88	0,75	0,98	<0,001
3-PBA	0,18	0,17	0,19	0,064
MEP	29,0	23,9	36,8	<0,001
MBzP	2,58	2,60	2,55	0,666
MEHHP	4,14	3,81	4,36	<0,001
MECPP	3,93	3,45	4,44	<0,001
MHINP	2,77	2,55	3,08	0,018
MCIOP	4,76	4,04	5,15	0,003
MCINP	0,36	0,34	0,38	0,059
MHPHP	0,91	0,87	0,91	0,094
MOINCH	0,75	0,63	0,86	0,004