

Hälsorelaterad miljöövervakning

**Kadmiumexponering och
markör för njurpåverkan hos
yngre och medelålders kvinnor i
Västsverige 2015**

Karin Wilde¹
ST-läkare

Niklas Forsgard²
Fil dr, kemist

Annika Hovgard¹
Överläkare

Gerd Sällsten¹
Professor, 1:e yrkes- och miljöhygieniker

1. Arbets- och miljömedicin, Göteborgs universitet
2. Sahlgrenska Universitetssjukhuset

Göteborg den 25 augusti 2016



Hälsorelaterad miljöövervakning Kadmiumexponering och markör för njurpåverkan hos yngre och medelålders kvinnor i Västsverige 2015

<p>Rapportförfattare Karin Wilde, Göteborgs universitet Niklas Forsgård, Sahlgrenska Universitetssjukhuset Annika Hovgard, Göteborgs universitet Gerd Sällsten, Göteborgs universitet</p>	<p>Utgivare Göteborgs universitet, Arbets- och miljömedicin Postadress Box 414, 405 30 Göteborg Telefon 031-786 63 00</p>
<p>Rapporttitel och undertitel Kadmiumexponering och markör för njurpåverkan hos yngre och medelålders kvinnor i Västsverige 2015</p>	<p>Beställare Naturvårdsverket 106 48 Stockholm Finansiering Nationell MÖ (HÄMI)</p>
<p>Nyckelord för plats Göteborg</p>	
<p>Nyckelord för ämne kadmium, urin, blod, kvinnor, yngre, medelålders</p>	
<p>Tidpunkt för insamling av underlagsdata 2014, 2015</p>	
<p>Sammanfattning I Sverige genomförs på uppdrag av Naturvårdsverket (NV) regelbundet studier av halter av miljöföroreningar i blod, urin och hår hos allmänbefolkningen. Kvinnor utgör generellt en riskgrupp vid exponering för kadmium. Syftet med denna studie var att kartlägga vilken kadmiumexponering som föreligger hos kvinnor i Västsverige, och om det finns någon skillnad i exponering jämfört med tidigare undersökningar. Ett annat syfte var att reanalysera prover från den studie som genomfördes i Göteborg 2003.</p> <p>Bestämning av kadmium i urin har gjorts hos 60 kvinnor 20-29 år gamla (medel 23 år) och 54 kvinnor 50-59 år gamla (medel 55 år). För den äldre gruppen har också bestämning av kadmium i blod gjorts, samt urinanalys av alfa-1-mikroglobulin (A1M) som markör för njurpåverkan. Kadmium i urin har också reanalyserats i 71 prover tagna 2003 på kvinnor 20-29 år gamla.</p> <p>Hos de yngre kvinnorna var medianhalten för kadmium i urin korrigerat för kreatinin (krea) 0,10 µg/g krea. Nivån är jämförbar med motsvarande undersökningar i Västra Götaland 2003 och 2008 men lägre än studerade halter hos yngre kvinnor i Stockholm 2009. Vid multipel linjär regression med logtransformerat urinkadmium korrigerat för kreatinin som beroende variabel sågs en signifikant effekt av ålder och av att vara född utomlands. Detta resultat överensstämmer med en tidigare studie från Göteborg av kadmium i urin hos unga kvinnor med utomnordisk bakgrund.</p> <p>Hos de medelålders kvinnorna var medianhalten för kadmium i urin korrigerat för kreatinin 0,27 µg/g krea. Detta är något högre än 2008, men jämförbart med halten hos medelålders kvinnor i Lund 2010 och något lägre jämfört med motsvarande grupp i Stockholm 2009. 16 % av de medelålders kvinnorna i denna studie hade en urinkadmiumhalt över 0,5 µg/g krea, där negativa effekter på skelett påvisats i gruppundersökningar. Detta är i samma storleksordning som vid undersökningen 2008.</p> <p>Medianhalten för blodkadmium hos de medelålders kvinnorna var 0,25 µg/l. Blodkadmium låg nästan 3 gånger högre hos de aktiva rökarna jämfört med de som aldrig rökt ($p < 0,05$). Kadmium i blod har inte mätts tidigare hos medelålders kvinnor i Västra Götaland men medianhalten överensstämmer relativt väl med halten hos medelålders kvinnor i Skåne 2010.</p> <p>Det sågs inget samband mellan U-A1M och urin- eller blodkadmium hos medelålders kvinnor i denna studie.</p>	

Innehållsförteckning

Sammanfattning	4
Bakgrund	4
Metoder	6
Urval och studiepopulation	6
Intervju om bakgrundsfaktorer	7
Bestämning av kadmium och markörer för njurpåverkan.....	7
Statistisk bearbetning.....	8
Resultat	8
Bakgrundsfaktorer.....	8
Yngre kvinnor.....	8
Medelålders kvinnor.....	8
Kadmium i urin	9
Yngre kvinnor.....	9
Reanalys av U-Cd i prover från 2003 års studie	10
Medelålders kvinnor.....	11
Alfa-1-mikroglobulin hos medelålders kvinnor	13
Blodkadmium hos medelålders kvinnor	14
Diskussion	16
Kadmium i urin, yngre kvinnor	16
Kadmium i urin, medelålders kvinnor	16
Markör för njurpåverkan	17
Kadmium i blod	17
Validitet	17
Tack	17
Referenser.....	18
Bilaga 1A.....	i
Enkät yngre kvinnor	i
Bilaga 1B.....	iii
Enkät medelålders kvinnor	iii
Bilaga 2.	v
Instruktion för provinsamlingen	v

Sammanfattning

I Sverige genomförs på uppdrag av Naturvårdsverket (NV) regelbundet studier av halter av miljöföroreningar i blod, urin och hår hos allmänbefolkningen. Kvinnor utgör generellt en riskgrupp vid exponering för kadmium. Syftet med denna studie var att kartlägga vilken kadmiumexponering som föreligger hos kvinnor i Västsverige, och om det finns någon skillnad i exponering jämfört med tidigare undersökningar. Ett annat syfte var att reanalysera prover från den studie som genomfördes i Göteborg 2003.

Bestämning av kadmium i urin har gjorts hos 60 kvinnor 20-29 år gamla (medel 23 år) och 54 kvinnor 50-59 år gamla (medel 55 år). För den äldre gruppen har också bestämning av kadmium i blod gjorts, samt urinalys av alfa-1-mikroglobulin (A1M) som markör för njurpåverkan. Kadmium i urin har också reanalyserats i 71 prover tagna 2003 på kvinnor 20-29 år gamla.

Hos de yngre kvinnorna var medianhalten för kadmium i urin korrigerat för kreatinin (krea) 0,10 µg/g krea. Nivån är jämförbar med motsvarande undersökningar i Västra Götaland 2003 och 2008 men lägre än studerade halter hos yngre kvinnor i Stockholm 2009. Vid multipel linjär regression med logtransformerat urinkadmium korrigerat för kreatinin som beroende variabel sågs en signifikant effekt av ålder och av att vara född utomlands. Detta överensstämmer med en tidigare studie från Göteborg av kadmium i urin hos unga kvinnor med utomnordisk bakgrund.

Hos de medelålders kvinnorna var medianhalten för kadmium i urin korrigerat för kreatinin 0,27 µg/g krea. Detta är något högre än 2008, men jämförbart med halten hos medelålders kvinnor i Lund 2010 och något lägre jämfört med motsvarande grupp i Stockholm 2009. 16 % av de medelålders kvinnorna i denna studie hade en urinkadmiumhalt över 0,5 µg/g krea, där negativa effekter på skelett påvisats i gruppundersökningar. Detta är i samma storleksordning som vid undersökningen 2008.

Medianhalten för blodkadmium hos de medelålders kvinnorna var 0,25 µg/l. Blodkadmium låg nästan 3 gånger högre hos de aktiva rökarna jämfört med dem som aldrig rökt ($p < 0,05$). Kadmium i blod har inte mätts tidigare hos medelålders kvinnor i Västra Götaland men medianhalten överensstämmer relativt väl med halten hos medelålders kvinnor i Skåne 2010.

Det sågs inget samband mellan U-A1M och urin- eller blodkadmium hos medelålders kvinnor i denna studie.

Bakgrund

Kadmium (Cd) är en toxisk tungmetall som kan ge upphov till njurskada, osteoporos, cancer, ha östrogenliknande effekter och misstänks öka risken för förtida död. (Nordberg et al 2015). Huvudkällan till kadmiumexponering är kost och rökning. I vissa områden i Sverige finns naturligt förhöjda kadmiumhalter i marken men det finns också kontaminerade områden. Kadmium tas relativt lätt upp av olika grödor. Halten i grödor varierar beroende på växtslag, markförhållanden och nederbörd. Kontaminering av åkermark - och därmed grödor - sker

framför allt genom nedfall från luften och genom tillförsel av kadmiumhaltig mineralgödsel eller slam.

Spridningen i exponering för kadmium är mycket stor mellan individer, även i områden med "normala" kadmiumhalter. Födan är den främsta exponeringskällan för kadmium hos icke-rökare. Kostens sammansättning och fiberinnehåll påverkar kadmiumintaget, liksom konsumtion av exempelvis skaldjur, lever och njure. Hos flertalet svenskar sker dock den huvudsakliga exponeringen via spannmål (över 40 procent av det totala kadmiumintaget), grönsaker, potatis och övriga rotfrukter (sammanlagt över 30 procent; Olsson et al 2002). Det totala kadmiumintaget ligger vanligtvis mellan 10 och 20 µg per dag. Tobak innehåller kadmium som tas upp via lungorna hos rökare. Rökare har betydligt högre kadmiumexponering än icke-rökare (Jarup et al 1998).

Kadmium ansamlas framför allt i njurarna, och utsöndras i urin. Eliminationen är dock långsam. Vid ett konstant intag av kadmium ökar därför kadmiumhalten i njurarna med åldern (Barregard et al 2010). Skadliga effekter på njurar (t.ex. ökad äggviteutsöndring) och skelett (minskad bentäthet) har de senaste decennierna påvisats vid lägre exponeringsnivåer än tidigare (Buchet et al 1990, Jarup et al 1995, Jarup et al 1998, Staessen et al 1999, Alfven et al 2000, Jarup et al 2000, Schutte et al 2008, Jarup et al 2009). 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, Jarup et al 2009). 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.

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 stort folkhälsoproblem i Sverige. Studier både i Sverige och Belgien talar för ett samband mellan låg, långvarig kadmiumexponering och minskad bentäthet (Alfven et al 2000, Åkesson et al 2006, Gallagher et al 2010, Engström et al 2011, Wallin et al 2016) samt ökad risk för frakturer (Alfven et al 2004, Thomas et al 2011, Wallin et al 2016). Även om mekanismen inte är klarlagd talar mycket för att kadmium kan ha en direkt effekt på benresorptionen, (Åkesson et al 2006). En ytterligare effekt på skelettet, sekundärt till den kadmiuminducerade njurskadan, kan dock inte uteslutas. Negativa effekter på skelett ses redan vid 0,5 µg kadmium/g kreatinin (Jarup et al 2009).

Kvinnor utgör en riskgrupp vid kadmiumexponering. Dels beror detta på att låga järndepåer, som är vanliga hos kvinnor i fertil ålder, är associerat med förhöjd kadmiumabsorption (Berglund et al 1994, Åkesson et al 2002), kvinnor har också mindre ursprunglig benmassa än män. Från och med åren för menopaus ses hos kvinnor en naturligt ökad benresorption på grund av sänkta östrogennivåer. Kvinnor i- eller över medelåldern utgör därför en riskgrupp för att drabbas av osteoporos, vilket kan förstärkas ytterligare av kadmiumexponering. Från tidigare undersökningar finns en indikation om hur stor andel av den allmänna befolkningen i Sverige som har en hög kadmiumbelastning men det är oklart om den ökar eller inte.

Urinkadmiumkoncentrationen (U-Cd) är ett ofta använt mått på njurbördan, och därmed kroppsbördan av kadmium. Genom att följa U-Cd -nivåer över tid kan förändringar i grupper exponering kartläggas. Blodkadmiumkoncentrationen (B-Cd) avspeglar både aktuell exponering och kroppsbördan - då kadmium som lagrats i kroppen påverkar halten i blodet.

Halveringstiden i blod är några månader, medan den i njure och urin är flera decennier. Låg molekylära proteiner i urin, till exempel alfa-1 mikroglobulin (A1M), även kallat protein HC, utgör en känslig markör för effekt på njurtubuli. I en relativt ny undersökning fann man dock en inom-individ-relation mellan utsöndring av kadmium i urin och alfa-1 mikroglobulin i urin (Akerstrom et al 2013 a). Om detta avspeglar en normalvariation kan det leda till att den negativa påverkan av kadmium vid låg kadmiumexponering överskattas.

Detta projekt är en del av det program för hälsorelaterad miljöövervakning som initierats och finansieras av Naturvårdsverket. För uppföljning av de miljömål som riksdag och regering fastställt görs regelbunden ”miljöövervakning” av människors exponering (för bl.a. kadmium) för att kunna följa tidstrender och kartlägga geografiska skillnader. Uppdraget roterar mellan olika regioner sedan år 2000, och har tidigare genomförts i Göteborg år 2002/2003 och 2008/2009.

Syftet med projektet är att kartlägga vilken kadmiumexponering som föreligger hos kvinnor i Västsverige, andel kvinnor som i nuläget har höga kadmiumhalter, och om det finns någon skillnad i exponering jämfört med tidigare undersökningar. Provtagning har gjorts för bestämning av kadmium i urin - som mått på kroppsbördan - hos kvinnor i två åldersgrupper (20-29 och 50-59 år). För den äldre gruppen har också bestämning av kadmium i blod gjorts, samt analys av alfa-1-mikroglobulin i urin. Ett andra syfte var att reanalysera kadmium i urin i prover från yngre kvinnor som togs vid studien som genomfördes 2003. Anledningen är att kadmium i urin numera kan analyseras utan påverkan från molybden. (Akerstrom et al 2013 b).

Etiskt tillstånd för studien (Dnr: 740-14) gavs 2014, efter beslut vid Regionala etikprövningsnämnden i Göteborg.

Metoder

Urval och studiepopulation

Kvinnor 20-29 år ("Yngre kvinnor")

Under januari och februari 2015 kontaktades per brev 175 slumpvis utvalda kvinnor i åldern 20-29 år boende i Mölndals kommun. De tillfrågades om att delta i undersökningen rörande kadmiumexponering. I brevet fanns en beskrivning av syftet med undersökningen, en blankett om samtycke, ett frågeformulär, samt instruktion och utrustning för urinprovtagning. Yngre kvinnor som inte skickade in urinprov inom två till tre veckor fick en påminnelse per post.

60 yngre kvinnor sände in både urinprov och ifyllt frågeformulär. 3 av de 175 tillfrågade hade inaktuella adressuppgifter. Andelen yngre kvinnor som valde att delta var 35 %.

Kvinnor 50-59 år ("Medelålders kvinnor")

Under november och december 2014 tillfrågades 63 kvinnor, 50-59 år, boende i Mölndals kommun om deltagande i undersökningen. Frågan ställdes i samband med mammografiscreening-undersökning på Mölndals sjukhus. Deltagarna fick såväl skriftlig som muntlig information om syftet med studien.

De fick efter underskrift om samtycke lämna ett blodprov och fylla i ett frågeformulär, samt fick med sig instruktion och utrustning för urinprovtagning hem. Medelålders kvinnor som inte skickade in urinprov inom två till tre veckor kontaktades per telefon för påminnelse.

52 medelålders kvinnor lämnade blodprov, fyllde i frågeformulär och skickade in urinprov. Andelen medelålders kvinnor som valde att delta var 83 %. I ett fall fick man inte tillräckligt mycket blod vid provtagningen för att analysera B-Cd. Koagel i provtagningsrören förhindrade analys av ytterligare 6 prover. Totalt återstod 45 analyserbara blodprover.

Intervju om bakgrundsfaktorer

I frågeformuläret (bilaga 1A och 1B) kartlades längd, vikt, livstidsrökvanor (20 cigaretter per dag i ett år = 1 pack-år), eventuell känd yrkesexponering för kadmium, antal födda barn, födelse- och uppväxtland, födelseland för deltagarens föräldrar, eventuell diabetes, njursjukdom eller tablettbehandlad hypertoni, samt typ av kost och dricksvattenkälla (kommunal eller egen brunn) i hemmet. Kosten delades in i bland-, laktovegetarisk-, vegan-, glutenfri-, eller ”annan kost”.

Bestämning av kadmium och markörer för njurpåverkan

De kvinnor som accepterade att delta i studien använde det material de fått medsant i utskicket, alternativt fått vid besök på mammografiavdelningen. Materialet bestod av en dubbel pappmugg, två 13 ml polypropenrör förmärkta med kodnummer och en skriftlig information (bilaga 2) där kvinnorna ombads att enligt anvisning lämna prov från första morgonurinen. De två proverna sändes i ett speciellt svarskuvert per post till Arbets- och miljömedicin, Göteborg. Proverna förvarades i frys i avvaktan på analyser.

Ett av rören användes för analys av kadmium i urin, som utfördes vid Sahlgrenska Universitetssjukhuset Göteborg med induktivt kopplad masspektrometri (ICP-MS). ICP-MS instrumenteringen var utrustad med en kollisionscell trycksatt med helium för att eliminera interferensen från molybden i urin. Samma metod som för kadmium i blod (Fagerberg et al 2015) användes för kadmium i urin. Detektionsgränsen var 0,02 µg/l. Externt referensmaterial från Seronorm (Seronorm Trace Elements Urine nivå L-1 och L-2) analyserades i samma analysomgångar som de aktuella urinproverna. För L-1 (Lot: 1011644) erhöles ett medelvärde på $1,40 \pm 0,02$ nmol/l ($0,16$ µg/l) mot rekommenderade värdet 1,2 - 2,4 nmol/l. För L-2 (Lot: 1011645) erhöles ett medelvärde på $42,6 \pm 1,89$ nmol/l ($4,79$ µg/l) mot rekommenderade värdet 40 - 48 nmol/l.

Det andra provröret öppnades före nedfrysning för bestämning av specifik vikt (SG) med en portabel refraktometer (Digit-012, ref 8100.0120, Ser.nr. 066053). Densitetskorrigering av provsvaren utgick ifrån referensvärdet 1,015 (Suwazono et al., 2005) enligt formeln $U-Cd (\mu\text{g/l}) * (1,015 - 1) / (SG - 1)$.

Samma provrör användes senare för analys av kreatinin och alfa-1-mikroglobulin i urin (U-A1M). Kreatininanalyserna utfördes vid Klinisk Kemi, Sahlgrenska Universitetssjukhuset. A1M analyserades vid AMM, Göteborg, med ELISA-kit (Immundiagnostik AG, Bernheim, Tyskland), och tillverkarens prover analyserades samtidigt som proverna. Två U-A1M fick inhämtas från analyser utförda vid Klinisk Kemi vid Sahlgrenska universitetssjukhuset, då deras värden hamnade utanför kalibreringskurvan vid analys på AMM och därför inte kunde

tolkas korrekt. Sannolikt hade dessa prover givit höga värden även vid analys på AMM, då ett samband kunde observeras mellan höga mätvärden på de båda laboratorierna, trots olika analysmetoder.

Hos de medelålders kvinnorna togs i samband med besöket på mammografiavdelningen ett blodprov i 4 ml-rör (Vacuette nr 454056), för analys av kadmium vid Sahlgrenska Universitetssjukhuset med ICP-MS (Fagerberg et al 2015). Detektionsgränsen var 0,02 µg/l. Externt referensmaterial från Seronorm (Seronorm Trace Elements Whole Blood nivå L-1 och L-2) analyserades i samma analysomgångar som blodproverna. För L-1 (Lot: 1103128) erhöles ett medelvärde på $3,02 \pm 0,01$ nmol/l (0,34 µg/l) mot rekommenderade värdet 2,85 - 3,56 nmol/l. För L-2 (Lot: 1103129) erhöles ett medelvärde på $52,60 \pm 1,06$ nmol/l (5,91 µg/l) mot rekommenderade värdet 48,04 - 55,16 nmol/l.

Statistisk bearbetning

Den statistiska bearbetningen utfördes med SAS (SAS version 9.3). Skillnader mellan grupper testades med Wilcoxon rangsummetest. Tvåsidiga p-värden anges om inget annat specificeras. Inverkan av olika faktorer på U-Cd, B-Cd och U-A1M analyserades med multipel linjär regression, där så var motiverat efter logtransformering.

Resultat

Bakgrundsfaktorer

Yngre kvinnor

Medelåldern bland de 60 kvinnorna var 22,9 år. Av 60 personer hade 44 aldrig rökst. Av 16 någonsin-rökare var 11 f.d. rökare och 5 rökst fortfarande ("aktiva rökare"). Medelvärdet för antalet pack-år var 2,9 för alla som någonsin rökst, 1,4 hos de före detta rökarna och 6,4 för de som fortfarande rökst.

48 personer, 80 % åt normalkost. Av övriga angav 6 personer "annan kost". Genomsnittligt intag av ris var 1,7 gånger per vecka. 7 personer (12%) åt ris mer än 3 gånger per vecka. Tre personer fick sitt dricksvatten från egen brunn och 2 personer både från egen brunn och från det kommunala vattennätet. Övriga (92 %) hade kommunalt vatten i hemmet. 9 kvinnor hade 1-2 barn, övriga 51 hade ej fött barn. 8 personer var födda i annat land än Sverige. Ingen bedömdes ha varit kadmiumexponerad i sitt yrke.

Medelålders kvinnor

Medelåldern bland de 52 kvinnorna var 55,2 år. Av 52 personer hade 23 aldrig rökst. Av 29 någonsin-rökare var 24 f.d. rökare och 5 rökst fortfarande. Medelvärdet för antalet pack-år var 13,7 för alla som någonsin rökst, och 12,6 för de före detta rökarna. (I dessa beräkningar har 3 före detta rökare, som fyllt i sina formulär ofullständigt, exkluderats.) För de som fortfarande rökst var medelvärdet för antalet pack-år 18,4.

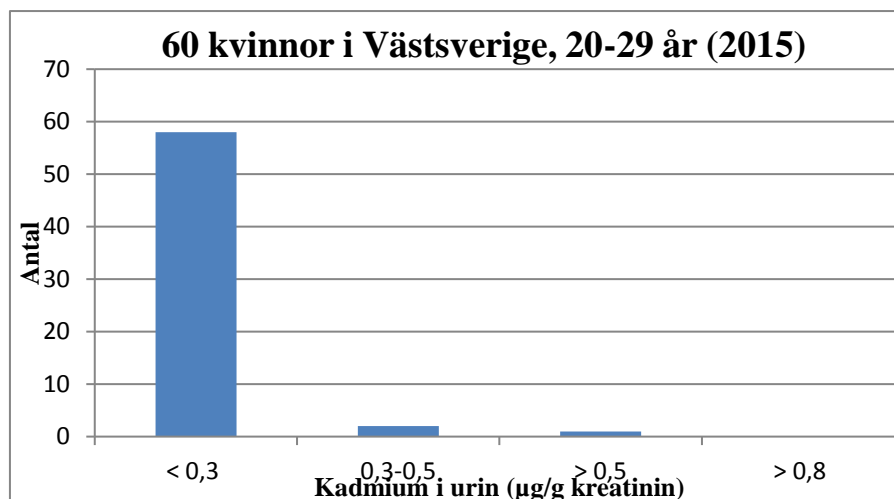
De flesta, 49 personer (94 %) åt normalkost. Genomsnittligt intag av ris var 1,2 gånger per vecka. 2 personer (4%) åt ris mer än 3 gånger per vecka.

Fyra personer fick sitt dricksvatten från egen brunn och 3 personer både från egen brunn och från det kommunala vattennätet. Resterande 45 personer, 87 %, hade kommunalt vatten i hemmet. 29 kvinnor hade 1-2 barn, 18 hade > 2 barn och 5 kvinnor hade ej fött barn. Medel- och medianantalet barn var 2. Åtta personer var födda i annat land än Sverige. Ingen bedömdes ha varit kadmiumexponerad i sitt yrke.

Kadmium i urin

Yngre kvinnor

57 kvinnor (95 %) hade U-Cd < 0,3 µg/g krea (se figur 1). Endast 3 yngre kvinnor (5 %) hade U-Cd > 0,3 µg/g krea och bara en av dessa >0,5 µg/g krea. Denna person var aldrig-rökare men född i ett utomnordiskt land och boende i Sverige sedan 2011.



Figur 1: Antal yngre kvinnor med U-Cd (µg/g krea) < 0,3, 0,3-0,5, > 0,5, respektive > 0,8.

Medianhalten för U-Cd hos samtliga yngre individer var 0,10 µg/g krea (se tabell 1). 3 av kvinnorna hade ett kreatininvärde > 3,0 g/l (där U-Cd värdet i µg/g krea blir ett osäkert mått) men resultatet påverkades inte nämnvärt när dessa individer togs bort. En person rapporterade diabetes men hennes resultat utgjorde ej något extremvärde.

Tabell 1: Kadmium i urin (U-Cd) hos samtliga 60 kvinnor i åldern 20-29 år (medianålder 23 år), U-Cd korrigerat för kreatinin respektive densitet, och uppdelning i rökkategorier.

Yngre	U-Cd ($\mu\text{g/g}$ krea)				U-Cd ($\mu\text{g/l}$ SG ref=1,015))			U-Cd ($\mu\text{g/l}$)	
	n	Medel	Median	Range	Medel	Median	Range	Medel	Median
Alla	60	0,13	0,10	0,03-0,78	0,14	0,11	0,03-0,78	0,24	0,17
Aldrig rökt	44	0,13	0,10	0,03-0,78	0,15	0,11	0,03-0,78	0,25	0,16
Någonsin rökt	16	0,12	0,10	0,05-0,44	0,13	0,10	0,05-0,49	0,21	0,17
F.d. rökare	11	0,12	0,07	0,05-0,44	0,13	0,09	0,05-0,49	0,19	0,17
Aktiva rökare	5	0,14	0,14	0,08-0,19	0,14	0,14	0,07-0,23	0,26	0,27

Då man uteslöt den kvinna som uppvisade det högsta kadmiumvärdet ($0,78 \mu\text{g/g}$ krea) ur beräkningen för gruppen som aldrig rökt, sjönk medelvärdet till $0,12 \mu\text{g/g}$ krea. Medelvärdet för densitets-korrigerat U-Cd sjönk samtidigt till $0,13 \mu\text{g/l}$.

U-Cd ($\mu\text{g/g}$ krea) var 40% högre hos aktiva rökare jämfört med personer som aldrig rökt, men skillnaden var inte statistiskt signifikant ($p = 0,11$). Det fanns inga skillnader i U-Cd ($\mu\text{g/g}$ krea) mellan aldrig-rökarna och någonsin-rökarna. Signifikant skillnad sågs dock i U-Cd ($\mu\text{g/g}$ krea) mellan personer födda i Sverige respektive utomlands ($p = 0,02$), kvinnor födda utomlands hade en median på $0,15 \mu\text{g/g}$ krea jämfört med $0,09 \mu\text{g/g}$ krea för kvinnor födda i Sverige.

Vid multipel linjär regression med U-Cd ($\mu\text{g/g}$ krea, logtransformerat) som beroende variabel sågs en signifikant effekt i totalmaterialet av ålder ($p = 0,004$) men ej av rökning (aldrig-rökare / någonsin-rökare) eller antal barn. Hos aldrig-rökarna var också ålder en signifikant faktor ($p = 0,02$).

Reanalys av U-Cd i prover från 2003 års studie

Genomsnittsdifferensen mellan de 71 urinprov som analyserades igen 2016, jämfört med 2003, var $0,05 \mu\text{g/l}$ lägre 2016. Vid reanalysen erhöles medianvärdet $0,11 \mu\text{g/g}$ kreatinin-korrigerat U-Cd, och medelvärdet $0,14 \mu\text{g/g}$ kreatinin. (se tabell 2). Det fanns en god korrelation mellan analys svaren de två åren (Spearman korrelation $0,94$ uttryckt i både $\mu\text{g/g}$ krea och i $\mu\text{g/l}$.)

Tabell 2. Kadmium i urin (U-Cd) hos 71 kvinnor i åldern 20-29 år undersökta 2003 och analyserade avseende kadmium med nytt instrument 2016. U-Cd i $\mu\text{g/l}$ är inte korrigerat för densitet. För medelvärdet anges även det tidigare högre genomsnittet för motsvarande antal personer enligt kadmiumanalys 2003 (kursiva siffror).

	n	U-Cd ($\mu\text{g/g}$ krea)			U-Cd ($\mu\text{g/l}$)		
		Median	Range	Medel	Median	Range	Medel
Alla	71	0.11	0.05-0.50	0.14/0.18	0.15	0.03-0.94	0.20/0.25
Aldrig rökt	49	0.11	0.05-0.50	0.14/0.18	0.14	0.03-0.94	0.20/0.25
Någonsin rökt	22	0.12	0.06-0.36	0.14/0.17	0.19	0.06-0.40	0.20/0.24
F.d. rökare	9	0.12	0.06-0.36	0.14/0.17	0.18	0.06-0.32	0.17/0.21
Aktiva rökare	13	0.11	0.07-0.27	0.13/0.17	0.19	0.07-0.40	0.22/0.27

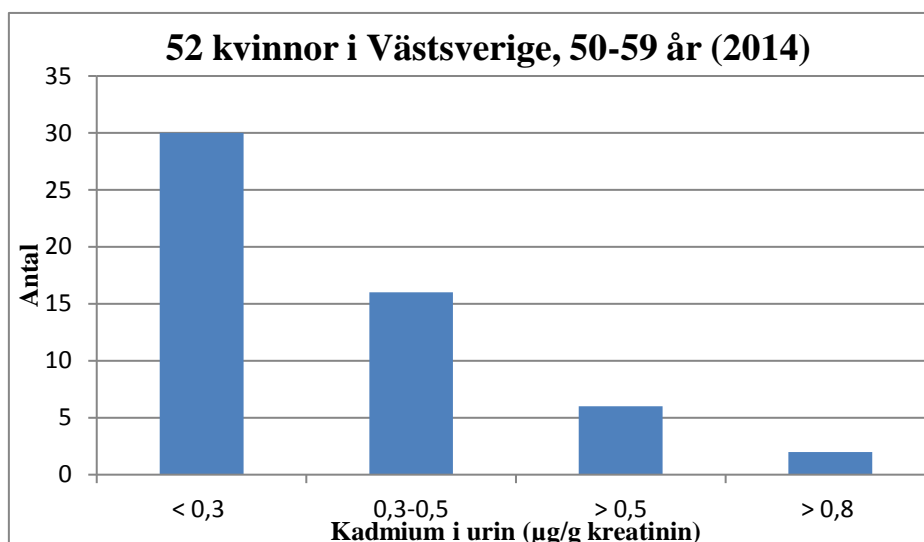
Medelålders kvinnor

30 kvinnor (58 %) hade U-Cd < 0,3 $\mu\text{g/g}$ krea (se figur 2). 22 kvinnor (42 %) hade U-Cd > 0,3 $\mu\text{g/g}$ krea och 16 av dessa hade U-Cd < 0,5 $\mu\text{g/g}$ krea. 6 kvinnor (12 %) hade U-Cd > 0,5 $\mu\text{g/g}$ krea och 2 kvinnor (4 %) hade U-Cd > 0,8 $\mu\text{g/g}$ krea.

Den procentuella andelen med U-Cd > 0,5 $\mu\text{g/g}$ krea var högst bland de aktiva rökarna, 20 %. Högst andel med U-Cd > 0,8 $\mu\text{g/g}$ krea sågs hos de f.d. rökarna, 8 % (se tabell 3).

Tabell 3: Andel (%) medelålders kvinnor med U-Cd ($\mu\text{g/g}$ krea) > 0,5 respektive > 0,8 uppdelat på rökategorier.

	U-Cd > 0,5	U-Cd > 0,8
Alla	12%	4%
Aldrig rökt	4%	0%
Någonsin rökt	14%	7%
F.d. rökare	13%	8%
Aktiva rökare	20%	0%



Figur 2: Antal medelålders kvinnor med U-Cd ($\mu\text{g/g krea}$) < 0,3, 0,3-0,5, > 0,5, respektive > 0,8.

Medianhalten för U-Cd hos samtliga medelålders individer var 0,27 $\mu\text{g/g krea}$ (se tabell 4). Inga låga eller höga kreatinivärden som kan påverka resultatens tillförlitlighet uppmättes. En kvinna rapporterade diabetes med hypertoni, en njursjukdom med hypertoni och 9 andra medicinerade mot hypertoni.

Tabell 4: Kadmium i urin (U-Cd) hos samtliga 52 kvinnor i åldern 50-59 år (medianålder 55 år), U-Cd korrigerat för kreatinin respektive densitet, och uppdelning i rökkategorier.

Medelålders	U-Cd ($\mu\text{g/g krea}$)				U-Cd ($\mu\text{g/l SG ref}=1,015$)			U-Cd ($\mu\text{g/l}$)	
	n	Medel	Median	Range	Medel	Median	Range	Medel	Median
Alla	52	0,32	0,27	0,11-1,14	0,27	0,24	0,08-1,19	0,30	0,24
Aldrig rökt	23	0,26	0,22	0,11-0,58	0,24	0,22	0,09-0,57	0,25	0,22
Någonsin rökt	29	0,36	0,32	0,12-1,14	0,28	0,27	0,08-1,19	0,33	0,25
F.d. rökare	24	0,35	0,29	0,12-1,14	0,27	0,24	0,08-1,19	0,30	0,25
Aktiva rökare	5	0,37	0,37	0,24-0,54	0,35	0,28	0,21-0,53	0,46	0,30

U-Cd ($\mu\text{g/g krea}$) var 68 % högre hos aktiva rökare jämfört med personer som aldrig rökt, men det fanns inga statistiskt signifikanta skillnader ($p > 0,05$) mellan aldrig-rökarna och de olika rök-kategorierna. Signifikant skillnad sågs inte heller mellan personer födda i Sverige respektive utomlands. Vid multipel linjär regression med U-Cd ($\mu\text{g/g krea}$, logtransformerat)

som beroende variabel sågs ingen signifikant effekt av rökning i totalmaterialet ($p = 0,09$) då hänsyn togs till ålder och antal barn.

Alfa-1-mikroglobulin hos medelålders kvinnor

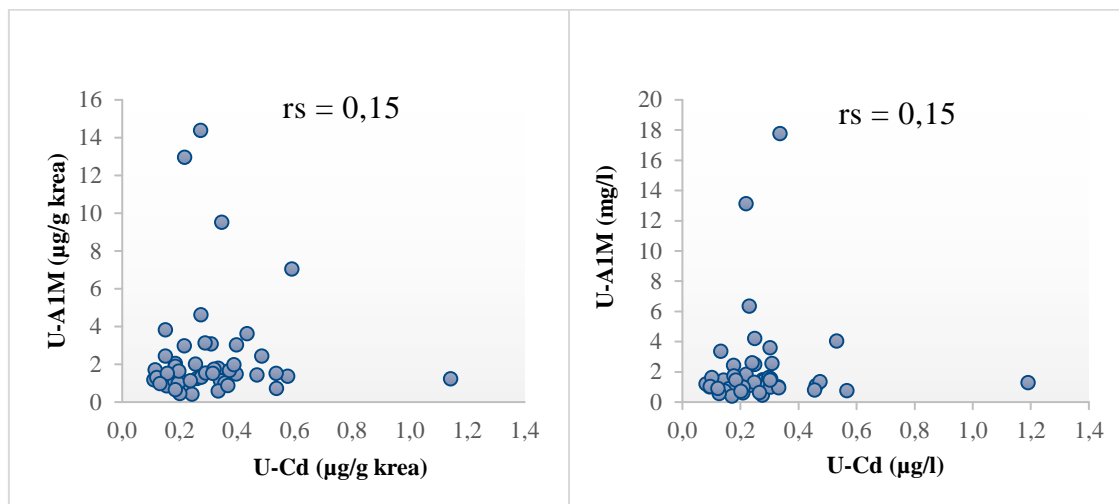
U-A1M (protein HC) framgår av tabell 5. En person angav i frågeformuläret att hon hade diabetes och en person angav njursjukdom. Dessa individer uteslöts ur beräkningarna, då U-A1M-värdena skulle kunna påverkas av dessa sjukdomar. 75:e percentilen för U-A1M var 2,4 mg/g kreatinin (1,7 mg/l densitetskorrigerat). Som framgår i tabellen ökar andelen som ligger över detta värde ej i grupperna med högre U-Cd.

Tabell 5: Halten U-A1M (kreatinin- och densitetskorrigerade värden) hos kvinnor 50-59 år uppdelat i grupper utifrån U-Cd-värde, samt andel kvinnor med värden över 75:e percentilen (för kreatininkorrigerat U-A1M) i respektive grupp.

U-Cd		U-A1M (mg/g krea)			U-A1M (mg/l SG ref=1,015))			Andel (%) > 75:e
(µg/g krea)	n	Medel	Median	Range	Medel	Median	Range	percentilen
Alla	50	3,4	1,5	0,4-49,9	2,5	1,3	0,4-21,3	
Alla - 1*	49	2,4	1,5	0,4-14,4	2,1	1,3	0,4-17,8	27
< 0,3	28	2,5	1,4	0,4-14,4	2,4	1,3	0,4-17,8	25
0,3-0,49	16	2,3	1,7	0,6-9,5	1,8	1,4	0,6-6,4	31
< 0,5	44	2,4	1,5	0,4-14,4	2,2	1,3	0,4-17,8	27
≥ 0,5	5	2,4	1,4	0,7-7,0	1,6	1,3	0,8-3,6	20

* En individ med högt U-A1M (analyserat på Klinisk kemi) kombinerat med lågt kreatinin uteslöts ur beräkningarna.

Det sågs ingen signifikant korrelation vare sig mellan U-A1M och U-Cd korrigerat för kreatinin eller korrigerat för specifik vikt (se figur 3). Vid multipel linjär regression med logtransformerat U-A1M (mg/g krea) som beroende variabel var varken antal barn, ålder eller rökning signifikanta faktorer.



Figur 3: U-AIM mot U-Cd korrigerat för kreatinin respektive specifik vikt (n = 49).

Blodkadmium hos medelålders kvinnor

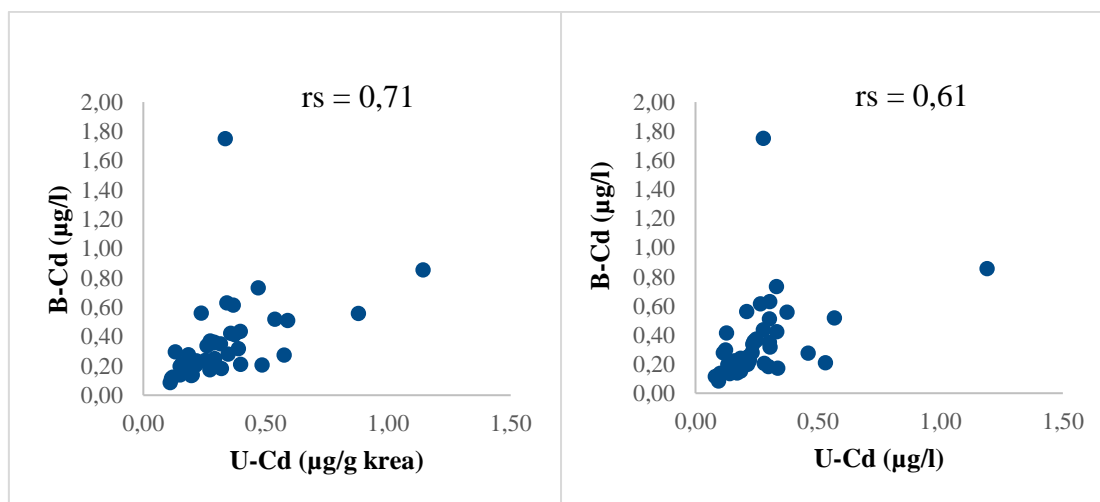
Medianhalten för B-Cd hos samtliga individer var $0,25 \mu\text{g/l}$ (se tabell 6) och $0,22 \mu\text{g/l}$ hos de som aldrig rökt. De 24 personer som någonsin rökt hade högre B-Cd, $0,32 \mu\text{g/l}$, jämfört med aldrig-rökarna. Bland någonsin-rökarna hade de aktiva rökarna en högre medianhalt B-Cd, $0,59 \mu\text{g/l}$, än de f.d. rökarna, $0,29 \mu\text{g/l}$.

Blodkadmium låg nästan 3 gånger högre hos de aktiva rökarna, jämfört med de som aldrig rökt ($p < 0,05$). Ingen signifikant skillnad sågs i B-Cd bland aldrig-rökare jämfört med de som någonsin rökt, eller jämfört med före detta rökare. Vid multipel linjär regression med logtransformerat B-Cd som beroende variabel var varken rökning ($p = 0,06$), ålder eller antal barn signifikanta faktorer.

Tabell 6: Kadmium i blod (B-Cd) hos samtliga 45 kvinnor i åldern 50-59 år (medianålder 56 år) och uppdelat på rökategorier.

Medelålders	B-Cd ($\mu\text{g/l}$)			
	n	Medel	Median	Range
Alla	45	0,34	0,25	0,09-1,75
Aldrig rökt	21	0,26	0,22	0,09-0,63
Någonsin rökt	24	0,41	0,32	0,11-1,75
F.d. rökare	20	0,34	0,29	0,11-0,86
Aktiva rökare	4	0,78	0,59	0,21-1,75

Signifikant korrelation fanns (se figur 4) mellan B-Cd och U-Cd korrigerat för kreatinin och för specifik vikt. (Spearman korrelation 0,71 för U-Cd uttryckt i $\mu\text{g/g}$ krea och 0,61 för U-Cd uttryckt i $\mu\text{g/l}$.) Däremot fanns ingen signifikant korrelation mellan B-Cd och U-A1M korrigerat för kreatinin eller specifik vikt.

**Figur 4:** B-Cd mot U-Cd korrigerat för kreatinin respektive specifik vikt (n = 45).

Diskussion

Kadmium i urin, yngre kvinnor

De yngre kvinnorna har genomsnittligt lägre halter än de medelålders, vilket beror på att kadmium har en lång halveringstid, lagras i njuren och ökar med åldern (Barregård et al 2010). Tobak i cigaretter innehåller kadmium som andas in vid rökning. Rökare har i båda åldersgrupperna högre medianhalt U-Cd än personer som aldrig rökt. Antalet aktiva rökare i båda åldersgrupperna är dock lågt (5 stycken vardera). Det är därför svårt att generalisera inverkan av rökning på kadmiumhalterna utifrån detta material.

Ingen sänkning i kadmiumhalter ses bland yngre kvinnor i Västra Götaland från 2003 och 2008 till 2015. Medianhalterna av U-Cd ($\mu\text{g/g}$ krea) i denna studie är jämförbara med undersökningen från Västra Götaland 2008 (Åkerstöm et al 2010). Halterna som redovisades i 2003 års studie (Sällsten et al 2003) låg högre än 2015. Den reanalys av prover från 2003 som gjorts i samband med denna studie - med ny analysmetod där inverkan från molybden inte utgör något problem – visar nu lägre halter, jämförbara med 2008/2015.

Jämfört med undersökningen från Stockholm 2009 (Berglund et al 2010) ligger halterna i Västra Götaland 2015 lägre. För densitetskorregerat kadmium är skillnaderna ännu något större. Vi fann ingen signifikant effekt av rökning i den yngre studiepopulationen men antalet aktiva rökare är också mycket lågt. Vid multipel linjär regression var ålder en signifikant faktor, d.v.s. U-Cd (kreatininkorregerat) var högre vid högre ålder. Vi fann också ett signifikant högre U-Cd ($\mu\text{g/g}$ krea) hos yngre kvinnor födda utomlands, jämfört med i Sverige. Detta överensstämmer med en tidigare studie av kadmium i urin hos unga kvinnor med utomnordisk bakgrund 2012-2013 (Sällsten et al, Göteborg 2014), där man såg att dessa personer generellt uppvisade klart högre halter av U-Cd. Resultatet skulle eventuellt kunna förklaras av skillnader i kostintag, och i undersökningen 2012-2013 framstod högre intag av ris som en väsentlig bakomliggande faktor.

Det har föreslagits att indikatorn för U-Cd skall vara andelen kvinnor som överskrider 0,5 $\mu\text{g/g}$ krea, vilket innebär 5 % överrisk för tidiga (subkliniska) effekter på njurfunktionen, respektive andelen som överskrider 0,8 $\mu\text{g/g}$ krea, vilket innebär 10 % överrisk (Berglund och Åkesson 2008). I denna undersökning överskred en yngre kvinnas U-Cd 0,5 $\mu\text{g/g}$ krea (2 % av totalmaterialet). Denna person var född utanför Norden och hade bott i Sverige de senaste fyra åren. I undersökningen från Västra Götaland 2008 överskred ingen yngre kvinnas U-Cd 0,5 $\mu\text{g/g}$ krea.

Kadmium i urin, medelålders kvinnor

Medianen av kadmium i urin ($\mu\text{g/g}$ krea) i denna studie är jämförbar med resultatet från undersökningen i Skåne 2010 (Skerfving et al 2012) men något lägre jämfört med studien i Stockholm 2009 (Berglund et al 2010). Medianen hos medelålder kvinnor i Västra Götaland 2002 (Barregård et al 2003) låg högre än 2015, men resultatet kan ha påverkats av analysmetoden på samma sätt som för yngre kvinnor (se diskussion ovan). Medianen av U-Cd ($\mu\text{g/g}$ krea) för aldrig-rökande medelålders kvinnor i denna studie var något högre ($p = 0,045$) jämfört med undersökningen i Västra Götaland 2008 (Åkerström et al 2010).

Vi fann inga statistiskt signifikanta skillnader i U-Cd ($\mu\text{g/g}$ krea) mellan aldrig-rökarna och olika rökkategorier. Antalet aktiva rökare är dock, som tidigare nämnts, lågt.

Det har föreslagits att indikatorn för U-Cd skall vara andelen kvinnor som överskrider 0,5 µg/g krea (Berglund och Åkesson 2008), som nämns ovan. I denna undersökning överskred 12 % av de medelålders kvinnornas U-Cd 0,5 µg/g krea, och 4 % överskred även 0,8 µg/g krea. I föregående undersökning från Västra Götaland 2008 var motsvarande siffror snarlika, 11 % respektive 2,5 %.

Markör för njurpåverkan

Liksom i undersökningen från Västra Götaland 2008 (Åkerström et al 2010) sågs inget samband mellan U-A1M och U-Cd hos de medelålders kvinnorna i denna studie. U-A1M ligger generellt något högre än 2008. Det fanns heller ingen signifikant korrelation mellan U-A1M och B-Cd.

Kadmium i blod

Kadmium i blod har inte mätts tidigare i Västra Götaland. Medianhalten av B-Cd (0,25 µg/l) överensstämmer relativt väl med halterna hos medelålders kvinnor i Skåne 2010 (Skerfving et al 2012). Vi såg en högre medianhalt hos personer som någonsin rökt, jämfört med aldrig-rökare, och de aktiva rökarna hade i genomsnitt nästan tre gånger högre blodkadmiumhalter än aldrig-rökarna. Vid multipel linjär regression var dock varken rökning ($p = 0,06$), ålder eller antal barn signifikanta faktorer.

Det fanns signifikant korrelation mellan B-Cd och U-Cd korrigerat både för kreatinin och för specifik vikt. Detta fann man även hos medelålders kvinnor i Skåne 2010.

Validitet

Andelen tillfrågade personer som valde att medverka i undersökningen var hög bland de medelålders kvinnorna, 89 %, men låg bland de yngre (som enbart kontaktades per brev), endast 35 %. Även i den senaste motsvarande studien ifrån Stockholm (Berglund et al 2010) var deltagarfrekvensen i den yngre ålderskategorin låg. Möjligen kan man därför framöver tänka sig att gå ifrån den slumpmässiga urvalsmetoden till att söka deltagare på exempelvis undersköterske-, apotekar-, eller dietistprogram i landet. Dessa utbildningar har en relativt hög andel studerande födda utanför Sverige, och kan därför lämpa sig väl för att studera skillnader mellan utlandsfödda och svenskfödda yngre kvinnors kadmiumexponering.

Studiepopulationerna i undersökningarna från Västra Götaland 2003, 2008 och 2015 kommer från jämförbara geografiska områden (Härryda och Mölndals kommun). Materialen som använts vid provtagning har varit likartade i alla undersökningar. Vid kadmiumanalyserna har externa referensmaterial, som visat god överensstämmelse, använts.

Tack

Tack till Lisa Svedbom för hjälp med blodprovstagning, Gunnel Garsell för administrativ hjälp och till mammografienheten vid Sahlgrenska Universitetssjukhuset för nyttjande av lokal samt hjälp med rekrytering av medelålders kvinnor.

Referenser

- AKERSTROM M., LUNDH T., BARREGARD L., SALLSTEN G. (2013) Effect of molybdenum oxide interference on urinary cadmium analyses. *Int Arch Occup Environ Health*, Jul;86(5):615-7.
- AKERSTROM M., SALLSTEN G., LUNDH T., BARREGARD L. (2013) Associations between urinary excretion of cadmium and proteins in a nonsmoking population: renal toxicity or normal physiology? *Environ Health Perspect*, 121:187-191.
- ALFVEN, T., ELINDER, C. G., CARLSSON, M. D., GRUBB, A., HELLSTROM, L., PERSSON, B., PETTERSSON, C., SPANG, G., SCHUTZ, A., JARUP, L. (2000) Low-level cadmium exposure and osteoporosis. *J Bone Miner Res*, 15, 1579-86.
- ALFVEN, T., ELINDER, C. G., HELLSTROM, L., LAGARDE, F., JARUP, L., CARLSSON, M. D., GRUBB, A., PERSSON, B., PETTERSSON, C., SPANG, G., SCHUTZ, A. (2004) Cadmium exposure and distal forearm fractures Low-level cadmium exposure and osteoporosis. *J Bone Miner Res*, 19, 900-5.
- BARREGARD L., LAGGING E., LUNDH T., MÖLNE J., WALLIN M., OLAUSSON M., MODIGH C., SALLSTEN G. (2010) Cadmium, mercury and lead in kidney cortex of living kidney donors: Impact of different exposure sources. *Environ Res* 110, 47-54.
- BARREGÅRD L, SÄLLSTEN G, NYSTRÖM L, LUNDH T. (2003) Kadmiumexponering och markörer för njurpåverkan hos medelålders kvinnor i Västsverige. Rapport 2003, VMC Göteborg. www.amm.se, <http://ki.se/imm/alla-rapporter>
- BERGLUND, M., ÅKESSON, A., NERMELL, B., VAHTER, M. (1994) Intestinal absorption of dietary cadmium in women depends on body iron stores and fiber intake. *Environ Health Perspect*, 102, 1058-66.
- BERGLUND M., PALM B., ÅKESSON A. (2010) Kadmiumexponering och markör för njurpåverkan hos yngre och medelålders kvinnor i Stockholms län – tidsserie. Rapport 2010, IMM Stockholm. <http://ki.se/imm/alla-rapporter>
- BERGLUND M., ÅKESSON A. (2008) Utvärdering av genomförda studier av halter av kadmium i urin hos två åldersgrupper av kvinnor. Rapport 2008, IMM Stockholm. <http://ki.se/imm/alla-rapporter>
- BUCHET, J. P., LAUWERYS, R., ROELS, H., BERNARD, A., BRUAUX, P., CLAEYS, F., DUCOFFRE, G., DE PLAEN, P., STAESSEN, J., AMERY A. ET AL. (1990) Renal effects of cadmium body burden of the general population. *Lancet*, 336, 699-702.
- ENGSTRÖM A., MICHAELSSON K, SUWAZONO Y., WOLK A., VAHTER M., ÅKESSON A. (2011) Long-term cadmium exposure and the association with bone mineral DENSITY and fractures in population- based study among women. *J Bone Miner Res*, 26:486-495.
- FAGERBERG B., BARREGARD L., SALLSTEN G., FORSGARD N., OSTLING G., PERSSON M., BORNE Y., ENGSTROM G., HEDBLAD B. (2015) Cadmium

exposure and atherosclerotic carotid plaques--results from the Malmo diet and Cancer study. *Environ Res*, 136: 67-74.

GALLAGHER C. M., MOONGA B. S., KOVACH J. S. (2010) Cadmium, follicle-stimulating hormone, and effects on bone in women age 42-60 years, NHANES III. *Environ res*, 110:105-111.

JARUP, L., ÅKESSON, A., HELLSTROM, L., ALFVEN, T., CARLSSON, M. D., GRUBB, A., PERSSON, B., PETTERSSON, C., SPANG, G., SCHUTZ, A., ELINDER, C. G., BERGLUND, M., NORDBERG, G., VAHTER, M. (2009) Current status of cadmium as an environmental health problem Low level exposure to cadmium and early kidney damage: the OSCAR study Health effects of cadmium exposure--a review of the literature and a risk estimate Enzymuria in a population living near a cadmium battery plant. *Toxicol Appl Pharmacol*, 238, 201-8.

JARUP, L., BERGLUND, M., ELINDER, C. G., NORDBERG, G., VAHTER, M., CARLSSON, M. D., HELLSTROM, L., PERSSON, B., SCHUTZ, A. (1998) Health effects of cadmium exposure--a review of the literature and a risk estimate Enzymuria in a population living near a cadmium battery plant. *Scand J Work Environ Health*, 24 Suppl 1, 1-51.

JARUP, L., CARLSSON, M. D., ELINDER, C. G., HELLSTROM, L., PERSSON, B., SCHUTZ, A. (1995) Enzymuria in a population living near a cadmium battery plant. *Occup Environ Med*, 52, 770-2.

JARUP, L., HELLSTROM, L., ALFVEN, T., CARLSSON, M. D., GRUBB, A., PERSSON, B., PETTERSSON, C., SPANG, G., SCHUTZ, A., ELINDER, C. G., BERGLUND, M., NORDBERG, G., VAHTER, M. (2000) Low level exposure to cadmium and early kidney damage: the OSCAR study Health effects of cadmium exposure--a review of the literature and a risk estimate Enzymuria in a population living near a cadmium battery plant. *Occup Environ Med*, 57, 668-72.

NORDBERG G.F, NOGAWA K., NORDBERG M. Cadmium. In: *Nordberg G.F., Fowler B.A, Nordberg M. editors. Handbook on the toxicology of metals, Vol. 2. 4th edition. Academic Press Inc. (London) Ltd, Elsevier; 2015, p 667-716.*

OLSSON, I. M., BENSRYD, I., LUNDH, T., OTTOSSON, H., SKERFVING, S., OSKARSSON, A. (2002) Cadmium in blood and urine--impact of sex, age, dietary intake, iron status, and former smoking--association of renal effects. *Environ Health Perspect*, 110, 1185-90.

SCHUTTE R., NAWROT T.S., RICHART T. ET AL. (2008) Bone resorption and environmental exposure to cadmium in women:A population study. *Environ. Health Perspect* 6, 777-783.

SKERFVING S., LÖFMARK L., RENTSCHLER G., LUNDH T. (2012) Kadmiumhalter i blod och urin hos skånska kvinnor 2010 - med jämförelser bakåt till 1999/2000. Rapport 2012, AMM Lund.

https://www.skane.se/Upload/Webbplatser/Labmedicin/Verksamhetsomr%C3%A5den/AMM/Publikationer/Rapport_%205_2012.pdf, <http://ki.se/imm/alla-rapporter>

- STAESSEN, J. A., ROELS, H. A., EMELIANOV, D., KUZNETSOVA, T., THIJS, L., VANGRONSVELD, J., FAGARD, R. (1999) 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*, 353, 1140-4.
- SUWAZONO, Y., ÅKESSON, A., ALFVEN, T., JARUP, L. & VAHTER, M. (2005) Creatinine versus specific gravity-adjusted urinary cadmium concentrations. *Biomarkers*, 10, 117-26.
- SUWAZONO, Y., SAND, S., VAHTER, M., FILIPSSON, A. F., SKERFVING, S., LIDFELDT, J., ÅKESSON, A. (2006) Benchmark dose for cadmium-induced renal effects in humans. *Environ Health Perspect*, 114, 1072-6.
- SÄLLSTEN G., BARREGÅRD L., LUNDH T. (2003). Kadmiumexponering och markörer för njurpåverkan hos yngre kvinnor i Västsverige. Rapport 2003, VMC Göteborg. www.amm.se, <http://ki.se/imm/alla-rapporter>
- SÄLLSTEN G., ÅKERSTRÖM M., SVEDBOM L., LUNDH T., BARREGÅRD L. (2014). Biomonitorering av kadmium i urin hos unga kvinnor med invandrarbakgrund. Rapport 2014, VMC Göteborg. www.amm.se, <http://ki.se/imm/alla-rapporter>
- THOMAS L. D. K., MICHAËLSSON K., JULIN B., WOLK A., ÅKESSON A. (2011) Cadmium exposure and fracture incidence among men: A population-based prospective cohort study. *J Bone Miner Res*, 26:1601-1608.
- WALLIN M., BARREGÅRD L., SÄLLSTEN G., LUNDH T., KARLSSON M.K., LORENTZON M., OHLSSON C., MELLSTRÖM D. (2016) Low-Level Cadmium Exposure Is Associated With Decreased Bone Mineral Density and Increased Risk of Incident Fractures in Elderly Men: The MrOS Sweden Study. *J Bone Miner Res*, Apr;31(4):732-41.
- ÅKERSTRÖM M., LUNDH T., BERGEMALM-RYNELL K., BARREGÅRD L., SÄLLSTEN G. (2010) Kadmiumexponering och markör för njurpåverkan hos yngre och medelålders kvinnor i Västsverige 2008. Rapport 2010, VMC Göteborg. www.amm.se, <http://ki.se/imm/alla-rapporter>
- ÅKESSON A., BERGLUND M., SCHÜTZ A., BJELLERUP P., BREMME K., VAHTER M. (2002) Cadmium Exposure in Pregnancy and Lactation in Relation to Iron Status. *Am J Public Health*, 2002; 92(2): 284–287.
- ÅKESSON, A., BJELLERUP, P., LUNDH, T., LIDFELDT, J., NERBRAND, C., SAMSIOE, G., SKERFVING, S., VAHTER, M. (2006) Cadmium-induced effects on bone in a population-based study of women. *Environ Health Perspect*, 114, 830-4.
- ÅKESSON, A., LUNDH, T., VAHTER, M., BJELLERUP, P., LIDFELDT, J., NERBRAND, C., SAMSIOE, G., STROMBERG, U., SKERFVING, S. (2005) Tubular and glomerular kidney effects in Swedish women with low environmental cadmium exposure. *Environ Health Perspect*, 113, 1627-31.

Bilaga 1A.
Enkät yngre kvinnor



Sahlgrenska Universitetssjukhuset
Arbets- och miljömedicin, VMC



Frågeformulär – kadmiumentoxering hos kvinnor i Västsverige

Namn _____ Född år _____

Längd _____ Vikt _____ Kod-nr _____

RÖKVANOR

Har du **någonsin rökt** dagligen under minst en månad?

ja, fortsatt till nästa fråga Nej → gå vidare till UPPVÄXT

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

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

Har du rökt enbart cigaretter? Ja Även pipa?

Om du varit rökare, ange hur många cigaretter du i genomsnitt har rökt per dag i olika åldrar.
Börja med perioden 10-14 år och fortsatt till din nuvarande åldersgrupp.

Antal cigaretter per dag: 10-14 år _____ st 15-24 år _____ st 25-29 år _____ st

UPPVÄXT I SVERIGE OCH ANDRA LÄNDER

Jag har själv bott i Sverige sedan år

Jag är född i (land)

Min mor är född i och min far i

BARN

Jag har fött _____ barn

SJUKDOMAR

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

TYP AV KOST DE SENASTE 5 ÅREN:

- Vanlig blandkost, dvs. äter det mesta.
 Enbart laktovegetarisk kost, dvs. äter inte kött, fisk eller ägg.
 Mest laktovegetarisk kost, men äter ibland fisk och ägg.
 Vegankost, dvs. äter inte kött, fisk, ägg, mjölkprodukter eller dricker mjölk.
 Glutenfri kost.
 Annan kost, beskriv _____

Hur många gånger i veckan äter du ris?gångar/vecka

Vilken typ av dricksvatten använder du? Kommunalt Egen brunn

Har du arbetat med kadmium? Ja Nej Vet ej

Provsvär, Ersättning

Önskar du veta provresultat? (kan ta ett år) Ja Nej

Önskar ersättning i form av 2 biobiljetter 6 Trisslotter

Om ersättning och/eller provsvär önskas, skriv adress.....
.....

Om vi har några ytterligare frågor får vi då ringa upp dig? Ja Nej

Om ja, ange ditt telefonnummer dagtid _____

Om du har några frågor angående enkäten kan du ringa

Karin Wilde dagtid (ej onsdag) 031- 786 63 08
Annika Hovgard dagtid (ej fredag) 031-786 62 96
Gerd Sällsten dagtid 031-786 28 97

Bilaga 1B.
Enkät medelålders kvinnor



Sahlgrenska Universitetssjukhuset
Arbets- och miljömedicin, VMC



Frågeformulär – kadmiumexponering hos kvinnor i Västsverige

Namn _____ Född år _____

Längd _____ Vikt _____ Kod-nr _____

RÖKVANOR

Har du **någonsin rökt** dagligen under minst en månad?

ja, fortsatt till nästa fråga Nej → gå vidare till UPPVÄXT

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

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

Har du rökt enbart cigaretter? Ja Även pipa?

Om du varit rökare, ange hur många cigaretter du i genomsnitt har rökt per dag i olika åldrar. Börja med perioden 10-14 år och fortsatt till din nuvarande åldersgrupp.

Antal cigaretter per dag: 10-14 år _____ st 15-24 år _____ st 25-29 år _____ st

30-39 år _____ 40-49 år _____ 50-59 år _____

UPPVÄXT I SVERIGE OCH ANDRA LÄNDER

Jag har själv bott i Sverige sedan år

Jag är född i (land)

Min mor är född i och min far i

BARN

Jag har fött _____ barn

SJUKDOMAR

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

TYP AV KOST DE SENASTE 5 ÅREN:

- Vanlig blandkost, dvs. äter det mesta.
 Enbart laktovegetarisk kost, dvs. äter inte kött, fisk eller ägg.
 Mest laktovegetarisk kost, men äter ibland fisk och ägg.
 Vegankost, dvs. äter inte kött, fisk, ägg, mjölkprodukter eller dricker mjölk.
 Glutenfri kost.
 Annan kost, beskriv _____

Hur många gånger i veckan äter du ris?gångar/vecka

Vilken typ av dricksvatten använder du? Kommunalt Egen brunn

Har du arbetat med kadmium? Ja Nej Vet ej

Provsvär, Ersättning

Önskar du veta provresultat? (kan ta ett år) Ja Nej

Önskar ersättning i form av 2 biobiljetter 6 Trisslotter

Om ersättning och/eller provsvär önskas, skriv adress.....

.....

Om vi har några ytterligare frågor får vi då ringa upp dig? Ja Nej

Om ja, ange ditt telefonnummer dagtid _____

Om du har några frågor angående enkäten kan du ringa

Karin Wilde dagtid (ej onsdag) 031- 786 63 08
Annika Hovgard dagtid (ej fredag) 031-786 62 96
Gerd Sällsten dagtid 031-786 28 97

Bilaga 2. Instruktion för provinsamlingen



Sahlgrenska Universitetssjukhuset
Arbets- och miljömedicin, VMC, 2014-09-25



Forskningsprojekt om kadmium hos kvinnor

Här följer en instruktion för provinsamlingen.

- Vi ber att du tar och postar prover en måndag, tisdag, onsdag eller torsdag – så att det inte blir liggande onödigt länge på posten.
- Provet skall vara från den första morgonurinen. Ett tips är att kvällen före placera muggen i sin påse på toalettlocket, så blir det lättare att komma ihåg det på morgonen.
- Tag ut bägarna ur plastpåsen utan att röra vid bägarnas insida med fingrarna. OBS! Tag inte isär de båda bägarna utan använd dem dubbelt.
- Kissa i bägaren så att den blir fylld ungefär till hälften. OBS! Kissa inte i något annat kärl, för då finns det risk att provet förorenas.
- Tag sedan provrören, ett i taget, skruva av proppen (lägg den med öppningen uppåt) och fyll båda upp till ca 2 cm från kanten med urin. Det är lättare att hålla om Du trycker på bägarens kanter en aning, så att det formas en pip.
- Sätt på proppen och skruva åt den hårt.
- Stoppa tillbaka de båda fyllda provrören i plastpåsen och knyt till den. Lagg därefter påsen i det medföljande svarskuvertet och lägg även med det ifyllda frågeformuläret. Skicka med posten till VMC, Arbets- och miljömedicin (adressen står på kuvertet).
- Resultatet av kadmiumanalysen beräknas vara färdigt inom cirka ett år. Du kommer då att meddelas via brev.

Som ersättning för att du deltar kommer vi att skicka **två biobiljetter** eller **6 Trisslotter** till dig inom två veckor efter att vi fått svarskuvertet från dig.

Om du har några frågor om provtagningen, kan Du kontakta:

Annika Hovgard, specialistläkare

Tfn 031-786 62 96

Karin Wilde, leg läkare

Tfn 031-786 63 08