

Övervakningsmanual

Kadmium i urin hos yngre och medelålders kvinnor Hälsorelaterad miljöövervakning



Version 2:0, 2023-05-19

Handledning för miljöövervakning

Beslutärendets nr: NV-05204-23

Innehåll

1.	Bakgrund.....	3
2.	Syfte	3
3.	Strategi	3
3.1.	Provplatser/övervakningsstationer	4
3.2.	Frekvens och tidpunkter	4
3.3.	Statistiska aspekter	4
4.	Undersökningen	5
4.1.	Variabler.....	5
4.2.	Observations- och provtagningsmetoder	5
4.3.	Utrustningslista.....	5
4.4.	Tillvaratagande av prov och analysmetod.....	6
4.5.	Fältprotokoll.....	6
5.	Andra förutsättningar inför undersökningens genomförande	6
5.1.	Krav på tillstånd	6
5.2.	Säkerhetsaspekter	6
6.	Kvalitetssäkring	6
6.1.	Fältarbete.....	7
6.2.	Laboratorieanalyser.....	7
6.3.	Utbildning.....	7
6.4.	Rapportering.....	7
7.	Hantering och leverans av data	7
8.	Synergieffekter.....	8
9.	Tids- och kostnadsuppskattning.....	8
9.1.	Fasta kostnader.....	8
9.2.	Analyskostnader	8
9.3.	Tidsåtgång	8
10.	Författare och kontaktpersoner	8
11.	Referenser	8
12.	Uppdateringar, versionshantering	9

1. Bakgrund

Spridning av kadmium till miljön sker till följd av industriell verksamhet och indirekt genom innehållet i produkter och via vägtrafik och sopförbränning. Stora mängder kadmium har tidigare spridits på åkermark med handelsgödsel. I vissa områden i Sverige finns till följd av berggrunden naturligt förhöjda nivåer av kadmium. Kadmium tas lätt upp av växternas rötter och halten i grödor varierar beroende på växtslag, markförhållanden och luftnedfall. Människor exponeras framför allt via kosten. Kostens sammansättning, framför allt spannmålskonsumtion och fiberinnehåll, men även konsumtion av skaldjur, lever och njure påverkar kadmiumintaget. Spridningen i exponering mellan individer är mycket stor också i områden utan känd kadmiumkontamination. Även rökning är en viktig faktor där rökare har betydligt högre exponering än icke-rökare eftersom tobak innehåller kadmium och absorptionen i lungorna är hög. Njuren är känslig för kadmium som ansamlas i njurbarken. Effekter på njurfunktionen ses efter lång tid vid omgivningsexponering. Forskning har även påvisat samband mellan kadmiumexponering från omgivningen och ökad risk för effekter på skelettet, hjärt-kärlsjukdom och cancer och även med barns utveckling (1). Tidsserien om kadmium i yngre och medelålders kvinnor tillhör delprogrammet *Biologiska mätdata – metaller*.

2. Syfte

Denna miljöövervakningsmetod beskriver mätningar av kadmium (Cd) i urin hos kvinnor i två olika åldersgrupper. Syftet med studierna är att få kunskap om nivåerna i befolkningen samt att följa tidstrenden för kadmiumbelastningen. Urin är en lämplig matris för studier av kadmium. Kadmiumhalten i urin speglar exponeringen, mängden som har ansamlats i njurarna och kroppsbelastningen, och den kan användas för att skatta risken för hälsoeffekter. Tidsserien är också en produkt i den officiella statistiken under miljötillståndet relaterat till hälsa.

3. Strategi

Urin samlas in från kvinnor i två åldersgrupper, 20–29 och 50–59 år, och analys sker med avseende på kadmium i urin (U-Cd, exponeringsmarkör). Man har valt att fokusera på dessa två åldersgrupper då kvinnor i barnafödande ålder och kvinnor runt menopaus anses vara känsliga grupper vad gäller exponering och hälsoeffekter av kadmium. För rekrytering av kvinnor i de aktuella åldersgrupperna görs ett slumpmässigt urval från befolkningsregistret inom de definierade geografiska områdena (Skåne, Västra Götaland, Stockholm, och Norr- och Västerbotten) och därefter kontaktas kvinnorna via brev. Brevutskicken koordineras av utföraren. De kvinnor som väljer att delta får fylla i ett frågeformulär (Bilaga 1) rörande nuvarande och tidigare rökvanor, antal födda barn, kostvanor, och sjukdomar samt lämna ett urinprov för analys.

3.1. Provplatser/övervakningsstationer

Undersökningen omfattar fyra olika geografiska områden i landet för att få en uppfattning om eventuella regionala skillnader. Dessa områden innefattar Skåne, Västra Götaland, Stockholm, Norr- och Västerbotten.

3.2. Frekvens och tidpunkter

Undersökningarna innefattar ett 150–200 kvinnor vart tredje år och själva provtagningen sker kontinuerligt under större delen av året. Man varierar även mellan de två åldersgrupperna (20–29 år och 50–59 år) vilket innebär att varje åldersgrupp undersöks vart sjätte år.

3.3. Statistiska aspekter

För att kunna påvisa en statistiskt signifikant skillnad mellan grupper som utsätts för olika mängder kadmium eller skillnader i sådan exponering över tid krävs att tillräckligt många personer ingår i de grupper som skall jämföras. Vad som är tillräckligt beror på hur små skillnader i exponeringsnivåer man vill kunna identifiera och hur stor spridningen är i populationen. Generellt gäller att ju större undersökningsgrupperna är, desto mindre skillnader kan man detektera och desto säkrare blir exponeringsuppskattningen. Från kostnadssynpunkt är det naturligtvis bättre med så små grupper som möjligt. Det finns datorbaserade statistikprogram som kan beräkna gruppstorlek och statistisk power, men det kan även vara klokt att rådfråga en statistiker inför en planerad undersökning.

För dessa undersökningar har antalet individer varierat men målsättningen är nu att den ska innefatta ungefär ett 50-tal kvinnor från varje geografiskt område, vilket ger ett totalt antal på runt 200 kvinnor vid varje provtagningsomgång.

4. Undersökningen

4.1. Variabler

Område	Företeelse	Variabel ¹	Metod-moment	Enhet / klassade värden	Prioritet (ange ev. direktiv/förordning) ²	Frekvens och tidpunkter	Referens till analysmetod (alt bifoga som bilaga)
Skåne/Västtra Götaland/ Stockholm/ Norr- och Västerbotten	Kvinnor (20–29 år eller 50–59 år)	Cd i urin	Späds med HNO ₃ och analys med ICP-MS	µg/L eller µg/g kreatinin	Obligatorisk	Vart 3:e år	(2, 3)
Skåne/Västtra Götaland/ Stockholm/ Norr- och Västerbotten	Kvinnor (20–29 år eller 50–59 år)	Specifik vikt av urin	Refraktometer	Enhetslöst	Obligatorisk	Vart 3:e år	(3)
Skåne/Västtra Götaland/ Stockholm/ Norr- och Västerbotten	Kvinnor (20–29 år eller 50–59 år)	Kreatinin halten i urin		g/L	Obligatorisk	Vart 3:e år	(2)
Skåne/Västtra Götaland/ Stockholm/ Norr- och Västerbotten	Kvinnor (20–29 år eller 50–59 år)	Ålder (år), kostvanor, dricksvatten, antal barn, rökning, sjukdomar etc.	Frågeformulär		Obligatorisk	Vart 3:e år	

4.2. Observations- och provtagningsmetoder

Slumpvis utvalda kvinnor i de båda åldersgrupperna kontaktas genom brev med förfrågan om att delta i denna studie angående kadmiumexponering. I brevet finns en beskrivning av syftet med undersökningen, ett frågeformulär (bilaga 1) och en metodbeskrivning för urinprovtagning (bilaga 2). Brevet innehåller även utrustningen för urinprovtagning (pappersbägare för uppsamling av urin, provrör med skruvkork (20 ml), etiketter och plastpåsar) samt ett svarskuvert. Morgonurin samlas i pappersbägaren och hålls över i provröret som försluts och förses med etikett. Pappersbägare och provrör ska ha testats och befunnits vara kadmiumfria.

4.3. Utrustningslista

För urinprovtagning behövs en pappers- eller plastbägare för uppsamling av urin, provrör med skruvkork (20 ml), etiketter, plastpåsar, och ett svarskuvert (bilaga 2).

¹ I de flesta fall liktydigt med *Mätvariabel*, se sid. 4.

² Anges obligatorisk bör även kravställande/förordning specificeras.

4.4. Tillvaratagande av prov och analysmetod

För analys bör en metod med tillräcklig känslighet användas, exempelvis har man under många år använt ”Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry; ICPMS” som är en känslig metod för mätningar av olika typer av metaller och andra spårelement, inklusive kadmium (2, 3). Innan mätningarna späds provet med salpetersyra.

Analys av kreatinin i urin sker med standardmetodik, vanligtvis på ett kliniskt ackrediterat laboratorium (2). Analys av densiteten i urin utförs med en refraktometer (3).

4.5. Fältprotokoll

Alla deltagare fyller i ett frågeformulär (bilaga 1) rörande nuvarande och tidigare rökvanor, antalet födda barn, sjukdom samt generella kostvanor (normalkost, laktovegetarisk, vegankost etc.) och dricksvattenkälla (kommunalt vatten eller egen brunn) då detta kan påverka exponeringen för kadmium. Personerna ska även uppge ursprungsland och om ett annat än Sverige hur länge de har varit bosatt i Sverige då även detta kan påverka deras exponeringsförhållanden. Födelseår/ålder fås från register. Här finns också de adressuppgifter som är nödvändiga vid utförandet av studien.

Sedan finns även ett protokoll för urinprovtagningen i hemmet (bilaga 2).

5. Andra förutsättningar inför undersökningens genomförande

5.1. Krav på tillstånd

För alla undersökningar som rör studier på människor måste en etikansökan inlämnas och godkännas hos Etikprövningsnämnden innan undersökningarna kan påbörjas

5.2. Säkerhetsaspekter

Det finns inga kända risker med provtagning av urin. Det man bör tänka på är att allt material som samlas in och data som genereras anses vara känsliga personuppgifter och ska därför behandlas i enlighet med GDPR.

6. Kvalitetssäkring

Ett kvalitetssäkringsprogram skall integreras i alla exponeringsstudier för att det totala felet i exponeringsdata skall bli så litet som möjligt. Kvalitetssäkringen inkluderar alla steg i en studie såsom planering, utbildning av personal, information och instruktioner till försökspersoner, kontroll av material och instrument, insamling, transport och förvaring av prover, analys av prover, registrering, utvärdering och rapportering av data.

6.1. Fältarbete

Provtagningen sker av kvinnorna själva i hemmet, se detaljerat provtagningsprotokoll (bilaga 2). Det är viktigt att kvinnorna följer instruktionen så att man undviker risken för kontaminering av provet.

6.2. Laboratorieanalyser

För att utföra ovan föreslagna mätningar av kadmium i urin med ICPMS krävs personal med utbildning inom analytisk kemi eller motsvarande. Det finns inget krav på ackreditering men laboratoriet ska kunna uppvisa bra resultat från interkalibreringsstudier och korrektheten för samtliga mätningar övervakas genom inkludering av lämpliga kvalitetskontroller.

6.3. Utbildning

Det krävs ingen utbildning för provtagning av urin utan detta kan utföras av studiedeltagaren med hjälp av tydliga instruktioner (bilaga 2).

6.4. Rapportering

Resultaten av kvalitetskontrolldata skall rapporteras tillsammans med exponeringsdata, annars är det omöjligt att göra jämförelser över tid och/eller mellan olika studier. Om orimliga värden uppmätts så bör dessa prover analyseras flera gånger för att säkerställa den faktiska koncentrationen. Samtliga prover pseudonymiseras under pågående hantering av prover och analyser och därefter sker även en avkodning innan data överförs till datavärden.

7. Hantering och leverans av data

Datalagring sker hos datavärden. Data (kadmiumkoncentrationen i urin samt urinens densitet och kreatininhalt) levereras till datavärden i Excel format i enlighet med vad som finns beskrivet på datavärdens hemsida (<https://ki.se/imm/halsorelaterad-miljoovervakning>). Aktuella analysresultat ska åtföljas av uppgifter om laboratorium samt använda analysmetoder. Dessutom ska det tydligt framgå om mindre-än-värden (<) avser detektionsgräns eller kvantifieringsgräns (d.v.s. rapporteringsgräns). Data finns tillgängliga hos datavärden, Institutet för Miljömedicin, Karolinska Institutet.

Densitetsjustering av urinkoncentrationer görs systematiskt enl. följande ekvation:

$$C_{\text{densitetsjusterad}} = C_{\text{biomarkör}} \times (1 - \rho_{\text{medel}}) / (1 - \rho_{\text{urinprov}})$$

där $C_{\text{biomarkör}}$ är koncentrationen av ämnet/biomarkören i urinprovet, ρ_{medel} är medelvärdet av densitet för proverna från alla studiedeltagare och ρ_{urinprov} är densiteten i urinprovet från varje studiedeltagare. Enheten är $\mu\text{g/l}$.

För kreatininjustering divideras koncentrationen av biomarkören med koncentrationen av kreatinin, vilket kan konverteras och anges både i enheten $\mu\text{g/g}$ kreatinin eller $\mu\text{mol/mol}$ kreatinin.

8. Synergieffekter

Tidstrenden för kadmium i urin kan jämföras med kadmiumhalterna som uppmäts i livsmedel inom Livsmedelsverkets matkorgsundersökningar för att se om de följer samma mönster samt jämföra halter med relevanta populationer i de matvaneundersökningar som Livsmedelsverket genomför.

9. Tids- och kostnadsuppskattning

9.1. Fasta kostnader

Den totala kostnaden för projektet, inklusive analyskostnader, beräknades 2021 vara cirka 1,700,000 SEK

9.2. Analyskostnader

Den uppskattade kostnaden för probbearbetning och efterföljande ICPMS analyser av kadmium i urin och mätning av densitet i urin är cirka 1400 SEK/per prov (år 2021). Mätningar av kreatinin i urin utförs av etablerade sjukhuslaboratorium och följer därmed deras kostnader (<50 SEK per prov).

9.3. Tidsåtgång

Undersökningen tar ca två år att genomföra och innefattar då rekrytering av kvinnor, analys av prover, bearbetning av data, och rapportering.

10. Författare och kontaktpersoner

Kontakt Naturvårdsverket:

Karin Norström

karin.norstrom@naturvardsverket.se

Författare av övervakningsmanualen

Maria Kippler

Maria.kippler@ki.se

Organisation: Institutet för Miljömedicin, Karolinska Institutet

11. Referenser

1. Åkesson A, Barregard L, Bergdahl IA, Nordberg GF, Nordberg M, Skerfving S. Non-renal effects and the risk assessment of environmental cadmium exposure. *Environ Health Perspect.* 2014;122(5):431-8.
2. Tägt J, Helte E, Donat-Vargas C, Larsson SC, Michaelsson K, Wolk A, et al. Long-term cadmium exposure and fractures, cardiovascular disease, and mortality in a prospective cohort of women. *Environ Int.* 2022;161:107114.
3. Gustin K, Barman M, Stråvik M, Levi M, Englund-Ögge L, Murray F, et al. Low-level maternal exposure to cadmium, lead, and mercury and birth outcomes in a Swedish prospective birth-cohort. *Environ Pollut.* 2020;265(Pt B):114986.



SWEDISH
ENVIRONMENTAL
PROTECTION
AGENCY

9(15)

12. Uppdateringar, versionshantering

Version 2:0, 2023-05-19. Omfattande revidering genomförd

Version 1:0, 2007-11-22. Första versionen.

Bilaga 1 Frågeformulär**Undersökning av miljöföroreningar hos kvinnor i Sverige**

Namn: _____

Personnummer: _____

Längd: _____

Vikt: _____

FÖDELSELAND

I vilket land är du född?

 Sverige Annat land, ange vilket: _____

Jag har bott i Sverige sedan år: _____

Min mor är född i (ange land): _____ och min far är född i (ange land): _____

UTBILDNING

Vilken är den högsta utbildning som du har avslutat?

 Ej avslutat grundskola eller annan grundläggande utbildning Grundskola, folkskola, yrkesutbildning eller motsvarande (högst 9 år) Gymnasium, läroverk, folkhögskola eller motsvarande Universitet eller högskola**SYSSELSÄTTNING**

Vilken är din nuvarande sysselsättning?

 Yrkesarbetar, ange nuvarande yrke _____ Studerar, ange vad _____ Annat, vad _____**RÖKVANOR**

Är du rökare?

 Ja Nej

Har du någonsin rökt mer än 10 cigaretter per år under de senaste 25 åren?

 Ja Nej**KVINNOHÄLSA**

Har du fött barn?

 Ja, ange antal _____ Nej

Har du menstruationer?

 Ja, regelbundet varje månad Ja, men oregelbundet Nej Vilket år upphörde dina menstruationer? _____

Har du någon gång fått besked om att du har järnbrist?

 Ja, men bara i samband med graviditet eller amning Ja, även när jag inte har varit gravid eller ammat Nej Osäker

HEM OCH FRITID

Vilken typ av dricksvatten används för konsumtion i hemmet

- Kommunalt dricksvatten
 Osäker
 Enskilt dricksvatten (egen brunn eller anslutet till vattenförening)
Vid enskilt dricksvatten; Rensas vattnet med filter? Ja Nej Osäker

Är det plastgolv i rummet där du oftast sover?

- Ja Nej Osäker

Hur gammalt är golvet i rummet där du oftast sover?

- Nyare än 5 år 5-15 år 16-30 år Äldre än 30 år Osäker

Sysslar du själv med jakt eller övningskytte?

- Ja Nej

SJUKDOM

Har du diabetes typ2? Ja Nej

Har du någon njursjukdom? Ja Nej

Äter du medicin för högt blodtryck? Ja Nej

KOSTTILLSKOTT OCH HÄLSOKOSTPREPARAT

Intar du några kosttillskott eller hälsokostpreparat?

- Ja, vilket/vilka _____
 Nej

KOSTVANOR

Ange den typ av kost som bäst stämmer för dig

- Vanlig blandkost (jag äter det mesta)
 Enbart laktovegetarisk kost (jag äter inte kött, fisk och ägg)
 Mest laktovegetarisk kost, men äter ibland fisk och ägg
 Vegankost (äter inte kött, fisk, ägg eller mjölkprodukter)
 Annan kost, beskriv _____

Har du förändrat din kost det senaste året?

- Ja Hur _____
 Nej

Hur ofta äter du mat där råvaror kommer från konservburk?

- Varje dag
 Varannan dag
 Några dagar per vecka
 En gång per vecka
 Mer sällan

Hur stor andel av dessa livsmedel äter du fullkorn- eller fiberrika varianter av. Kryssa för det alternativ som stämmer bäst.

	Ingen/ liten andel (mindre än 25 %)	Ungefär hälften	Det mesta (mer än 75 %)
Bröd			
Ris			
Pasta			
Bulgur, couscous, andra matgryn			

Hur ofta äter du rätter med färs eller grytbitar från älg, rådjur, hjort eller vildsvin?

- Aldrig
 Någon gång per år
 1-3 gånger per månad
 1 gång per vecka
 2-3 gånger per vecka
 4-6 gånger per vecka

Vilken typ av salt används hemma hos dig?

- Salt med jod Salt utan jod Osäker

ERSÄTTNING FÖR DELTAGANDE

- Ja tack! 2 st biobiljetter
 Ja, tack! 6 st trisslotter
 Nej tack!

Om vi har några ytterligare frågor, får vi då ringa upp er?

- Ja. Vänligen ange telefonnummer dagtid: _____
 Nej

Bilaga 2 Instruktion för urinprovtagning

Provet skall vara från den första morgonurinen. Ett tips är att kvällen innan placera muggen i sin påse på toalettlocket, så blir det lättare att komma ihåg det på morgonen. Samla och skicka provet en måndag, tisdag eller onsdag för att undvika att provet ligger onödigt länge på posten.



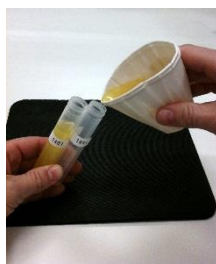
Låt den dubbla pappersbägaren vara kvar i plastpåsen och forma den så att den återfår sin ursprungliga form. Ta ut bägaren ur plastpåsen utan att röra dess insida med fingrarna. OBS! Låt bägarna sitta ihop så blir det stadigare och använd inte något annat kärl, eftersom det då finns risk att provet förorenas.



Urinera i bägaren så den blir fylld till hälften. Använd inte något annat kärl vid provtagningen, det blir då en stor risk att provet förorenas.



Ta sedan provrören, ett i taget, skruva av proppen (lägg proppen med öppningen uppåt). Fyll rören till cirka 1 cm från kanten. Det är lättare att hålla om du trycker på bägarens kanter en aning, så att det formas en pip



Sätt på proppen och skruva åt den ordentligt.



Stoppa tillbaka de fyllda provrören i plastpåsen och knyt till den. Lägg därefter påsen tillsammans med det ifyllde frågeformuläret i det medföljande förfrankerade svarskuvertet. Posta kuvertet samma dag du tar provet (ej torsdag, fredag, lördag eller söndag) till adressen står på kuvertet.

