

---

# miljø og sundhed

Sundhedsstyrelsens Rådgivende Videnskabelige Udvalg for Miljø og Sundhed

Formidlingsblad 21. årgang, nr. 2, sept. 2015

---

Læs om

[polybromerede diphenyl ether \(PBDE\)](#)

[nanopartikler i arbejdsmiljøet](#)

[sociale forhold og aldring](#)

[lungeeksponering for forskellige typer af kulstofnanorør](#)

[abstracts fra årsmødet om arktisk miljø og sundhed den 28. maj](#)

Se også

[Kalender 2015-16](#)

---

---

## Indhold

Polybromerede diphenyl ether (PBDE) og perfluorerede alkylforbindelser (PFAS) i gravide kvinders blod - nye resultater fra Odense Børnekohorte..... 3

Nanopartikler i arbejdsmiljøet - en risiko for mandlig frugtbarhed?..... 15

Social gradient i allostatisk belastning blandt midaldrende danskere..... 23

Kroppens reaktion på lungeeksponering for forskellige typer af kulstofnanorør - et studie i mus ..... 31

Abstracts fra årsmødet om arktisk miljø og sundhed den 28. maj 2015..... 39

Set på internet..... 47

Kalender 2015-2016..... 50

## Miljø og sundhed

Bladet henvender sig primært til forskere, beslutningstagere og administratorer, der beskæftiger sig med miljø og sundhed.

## Udgives af:

Sundhedsstyrelsens Rådgivende Videnskabelige Udvalg for Miljø og Sundhed

## Redaktion:

Ulla Vogel (ansv)

Tina Kold Jensen

Hilde Balling

21. årgang, nr. 2, september 2015.

Eftertryk mod kildeangivelse.

ISSN elektronisk 1601-4146

<http://miljoogsundhed.sst.dk/blad/ms1502.pdf>

## Det nye nummer af bladet

Når jeg læser et nyt nummer af "miljø og sundhed", glæder jeg mig over, at vi endnu engang kan præsentere spændende artikler om forskning inden for miljø og sundhed.

Det kan også kun lade sig gøre, fordi der så mange forskere, som gerne vil bidrage med en artikel på dansk om deres forskning. Særligt tilfredsstillende er det, at så mange unge forskere skriver om deres ph.d-projekter.

I denne omgang er det Sarah Søs Poulsen fra Det Nationale Forskningscenter for Arbejdsmiljø, der skriver om resultaterne af sin afhandling om effekter af eksponering for forskellige typer af kulstofnanorør i mus, både om effekter i lungerne og om systemiske effekter.

Karin Sørig Hougaard et als artikel handler om, at indånding af nanopartikler kan påvirke sædproduktionen hos voksne hanmus og at de påvirker sædkvaliteten hos afkommet, når drægtige hunmus udsættes herfor.

Katrin Vorkamp et al har set på forekomst af PBDE og PFAS i serumprøver fra gravide kvinder i Odense Børnekohorte. Begge stofgrupper er udfaset på globalt plan, men forbuddet gælder ikke alle enkeltstoffer. Er man særligt interesseret i de to stofgrupper, er her mulighed for en imponerende opdatering.

Åse Marie Hansen et al skriver om noget helt andet, nemlig om social gradient i allostatisk belastning, hvor sidstnævnte er en betegnelse for den slitage på kroppen, der opstår, når man udsættes for gentagen eller kronisk stress og som har vist sammenhæng med socioøkonomisk status. En spændende opfølgning på udvalgets møde om miljø og aldring sidste år.

God læselyst!

Hilde Balling

---

---

# Polybromerede diphenyl ether (PBDE) og perfluorerede alkylforbindelser (PFAS) i gravide kvinders blod - nye resultater fra Odense Børnekoorte

Af Katrin Vorkamp<sup>1</sup>, Flemming Nielsen<sup>2</sup>, Henriette Boye Kyhl<sup>3</sup>, Lars Bo Nielsen<sup>4</sup>, Torben Barington<sup>5,6</sup>, Tina Kold Jensen<sup>2</sup>

---

## Sammenfatning

Vi har undersøgt koncentrationer af polybromerede diphenyl ether (PBDE) og perfluorerede alkylforbindelser (PFAS) i hhv. 100 og 200 serumprøver fra gravide kvinder i Odense Børnekoorte. PBDE er bromerede flammehæmmere, mens PFAS er overfladebehandlingsmidler med et stort spektrum af anvendelser. Begge stofgrupper er udfaset på globalt plan, men forbuddet omfatter ikke alle enkeltstoffer. Blandt PBDE-kongenerne havde den fuldt bromerede BDE-209 en relativ høj koncentration (median 7,5 ng/g lipid), fulgt af BDE-47, BDE-99 og BDE-153. PFOS var det dominerende PFAS-enkeltstof (median 8,4 ng/ml), men de perfluorerede octan-, nonan- og decansyrer blev også detekteret i tæt på 100 % af prøverne. Koncentrationerne er sammenlignelige med andre europæiske undersøgelser og som regel under det niveau, hvor der er fundet effekter i epidemiologiske studier.

Korrelationsanalyser tyder på de samme eksponeringsveje inden for de respektive stofgrupper, men ikke på tværs af stofgrupperne. Her kan stofgruppernes forskellige anvendelser og fysisk-kemiske egenskaber spille en rolle.

## Indledning

I 2001 trådte Stockholm Konventionen i kraft med det formål at udfase eller begrænse anvendelsen af svært nedbrydelige organiske kontaminanter (*persistent organic pollutants, POPs*). Forud for konventionen lå en erkendelse af, at disse typer kemikalier er nødt til at blive reguleret på globalt plan, idet stofferne kan transporteres over lange afstande og akkumuleres i fødekæder langt fra deres kilder. I 2004 blev den første gruppe kemikalier reguleret igennem Stockholm Konventionen, det såkaldte "beskidte dusin", som bl.a. omfattede polyklorerede biphenyler (PCB) og klorerede pesticider såsom DDT. Vedtagelsen af Stockholm Konventionen betød også, at man nu havde et værktøj til at klassificere og evaluere stoffernes "POP-lignende" egenskaber, dvs. deres persistens, toksicitet, bioakkumuleringssevne og lang-distance transport.

Polybromerede diphenyl ether (PBDE) og per-/polyfluorerede alkylforbindelser (PFAS) blev optaget i 2009 som den næste generation af "POPer" og udvidede dermed spektret af POP-forbindelser fra klorerede til andre halogenerede forbindelser. PBDE er en gruppe af bromerede flammehæmmere, som ligesom PCB omfatter 209 enkeltkongener og som har været på markedet i form af tre kommercielle produkter: PentaBDE, OctaBDE og DecaBDE. De to førstnævnte har været forbudt i Europa

---

<sup>1</sup> Aarhus Universitet, Institut for Miljøvidenskab, Frederiksborgvej 399, 4000 Roskilde.

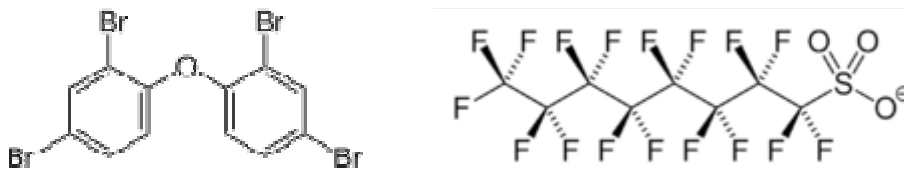
<sup>2</sup> Syddansk Universitet, Institut for Sundhedstjenesteforskning, J.B. Winsløws Vej 17A, 5000 Odense C.

<sup>3</sup> Odense Universitetshospital, H.C. Andersen Børnehospital, Sdr. Boulevard 29, 5000 Odense C.

<sup>4</sup> Rigshospitalet, Klinisk Biokemisk Afdeling, Blegdamsvej 9, 2100 København Ø.

<sup>5</sup> Odense Universitetshospital, Klinisk Immunologisk Afdeling, Sdr. Boulevard 29, 5000 Odense C.

<sup>6</sup> Odense Patient Data Explorative Network (OPEN), Odense Universitetshospital, Sdr. Boulevard 29, 5000 Odense C.



Figur 1: Kemiske strukturer for BDE-47 (til venstre) og PFOS (til højre).

siden 2004, mens DecaBDE er forbudt i elektrisk og elektronisk udstyr i Europa (RoHS Direktiv). PentaBDE blev primært brugt i polyurethanskum i møbler, og OctaBDE hovedsageligt anvendt i plastik, som f.eks. bruges til computere. DecaBDE har mange anvendelser, bl.a. i byggesektoren. I lighed med PCB findes PBDE overalt i miljøet og i mennesker (1,2), dog generelt i lavere koncentrationer end PCB. Figur 1 viser strukturen for BDE-47, et af indholdsstofferne i PentaBDE og måske den bedst undersøgte kongener.

PFAS omfatter forskellige stofgrupper og enkeltstoffer. Fælles er den unikke egenskab at være både vand- og fedtafvisende, hvilket bruges til overfladebehandling i f.eks. køkkenprodukter, mademballage, tekstiler, i maling og mange andre forbrugerprodukter. Specielt C<sub>8</sub>-forbindelser har fået meget opmærksomhed, f.eks. perfluorooctansulfonsyre (PFOS) og perfluorooctansyre (PFOA), men der findes mange andre stoffer i produktionsprocessen, f.eks. fluortelomeralkoholer, perfluorsulfonamider og perfluoralkylsulfonamidoethanoler, som kan være problematiske for miljø og sundhed. Specielt PFOS er fundet udbredt i miljøet og i mennesker (3,4).

PentaBDE, OctaBDE, PFOS og perfluorooctansulfonylfluorid, et udgangsstof i PFOS-fremstillingen, er nu reguleret gennem Stockholm Konventionen. Pga. deres stabilitet i miljøet og nogle produkters lange livstid vil eksponeringen dog fortsætte i flere år. Eksponeringen af gravide kvinder er særlig kritisk, da både PBDE- og PFAS-enkeltstoffer kan transporteres over placenta, hvilket medfører en eksponering af det ufødte barn (5-7). Vi har derfor undersøgt serumprøver af gravide kvinder i

Odense Børnekoorte for deres indhold af PBDE og PFAS. Resultaterne for denne undersøgelse er tidligere publiceret (8) og vil blive diskuteret her i en dansk og international kontekst.

### Metoder

Odense Børnekoorte omfatter ca. 2.500 deltagende familier (9). Familierne blev skriftligt og mundtligt orienteret om kohorten og de tilhørende undersøgelser. Der blev indsamlet skriftligt samtykke og efterfølgende taget serumprøver fra de gravide kvinder i graviditetsuge 10-16 i foråret 2011. 200 prøver blev analyseret for PFAS, de første 100 af dem yderligere for PBDE. Undersøgelsen var godkendt af Videnskabsetisk Komité for Region Syddanmark (Projekt ID S-20090130).

PFAS-analysen er baseret på metoden af Haug et al. (2009) (10) og bruger væskechromatografi med tandem massespektrometer (LC-MS/MS). To Betasil C<sub>8</sub> kolonner til væskrokromatografi er brugt til hhv. ekstraktion og adskillelse af PFAS-stofferne. Tabel 1 viser en liste over de enkeltstoffer, der er målt for hhv. PFAS og PBDE. PBDE-kongenerne blev ekstraheret vha. Soxhlet, og ekstrakterne blev oprenset på en søjle med aluminiumoxid og kiselgel (med og uden syretilsætning). Ekstrakterne blev analyseret ved gaskromatografi (GC) med MS. Der er brugt to forskellige GC-kolonner til hhv. BDE-209 og de lavtbromerede kongener. Denne metode er også brugt til analyser af PBDE i bl.a. placenta og biota (11,12) og er akkrediteret af DANAK. Begge analysemetoder brugte en omfattende kvalitetssikring og kvalitetskontrol, bl.a. analyser af blindprøver, dobbeltbestemmelser,

Tabel 1: PFAS- og PBDE-enkeltstoffer, der indgår i denne undersøgelse. LOQ: Kvantificeringsgrænse (*limit of quantification*).

Forbindelse	PFAS	PBDE	
	LOQ (ng/ml)	Kongener	LOQ (ng/ml)
Perfluorhexansulfonsyre (PFHxS)	0,03	BDE-17	0,002-0,056
Perfluoroctansulfonsyre (PFOS)	0,03	BDE-28	0,011-0,056
Perfluoroctansyre (PFOA)	0,03	BDE-47	0,002-0,027
Perfluornonansyre (PFNA)	0,03	BDE-66	0,002-0,056
Perfluordecansyre (PFDA)	0,03	BDE-99	0,004-0,028
Perfluoroctansulfonamid (PFOSA)	0,03	BDE-100	0,004-0,028
N-Methyl-perfluoroctansulfonamidacetat (N-MeFOSAA)	0,03	BDE-153	0,002-0,028
N-Ethyl-perfluoroctansulfonamidacetat (N-EtFOSAA)	0,03	BDE-154	0,002-0,028
		BDE-183	0,002-0,056
		BDE-209	0,021-0,136

*in house* eller certificerede referencematerialer og deltagelser i præstationsprøvninger. Begge metoder har lave detektionsgrænser, som ligeledes fremgår af tabel 1.

Da de hydrofobe PBDE-kongener forventes at være associeret med fedtet i prøven, er der også bestemt lipidindholdet for alle prøver. Lipid er bestemt som sum af triglyerider, phospholipider og kolesterol, hvor molare koncentrationer er omregnet til masse-baserede koncentrationer som beskrevet af Grimvall et al. (1997) (13).

## Resultater og diskussion

### PFAS

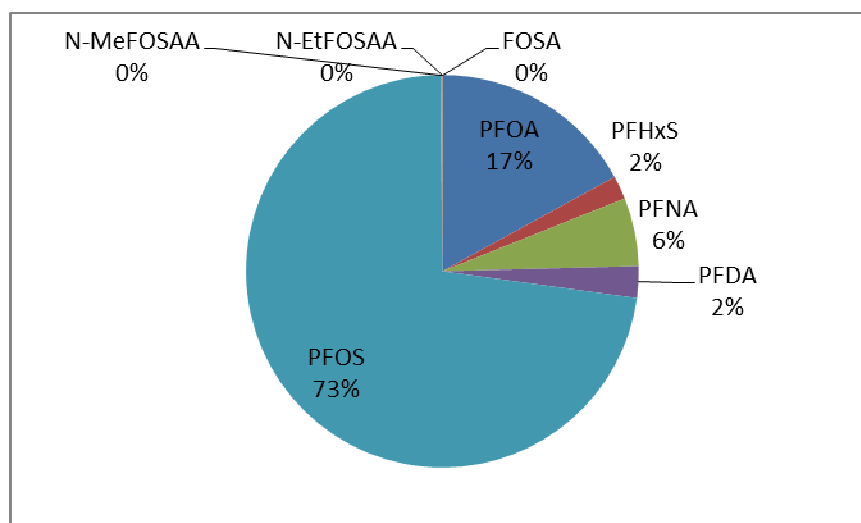
I lighed med tidligere undersøgelser var PFOS det dominerende enkeltstof i denne stofgruppe (figur 2). Mens tre af stofferne (PFOSA, N-MeFOSAA og N-EtFOSAA) kun havde koncentrationer over detektionsgrænsen i ganske få prøver (tabel 2), kunne de øvrige stoffer også påvises i næsten alle prøver, dog med lavere koncentrationer end PFOS. Koncentrationen aftog i følgende rækkefølge: PFOS > PFOA > PFNA > PFDA = PFHxS.

Sammenlignet med tidligere undersøgelser i Danmark (14,15), som analyserede serumprøver fra 1990'erne, er niveauerne af PFOS og

PFOA nu lavere. Dengang var mediankoncentrationerne 35 og 5,6 ng/ml for hhv. PFOS og PFOA, mens de er 8,4 og 1,8 ng/ml i vores undersøgelse (tabel 2). Svenske resultater har vist et fald i koncentrationerne af PFOS og PFOA, og prøver fra 2010 havde en PFOS-mediankoncentration på 7,6 ng/ml (16), hvilket er tæt på vores resultater. I en norsk undersøgelse var mediankoncentrationerne lidt lavere, på hhv. 5,5 og 1,1 ng/ml for PFOS og PFOA (17).

Desuden er der god overensstemmelse med resultaterne for det europæiske biomonitoringsprogram DEMOCOPHES, som viste en mediankoncentration for PFOS i danske mødre på 7,6 ng/ml (18). Også for de øvrige stoffer stemmer mediankoncentrationerne overens med resultaterne fra DEMOCOPHES. PFOS-resultaterne er også tæt på koncentrationer målt i USA: F.eks. er der rapporteret en mediankoncentration for PFOS på 8,2 ng/ml (19). Tidligere fandt man generelt højere koncentrationer i USA end i Europa (20), men koncentrationerne i USA ser ud til at være faldet hurtigere end i Europa.

Selvom PFHxS kun har seks C-atomer, har det den længste halveringstid på ca. 8 år i mennesker, mens halveringstiderne for PFOS og PFOA blev beregnet til hhv. 5,4 og 3,8 år (21).



Figur 2: Gennemsnitlig sammensætning af PFAS i serumprøver fra gravide kvinder i Odense Børnekoorte. Figuren er gengivet fra Vorkamp et al. (2014) (8) med tilladelse af Springer Science + Business Media.

Ligesom PFOS og PFOA har PFHxS lavere koncentrationer i vores undersøgelse (hvilket bekræftes af DEMOCOPHES (18)) end i den tidligere undersøgelse af Vestergaard et al. (2012)(15), som analyserede prøver fra 1990erne.

Generelt kan der forventes en ændring i PFAS-mønstret, da PFOS er udfaset og en række erstatningsstoffer er brugt i stigende grad (22). Miljøovervågningen af PFAS i Arktis, som viser et sammensat globalt billede uden nævneværdige lokale kilder, viste et tydeligt skift fra stigende til faldende koncentrationer for PFOS i 2006 (23). Flere projekter beskæftiger sig med erstatningsstofferne, deres miljømæssige stabilitet og menneskernes risiko for eksponering (24).

For at sætte koncentrationerne i perspektiv har vi sammendraget eksempler på epidemiologiske studier i relation til børn, hvor eksponerings- og effektsammenhænge er undersøgt. Det bør fremhæves, at der kan være mange andre faktorer, der spiller ind og bidrager til en effekt, således at serumkoncentrationen alene ikke direkte kan relateres til en effekt. Desuden vil effekten også være afhængig af en række forhold omkring den enkelte person, såsom

alder og generelt helbred. Litteraturen viser, at der er fundet nogle associationer mellem høj PFAS-eksponering og lavere fødselsvægt samt nedsat immunfunktion (tabel 3). Flere eksempler er beskrevet af Vorkamp et al. (2014) (8) og Bach et al. (2015) (25). Et stigende antal undersøgelser fokuserer nu også på andre stoffer end PFOS og PFOA. Jensen et al. (2015) (26), for eksempel, fandt i Odense Børnekoorte en sammenhæng mellem PFNA/PFDA og risikoen for abort.

### PBDE

Blandt PBDE-kongenerne er PBDE-209 det dominerende enkeltstof, hvis resultaterne beregnes i ng/g lipid (figur 3). Denne fordeling forskydes hen imod mere BDE-47, hvis enheden pmol/g lipid bruges (figur 3). Dette skyldes den høje molekylvægt for PBDE-209, som indeholder ti Br-atomer i forhold til kun fire for BDE-47. BDE-209 og BDE-47/BDE-99 stammer fra forskellige kommercielle produkter, hhv. DecaBDE og PentaBDE. Da PentaBDE har været forbudt i Europa i godt ti år, mens DecaBDE fortsat er tilladt at bruge (undtaget i elektrisk og elektronisk udstyr), er det muligt, at eksponeringssituationen ændres med tiden.

Tabel 2. PFAS-koncentrationer i serumprøver af gravide kvinder fra i Odense Børnekoorte. LOQ: Kvantificeringsgrænse (*limit of quantification*). Data stammer fra Vorkamp et al. (2014) (8).

Stof	Detektionshyppighed (%)	Median (ng/ml)	Middelværdi (ng/ml)	Minimum (ng/ml)	Maximum (ng/ml)
PFHxS	97	0,22	0,25	< LOQ	0,75
PFOS	100	8,4	9,1	3,1	26
PFOA	100	1,8	2,2	0,31	9,7
PFNA	100	0,61	0,69	0,18	4,4
PFDA	100	0,27	0,31	0,088	1,7
PFOSA	0	< LOQ	< LOQ	< LOQ	< LOQ
MeFOSAA	6	< LOQ	0,022	< LOQ	2,0
EtFOSAA	1	< LOQ	< LOQ	< LOQ	0,042
ΣPFAS		12	12	4,3	37

Andre undersøgelser har også fundet et betydeligt bidrag af BDE-153 (6), som har den længste halveringstid i kroppen (27). I vores undersøgelse er rækkefølgen BDE-209 > BDE-47 > BDE-99 > BDE-153, baseret på koncentrationer i ng/g lipid. BDE-153 har dog en højere andel end i det tekniske PentaBDE-produkt (28). En svensk undersøgelse viste for nyligt, at koncentrationerne var signifikant faldende i serum hos førstegangsfødende for de fleste PBDE-kongenere, dog ikke for BDE-153 og BDE-209 (29).

Koncentrationerne er sammenfattet i tabel 4. Mediankoncentrationerne for de tri- til hexabromerede kongenere (dvs. uden BDE-183 og BDE-209) er forholdsvis høje i europæisk sammenhæng, som ellers ligger ret konstant på 3-9 ng/g lipid (2). Koncentrationerne er lidt højere end i en tidligere undersøgelse af gravide kvinder i Danmark, hvor mediankoncentrationen for gruppen af tri- til hexabromerede kongenere var ca. 2 ng/g lipid (6). Der ses dog også en forskel i lipidindholdet mellem de to prøvesæt, idet lipidindholdet var i gennemsnit 5,9 g/l i vores prøver, mens det var 8,9 g/l i undersøgelsen af Frederiksen et al. (2010) (6). Alle tre lipidtyper (triglycerider, kolesterol og fosfolipider) havde lavere koncentrationer end i den tidligere undersøgelse. Da resultaterne normaliseres til lipidindholdet, bidrager denne forskel i lipidindholdet til kon koncentrationsforskellen mellem de to undersøgelser.

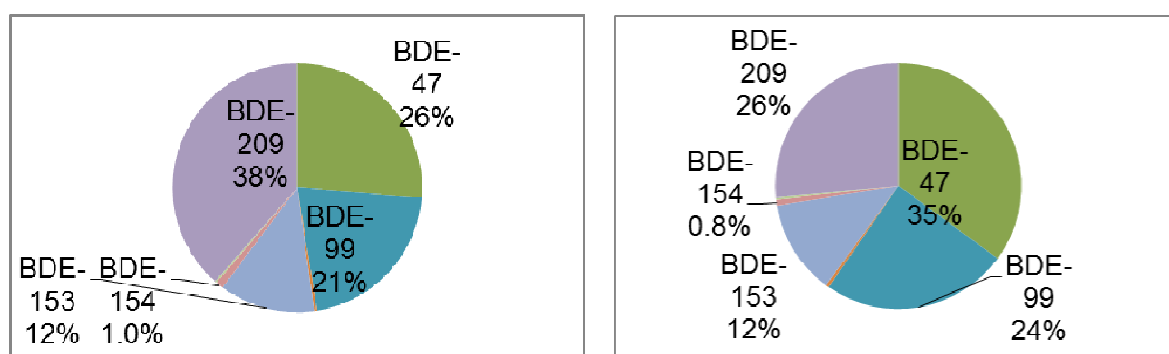
Mht. BDE-209 ser andre undersøgelser fra Europa ud til at falde i to grupper: En gruppe finder det samme koncentrationsniveau i serum, som vi gør i denne undersøgelse (f.eks. Antignac et al., 2009 (30)), hvorimod en anden gruppe har rapporteret lave ng/g lipidkoncentrationer (f.eks. Frederiksen et al., 2010 (6)). Forskellen kan ikke relateres til laboratorier, lande eller årstal, men der kan være strukturer i de undersøgte populationer, som vil kunne forklare forskellige koncentrationer. Der er også fortsat analysekemiske udfordringer i måling af BDE-209.

Det er vist i mange undersøgelser, at eksponeringsniveauet af PBDE i USA er ca. 10 gange højere end i Europa (31,2). Dette relateres primært til højere brandsikkerhedskrav i USA, specielt Californien, som førte til det største forbrug af PentaBDE i verden (1). Koncentrationsforskellen ses derfor hovedsageligt for BDE-47 og andre kongenere af PentaBDE-blandingen. I tråd med den højere eksponering stammer de fleste epidemiologiske studier fra USA, der har undersøgt eventuelle sammenhænge mellem PBDE-eksponeringen af børn og mulige helbreds effekter. Nogle eksempler er sammenfattet i tabel 5, som primært går ud på børnenes adfærds- og kognitive udvikling: F.eks. er der fundet en association i USA mellem PBDE-niveauerne i navlestrengsblod og børnenes indlæringssevner og adfærd samt associationer mellem PBDE i brystmælk og højere aktivitet hos børn (32,33).

Tabel 3: Eksempler på epidemiologiske studier, der har undersøgt effekter på børn som følge af præ- eller post-natal PFAS-eksponering. PFAS-koncentrationer er i ng/ml og angiver mediankoncentrationer, medmindre andet er anført. Flere eksempler fremgår af Vorkamp et al. (2014) (8).

Effekt	PFOS	PFOA	PFHxS	PFNA	PFDA	Land	Reference
Negativ sammenhæng mellem PFOA/PFOS og fødselsvægt.	ca. 5,0 <sup>a)</sup>	ca. 1,5 <sup>a)</sup>	-	-	-	USA	Apelberg et al. (2007) (34)
Negativ sammenhæng mellem PFOA og fødselsvægt. Ingen sammenhæng med adfærd, motorik eller kognitive effekter (børn på 6 og 18 måneder).	35,3 <sup>b) c)</sup>	5,6 <sup>b) c)</sup>	-	-	-	Danmark	Fei et al. (2007; 2008) (35)
Negativ sammenhæng mellem PFOA og fødselsvægt.	ca. 5,0 <sup>a)</sup>	ca. 1,3 <sup>a)</sup>	-	-	-	Japan	Washino et al. (2009) (36)
Ingen sammenhæng med fødselsvægt.	9,0 <sup>d) c)</sup>	2,1 <sup>d) c)</sup>	2,1 <sup>d) c)</sup>	-	-	Canada	Hamm et al. (2010) (37)
Ingen sammenhæng med adfærd, motorik eller kognitive effekter (børn på 7 år).	34,4 <sup>b)</sup>	5,4 <sup>b)</sup>	-	-	-	Danmark	Fei & Olsen (2011) (38)
Negativ sammenhæng mellem PFOS/PFOA og antistofkoncentrationer for difteri og stivkrampe (børn på 5 og 7 år).	27,3 <sup>d) e)</sup>	3,20 <sup>d) e)</sup>	4,41 <sup>d) e)</sup>	0,60 <sup>d) e)</sup>	0,28 <sup>d) e)</sup>	Farøerne	Grandjean et al. (2012) (39)
Positiv sammenhæng mellem PFOA/PFHxS/PFNA og infektioner (børn på 3 år).	5,5 <sup>b)</sup>	1,1 <sup>b)</sup>	0,3 <sup>b)</sup>	0,3 <sup>b)</sup>	-	Norge	Granum et al. (2013) (17)
Sammenhæng mellem PFNA/PFDA og abort, ingen sammenhæng for PFOS/PFOA.	8,8 <sup>d)</sup>	1,5 <sup>d)</sup>	0,34 <sup>d)</sup>	1,2 <sup>d)</sup>	0,33 <sup>d)</sup>	Danmark	Jensen et al. (2015) (26)

a) Navlestrengsblod. b) Maternel plasma. c) Aritmetisk middelværdi. d) Maternel serum. e) Geometrisk middelværdi.



Figur 3: Gennemsnitlig sammensætning af PBDE i serumprøver fra gravide kvinder i Odense Børnekoorte. Til venstre: På basis af ng/g lipid. Til højre: På basis af pmol/g lipid. Figuren er gengivet fra Vorkamp et al. (2014) (8) med tilladelse af Springer Science + Business Media.



Tabel 4: PBDE-koncentrationer i serumprøver af gravide kvinder fra Odense Børnekoorte. LOQ: Kvantificeringsgrænse (*limit of quantification*). Data stammer fra Vorkamp et al. (2014) (8).

Kongener	Detektionshyppighed (%)	Median (ng/g lipid)	Middelværdi (ng/g lipid)	Minimum (ng/g lipid)	Maximum (ng/g lipid)
BDE-17	0	< LOQ	< LOQ	< LOQ	< LOQ
BDE-28	0	< LOQ	< LOQ	< LOQ	< LOQ
BDE-47	98	3,4	3,5	< LOQ	10
BDE-66	0	< LOQ	< LOQ	< LOQ	< LOQ
BDE-99	89	2,5	2,7	< LOQ	6,1
BDE-100	7	0,086	< LOQ	< LOQ	1,8
BDE-153	84	1,7	1,6	< LOQ	5,5
BDE-154	14	< LOQ	0,15	< LOQ	2,0
BDE-183	4	< LOQ	0,051	< LOQ	1,8
BDE-209	56	7,5	13	< LOQ	79
ΣPBDE <sub>Tri-Hexa</sub>		7,6	7,7	< LOQ	17

Tabel 5: Eksempler på epidemiologiske studier, der har undersøgt effekter på børn som følge af præ- eller postnatal PBDE-eksponering. PBDE-koncentrationer er i ng/g lipid og angiver mediankoncentrationer, medmindre andet er anført. Flere eksempler fremgår af Vorkamp et al. (2014) (8).

Effekt	BDE-47	BDE-99	BDE-153	Land	Reference
Positiv sammenhæng mellem ΣPBDE og kryptorkisme	1,56 <sup>a)</sup>	0,53 <sup>a)</sup>	-	Danmark	Main et al. (2007) (40)
Negativ sammenhæng mellem BDE-47/BDE-99/BDE-100 og den mentale og fysiske udvikling (børn på 1-4 år og børn på 6 år).	11,2 <sup>b)</sup>	3,2 <sup>b)</sup>	0,7 <sup>b)</sup>	USA	Herbstman et al. (2010) (32)
Negativ sammenhæng mellem BDE-209 og kognitive evner (børn på 8-12 måneder).	0,475 <sup>a)</sup>	0,144 <sup>a)</sup>	0,835 <sup>a)</sup>	Taiwan	Chao et al. (2011) (41)
Positiv sammenhæng mellem BDE-47 og ADHD-symptomer samt nedsat sociale kompetencer (børn på 4 år).	2,1 <sup>b)</sup>	-	-	Spanien	Gascon et al. (2011) (42)
Negativ sammenhæng mellem ΣPBDE og mental udvikling (børn på 12-18 måneder).	0,56 <sup>a)</sup>	0,27 <sup>a)</sup>	0,92 <sup>a)</sup>	Spanien	Gascon et al. (2012) (43)
Positiv sammenhæng mellem BDE-47/BDE-99/BDE-100 og impulsivitet/aktivitet (børn på 3 år).	28,7 <sup>a)</sup>	5,5 <sup>a)</sup>	5,6 <sup>a)</sup>	USA	Hoffman et al. (2012) (33)
Negativ sammenhæng mellem ΣPBDE og finmotorisk koordination, opmærksomhed og kognitive evner.	15,7 <sup>c)</sup>	4,2 <sup>c)</sup>	2,1 <sup>c)</sup>	USA	Eskenazi et al. (2013) (44)

<sup>a)</sup> Brystmælk. <sup>b)</sup> Navlestrengsblod. <sup>c)</sup> Maternel serum.

Tabel 6: Korrelationsmatrix mellem PBDE-kongenere (i ng/g lipid) og PFAS-forbindelser (i ng/ml). De fede tal indikerer korrelationer med  $p < 0,01$ , de fede og kursive tal indikerer korrelationer med  $p < 0,05$ . Data stammer fra Vorkamp et al. (2014) (8).

	BDE-47	BDE-99	BDE-153	BDE-209	PFOS	PFHxS	PFOA	PFNA	PFDA
BDE-47	1	<b>0,31</b>	<b>0,34</b>	0,11	-0,03	-0,03			
BDE-99		1	<b>0,25</b>	0,03	0,03	0,06	0,07	-0,05	0,06
BDE-153			1	-0,31	<b>-0,23</b>	0,05	0,01	0,07	0,04
BDE-209				1	0,10	0,18	0,12	0,20	0,13
PFOS					1	<b>0,72</b>	<b>0,56</b>	<b>0,52</b>	<b>0,40</b>
PFHxS						1	<b>0,55</b>	<b>0,42</b>	<b>0,32</b>
PFOA							1	<b>0,78</b>	<b>0,62</b>
PFNA								1	<b>0,83</b>
PFDA									1

Undersøgelser fra Europa er derimod mere diffuse i deres resultater. I Danmark er der fundet en sammenhæng mellem PBDE i brystmælk og kryptorkisme hos drenge (40). Undersøgelser fra Spanien har vist associationer mellem børnenes PBDE-eksponering og deres motoriske og sociale evner, inkl. symptomer på et nedsat opmærksomhedsniveau (42). I lyset af den fortsatte anvendelse af DecaBDE og et muligt skift i eksponeringssituationen vil det være relevant at fokusere mere på BDE-153 og BDE-209. Resultater for eksponering og toksikologi, inkl. epidemiologiske undersøgelser, blev for nylig sammenfattet af Lyche et al. (2015) (45).

### Diskussion af fælles eksponeringsveje for PFAS og PBDE

For begge stofgrupper er fødevarer en vigtig eksponeringskilde (46,47). Her følger stofferne de akkumulerings- og eksponeringsmønstre, der er kendt fra de klorerede POP'er, såsom PCB og DDT, med den forskel, at PFAS ikke akkumuleres i lipidholdigt materiale. Da PBDE og PFAS også er brugt i møbler, tekstiler og forbrugerprodukter, tilkommer indeklimaet et vigtigt bidrag til den samlede eksponering (48). Vi har derfor undersøgt korrelationer inden for og mellem de to stofgrupper, for at undersøge ligheder og forskelle i eksponeringssituationen. Denne fremgangsmåde er en

simplificering, idet den forudsætter en sammenlignelig farmakokinetik for de enkelte stoffer, selvom der i virkeligheden vides forholdsvis lidt om stoffernes optagelse og akkumulering. Da PBDE-kongenere er lipidassocieret, mens PFAS-forbindelser bindes til proteiner, kan der forventes farmakokinetiske forskelle mellem stofgrupperne.

Inden for hver stofgruppe er der tydelige korrelationer, mest udpræget for de perfluorerede carbonsyrer, dvs. PFOA/PFNA og PFNA/PFDA samt de to sulfonsyrer PFHxS/PFOS (tabel 6). Korrelationer mellem carbon- og sulfonsyrer er også statistisk signifikante. Denne interkorrelation er kendt fra andre undersøgelser, f.eks. fra Norge (10), og tyder på de samme eksponeringskilder. En tidligere dansk undersøgelse har kun fundet en svag sammenhæng mellem PFOS i blod og fødevarer (49), hvilket kunne tyde på, at andre eksponeringsveje, såsom den direkte kontakt til forbrugerprodukter, spiller en væsentlig rolle i Danmark.

Den indbyrdes korrelation i PBDE-gruppen er mindre tydelig end for PFAS, men også tilstede for stofferne af PentaBDE-blandingen (tabel 6). Dette kunne tyde på bidrag fra flere eksponeringskilder, såsom støv, luft og fødevarer. Nogle forskere vurderer, at i takt med udskiftning af PBDE-holdige møbler og elektronisk udstyr vil PBDE-emissioner skifte fra

---

indeklimaet til det ydre miljø, med den konsekvens, at eksponeringen vil ligne mere den for de klorerede POP'er (50).

Som tabel 6 viser, er de lavtbromerede PBDE-kongenere ikke korreleret med BDE-209. Da stofferne forekommer i hver deres tekniske PBDE-produkter, som har forskellige anvendelsesområder, kan eksponeringen være grundlæggende forskellig. I modsætning til BDE-47 eller BDE-99 er BDE-209 næsten ikke påvist i fødevarer (46), således at denne eksponeringsvej vil have mindre betydning for BDE-209. BDE-209 har typisk de højeste koncentrationer af alle PBDE-kongenere i støv og indeluft (28).

Der er ingen korrelationer på tværs af de to stofgrupper, selvom både PFOS og BDE-47 er relateret til fødevarer, især fisk (46,47). Her kan de forskellige farmakokinetiske processer også spille ind, idet PFOS og BDE-47 muligvis heller ikke akkumulerer på samme måde i fødevarer. Vi vil også gerne fremhæve den store variation og individuelle karakter af menneskernes eksponering. Vores resultater viser en betydelig spredning af PFAS- og PBDE-koncentrationerne i serum. Derudover er koncentrationerne ikke normalfordelte, men har middelværdier, der er højere end medianværdierne (tabel 2 og 4). Det betyder, at der er enkelte personer, som har en væsentlig højere eksponering end gennemsnittet. Eksponeringen er ikke undersøgt på individniveau i vores undersøgelse, men der kan være tilfælde med en særlig arbejdsmæssig eksponering eller andre specielle eksponeringssituationer.

## Konklusioner

Vores undersøgelse viser, at PFAS og PBDE er udbredt til stede i serum fra gravide kvinder i Danmark. PFAS-koncentrationerne ser ud til at være faldende i forhold til tidligere studier, mens tendensen er mindre tydelig for PBDE, hvor specielt BDE-209 har en fremtrædende rolle og bør undersøges nærmere i forhold til eksponering, optagelse og akkumulering. Gennemsnits- og mediankoncentrationerne ligger generelt under det niveau, hvor der er

fundet effekter i børn, men koncentrationsfordelingerne er skæve med høje maksima. Hver stofgruppe for sig er interkorreleret, hvilket tyder på lignende eksponeringsveje. BDE-209 har igen en særrolle, da den ikke er korreleret med de lavtbromerede PBDE-kongenere og fundet i mindre grad i fødevarer. Siden den globale regulering af de fleste PBDE-kongenere samt PFOS er der kommet meget opmærksomhed på erstatningsstoffer, deres POP-lignende egenskaber og risikoen for eksponering (51,52,24).

Yderligere information:

Katrin Vorkamp

e-mail: [kvo@envs.au.dk](mailto:kvo@envs.au.dk)

## Referencer

1. de Wit C, Herzke D, Vorkamp K.. *Brominated flame retardants in the Arctic – trends and new candidates*. Sci Total Environ 2010;408:2885-2918.
2. Vorkamp K. *Brominated flame retardants: Biomarkers and Human Biomonitoring*. In: Knudsen LE, Merlo DF (eds): Biomarkers and Human Biomonitoring. Vol. 1: Ongoing Programs and Exposures. Issues in Toxicology No. 9, Royal Society of Chemistry, UK, 2012, pp. 288-321.
3. Lau C, Anitole K, Hodes C, Lai D, Pfahles-Hutchens A, Seed J. *Perfluoroalkyl acids: A review of monitoring and toxicological findings*. Toxicol Sci 2007;99(2): 366-94.
4. Butt CM, Berger U, Bossi R, Tomy GT. *Levels and trends of poly- and perfluorinated compounds in the arctic environment*. Sci Total Environ 2010;408:2936-65.
5. Inoue K, Okada F, Ito R, Kato S, Sasaki S, Nakajima S, Uno A, Saijo Y, Sata F, Yoshimura Y, Kishi R, Nakazawa H. *Perfluorooctane sulfonate (PFOS) and related perfluorinated compounds in human maternal and cord blood samples: Assessment of PFOS exposure in a susceptible population during pregnancy*. Environ Health Perspect 2004;112(11):1204-07.

- 
6. Frederiksen M, Thomsen C, Frøyschaug M, Vorkamp K, Thomsen M, Becher G, Knudsen LE. *Polybrominated diphenyl ethers in paired samples of maternal and umbilical cord blood plasma and associations with house dust in a Danish cohort.* *Int J Hyg Environ Health* 2010;213:233-42.
  7. Kumm M, Sieppi E, Koponen J, Laatio L, Vähäkangas K, Kiviranta H, Rautio A, Myllynen P. *Organic anion transporter 4 (OAT 4) modifies placental transfer of perfluorinated alkyl acids PFOS and PFOA in human placental ex vivo perfusion system.* *Placenta* doi: 10.1016/j.placenta.2015.07.119.
  8. Vorkamp K, Nielsen F, Kyhl HB, Husby S, Nielsen LB, Barington T, Andersson A-M, Jensen TK. *Polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) and perfluoroalkyl substances (PFASs) in serum of pregnant women - levels, correlations and potential health implications.* *Arch Environ Contam Toxicol* 2014;67:9-20.
  9. Kyhl HB, Jensen TK, Barington T, Buhl S, Norberg LA, Jørgensen JS, Jensen DFG, Christensen HT, Lamont RF, Husby S. *The Odense Child Cohort: Aims, Design, and Cohort Profile.* *Paediatr Perinat Epidemiol* 2015;29:250-8.
  10. Haug LS, Thomsen C, Becher G. *A sensitive method for determination of a broad range of perfluorinated compounds in serum suitable for large-scale human biomonitoring.* *J Chromatogr A* 2009;1216:385-93.
  11. Frederiksen M, Thomsen M, Vorkamp K, Knudsen LE. *Concentration levels and congener patterns of polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) in placental tissue of women in Denmark.* *Chemosphere* 2009a;76:1464-69.
  12. Vorkamp K, Rigét FF, Bossi R, Dietz R. *Temporal trends of hexabromocyclododecane, polybrominated diphenyl ethers and polychlorinated biphenyls in ringed seals from East Greenland.* *Environ Sci Technol* 2011a;45:1243-9.
  13. Grimvall E, Rylander L, Nilsson-Ehle P, Nilsson U, Strömberg U, Hagmar L, Östman C. *Monitoring of polychlorinated biphenyls in human blood plasma: methodological developments and influence of age, lactation, and fish consumption.* *Arch Environ Contam Toxicol* 1997;32:329-36.
  14. Fei C, McLaughlin JK, Tarone RE, Olsen J. *Perfluorinated chemicals and fetal growth: A study within the Danish National Birth Cohort.* *Environ Health Perspect* 2007;115(11):1677-82.
  15. Vestergaard S, Nielsen F, Andersson A-M, Hjöllund NH, Grandjean P, Andersen HR, Jensen TK. *Associations between perfluorinated compounds and time to pregnancy in a prospective cohort of Danish couples attempting to conceive.* *Human Reproduction* 2012;27(3):873-80.
  16. Glynn A, Berger U, Bignert A, Ullah S, Aune M, Lignell S, Darnerud PO. *Perfluorinated alkyl acids in blood serum from primiparous women in Sweden: Serial sampling during pregnancy and nursing, and temporal trends 1996-2010.* *Environ Sci Technol* 2012;46:9071-9.
  17. Granum B, Haug LS, Namork E, Stølevik SB, Thomsen C, Aaberge IS, van Loveren H, Løvik M, Nygaard UC. *Pre-natal exposure to perfluoroalkyl substances may be associated with altered vaccine antibody levels and immune-related health outcomes in early childhood.* *J Immunotoxicol* 2013;10(4):373-9.
  18. Mørck TA, Nielsen F, Nielsen JKS, Siersma VD, Grandjean P, Knudsen LE. *PFAS concentrations in plasma samples from Danish school children and their mothers.* *Chemosphere* 2015;129:203-9.
  19. Stein CR, Wolff MS, Calafat AM, Kato K, Engel SM. *Comparison of polyfluoroalkyl compound concentrations in maternal serum and amniotic fluid: A pilot study.* *Reprod Toxicol* 2012;34:312-16.
  20. Fromme H, Tittlemier SA, Völkel W, Wilhelm M, Twardella D. *Perfluorinated compounds - exposure assessment for the general population in western countries.* *Int J Hyg Environ Health* 2009;212:239-70.
-

- 
21. Olsen GW, Burris JM, Ehresman DJ, Froehlich JW, Seacat AM, Butenhoff JL, Zobel LR. *Half-life of serum elimination of perfluorooctane-sulfonate, perfluorohexanesulfonate, and perfluorooctanoate in retired fluorochemical production workers.* Environ Health Perspect 2007;115(9):1298-1305.
  22. Scheringer M, Trier X, Cousins IT, de Voogt P, Fletcher T, Wang Z, Webster TF. *Helsingør statement on poly- and perfluorinated alkyl substances (PFASs).* Chemosphere 2014;114: 337-39.
  23. Rigét F, Bossi R, Sonne C, Vorkamp K, Dietz R. *Trends of perfluorochemicals in Greenland ringed seals and polar bears: indications of shifts to decreasing trends.* Chemosphere 2013; 93:1607-14.
  24. Wang Z, Cousins IT, Schweringer M, Hungerbühler K. *Fluorinated alternatives to long-chain perfluoroalkyl carboxylic acids (PFCAa), perfluoroalkane sulfonic acids (PFSAa) and their potential precursors.* Environ Int 2013;60:242-48.
  25. Bach CC, Bech BH, Brix N, Nohr EA, Bonde JPE, Henriksen TB. *Perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances and human fetal growth: A systematic review.* Crit Rev Toxicol 2015;45(1):53-67.
  26. Jensen TK, Andersen LB, Kyhl HB, Nielsen F, Christesen HT, Grandjean P. *Association between perfluorinated compound exposure and miscarriage in Danish pregnant women.* PLOS One 10 (4) 2015. E0123496. doi: 10.1371/journal.pone.0123496.
  27. Geyer HJ, Schramm K-W, Darnerud PO, Aune M, Feicht EA, Fried KW, Henkelmann B, Lenoir D, Schmid P, McDonald TA. *Terminal elimination half-lives of the brominated flame retardants TBBPA, HBCD, and lower brominated PBDEs in humans.* Organohalogen Compounds 2004;66:3820-25.
  28. Vorkamp K, Thomsen M, Frederiksen M, Pedersen M, Knudsen LE. *Polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) in the indoor environment and associations with prenatal exposure.* Environ Int 2011b;37:1-10.
  29. Darnerud PO, Lignell S, Aune M, Isaksson M, Cantillana T, Redeby J, Glynn A. *Time trends of polybrominated diphenylether (PBDE) congeners in serum of Swedish mothers and comparisons to breast milk data.* Environ Res 2015;138:352-60.
  30. Antignac J-P, Cariou R, Zalko D, Berrebi A, Cravedi J-P, Maume D, Marchand P, Monteau F, Riu A, Andre F, Le Bizec B. *Exposure assessment of French women and their newborn to brominated flame retardants: Determination of tri- to deca-polybromodiphenylethers (PBDE) in maternal adipose tissue, serum, breast milk and cord serum.* Environ Poll 2009;157:164-73.
  31. Frederiksen M, Vorkamp K, Knudsen LE, Thomsen M. *Human internal and external exposure to PBDEs - a review of levels and sources.* Int J Hyg Environ Health 2009b;212: 109-34.
  32. Herbstman JB, Sjödin A, Kurzon M, Lederman SA, Jones RS, Rauh V, Needham LL, Tang D, Niedzwiecki M, Wang RY, Perera F. *Prenatal exposure to PBDEs and neurodevelopment.* Environ Health Perspect 2010;118(5):712-19.
  33. Hoffman K, Adgent M, Goldman BD, Sjödin A, Daniels JL. *Lactational exposure to polybrominated diphenyl ethers and its relation to social and emotional development among toddlers.* Environ Health Perspect 2012; 120(10):1438-42.
  34. Apelberg BJ, Witter FR, Herbstman JB, Calafat AM, Halden RU, Needham LL, Goldman LR. *Cord serum concentrations of perfluorooctane sulfonate (PFOS) and perfluorooctanoate (PFOA) in relation to weight and size at birth.* Environ Health Perspect 2007; 115(11):1670-76.
  35. Fei C, McLaughlin JK, Lipworth L, Olsen J. *Prenatal exposure to perfluorooctanoate (PFOA) and perfluorooctanesulfonate (PFOS) and maternally reported developmental milestones in infancy.* Environ Health Perspect 2008;116(10):1391-95.
-

- 
36. Washino N, Saijo Y, Sasaki S, Kato S, Ban S, Konishi K, Ito R, Nakata A, Iwasaki Y, Saito K, Nakazawa H, Kishi R. Correlations between prenatal exposure to perfluorinated chemicals and reduced fetal growth. *Environ Health Persp* 209;117(4):660-67.
  37. Hamm MP, Cherry NM, Chan E, Martin JW, Burstyn I. Maternal exposure to perfluorinated acids and fetal growth. *J Expos Sci Environ Epidemiol* 2010;20:589-97.
  38. Fei C, Olsen J. Prenatal exposure to perfluorinated chemicals and behavioural or coordination problems at age 7 years. *Environ Health Persp* 2011;119(4):573-78.
  39. Grandjean P, Andersen EW, Budtz-Jørgensen E, Nielsen F, Mølbæk K, Weihe P, Heilmann C. Serum vaccine antibody concentrations in children exposed to perfluorinated compounds. *JAMA* 2012;307(4):391-397.
  40. Main KM, Kiviranta H, Virtanen HE, Sundqvist E, Tuomisto JT, Tuomisto J, Vartiainen T, Skakkebak NE, Toppari J. Flame retardants in placenta and breast milk and cryptorchidism in newborn boys. *Environ Health Perspect* 2007;115(10):1519-26.
  41. Chao H-R, Tsou T-C, Huang H-L, Chang-Chien G-P. Levels of breast milk PBDEs from Southern Taiwan and their potential impact on neurodevelopment. *Pediatr Res* 2011;70(6):596-600.
  42. Gascon M, Vrijheid M, Martínez D, Forns F, Grimalt JO, Torrent M, Sunyer J. Effects of pre- and postnatal exposure to low levels of polybromodiphenyl ethers on neurodevelopment and thyroid hormone levels at 4 years of age. *Environ Int* 2011;37:605-11.
  43. Gascon M, Fort M, Martínez D, Carsin A-E, Forns J, Grimalt JO, Santa Maria L, Lertxundi N, Sunyer J, Vrijheid M. Polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) in breast milk and neuropsychological developments in infants. *Environ Health Persp* 2012;120(12):1760-65.
  44. Eskenazi B, Chevrier J, Rauch SA, Kogut K, Harley KG, Johnson C, Trujillo C, Sjödin A, Bradman A. In utero and childhood polybrominated diphenyl ether (PBDE) exposures and neurodevelopment in the CHAMACOS study. *Environ Health Persp* 2013;121(2):257-62.
  45. Lyche JL, Rosseland C, Berge G, Polder A. Human health risk associated with brominated flame retardants (BFRs). *Environ Int* 2015;74:170-80.
  46. Voorspoels S, Covaci A, Neels H, Schepens P. Dietary PBDE intake: A market-basket study in Belgium. *Environ Int* 2007;33:93-97.
  47. Haug LS, Thomsen C, Brantsæter AL, Kvalem HE, Haugen M, Becher G, Alexander J, Meltzer HM, Knutsen HK. Diet and particularly seafood are major sources of perfluorinated compounds in humans. *Environ Int* 2010;36:772-78.
  48. Harrad S, de Wit CA, Abdallah MA-E, Bergh C, Björklund JA, Covaci A, Darnerud PO, de Boer J, Diamond M, Huber S, Leonards P, Mandalakis M, Ostman C, Haug LS, Thomsen C, Webster TF. Indoor contamination with hexa-bromocyclododecanes, polybrominated diphenyl ethers, and perfluoroalkyl compounds: an important exposure pathway for people? *Environ Sci Technol* 2010;44:3221-31.
  49. Eriksen KT, Sørensen M, McLaughlin JK, Tjønneland A, Overvad K, Raaschou-Nielsen O. Determinants of plasma PFOA and PFOS levels among 652 Danish men. *Environ Sci Technol* 2011;45:8137-43.
  50. Harrad S, Diamond M. New directions: Exposure to polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) and polychlorinated biphenyls (PCBs): Current and future scenarios. *Atmos Environ* 2006;40:1187-88.
  51. Frederiksen M, Vorkamp K, Nielsen JB, Sørensen LS, Webster TF, Vazakas M, Sørensen JA, Knudsen LE. Human exposure to novel flame retardants – from materials to humans. *Organohalogen Compounds* 2014;76:1344-47.
  52. Vorkamp K, Bossi R, Rigét FF, Skov H, Sonne C, Dietz R. Novel brominated flame retardants and dechlorane plus in Greenland air and biota. *Environ Pollut* 2015;196:284-91.
-

---

# Nanopartikler i arbejdsmiljøet - en risiko for mandlig frugtbarhed?

Af Karin Sørig Hougaard, Zdenka Orabi Kyjovska, Håkan Wallin, Petra Jackson og Ulla Vogel, Dansk Center for Nanosikkerhed, Det Nationale Forskningscenter for Arbejdsmiljø

---

**Ufrivillig barnløshed bunder i mange tilfælde i mandlige faktorer. Årsagerne, herunder risikofaktorer i arbejdsmiljøet, er imidlertid dårligt belyst. Ny forskning viser, at indånding af nanopartikler kan påvirke sædkvalitet. Påvirkningen kan finde sted både når eksponeringen sker i voksenlivet og i fostertilstanden.**

Indånding af partikler øger risikoen for en række sygdomme. Det kendes fra sammenhængen mellem udsættelse for støv og udvikling af kronisk obstruktiv lungesygdom (1), asbest og kræft, og luftforurening og hjertekarsygdomme (2,3). Nye dyrestudier viser, at partikler måske også kan påvirke sædkvalitet, både hos voksne og hos fostre (4,5).

## Forsøg i voksne mus viser, at nanopartikler kan påvirke sædkvalitet

En række nanomaterialer (se ramme) er blevet undersøgt i voksne hanmus. Eksponering fandt sted via luftvejene for nanopartikler af titaniumdioxid, eller siliciumdioxid samt kulpartiklen carbon black. Alle tre partikler påvirkede sædkvaliteten. De eksponerede hanner producerede væsentligt færre sædceller og havde skader i testikelvævet. I nogle tilfælde var eksponeringen også associeret med effekter på produktionen af det hanlige køns-hormon, testosteron (5). I studiet af carbon black blev partiklerne deponeret direkte i lungerne på voksne hanmus (intratrakeal instillation), en gang ugentligt i 10 uger. Eksponeringen dækkede altså en hel cyklus for dannelse af sædceller, så evt. påvirkning af alle stadier af sædcelleproduktionen kunne undersøges. Den ugentlige dosis var 0,1 mg/mus, hvilket stort set svarer til at musene tilbragte 8 timer om dagen, 5 dage om ugen ved den

danske grænseværdi for kulpartiklen (3,5 mg/m<sup>3</sup>). Det gjorde ingen forskel, om partiklerne var 14, 56 eller 96 nm i diameter (6,7). Resultaterne er i tråd med observationer fra eksperimentelle studier i dyr af dieseludstødning, der mestendels indeholder kulpartikler i nanostørrelse. I ét studie var sædproduktionen forringet ved en eksponering, der kun lå 5 gange over World Health Organization's (WHO) grænseværdi for luftforurening i det ydre miljø (25 µg/m<sup>3</sup> over 24 timer) (8). Det er også vist, at mus, der indånder forurenede luft, får skader i sædcellernes arvemateriale på grund af luftens indhold af partikler (9,10). Carbon black er en kulpartikel med minimalt indhold af andre kemiske stoffer, mens partikler i forurenede luft indeholder væsentligt flere stoffer, herunder polyaromatiske hydrocarboner (PAH'er). Der forekommer også en mængde forskellige gasser i luften. Ingen af luftforureningsstudierne identificerede, hvilke af de specifikke komponenter i den forurenede luft, der skadede hanlig frugtbarhed.

### Hvad er nanomaterialer?

EU definerer nanomaterialer sådan: Et nanomateriale er et naturligt stof, et biprodukt eller et industrielt fremstillet materiale, der indeholder frie, agglomererede (løst sammenbundne) eller aggregerede (stærkt bundne eller sammenkittede) partikler, hvor mindst 50% af partiklerne har mindst én dimension i området 1-100 nanometer (11).

## Indirekte støtte fra epidemiologiske studier

Endnu er der ikke mange industrielt fremstillede nanopartikler i arbejdsmiljøet, så viden om eksponering for nanopartikler og sædkvalitet stammer primært fra studier i dyremodeller. Nogen viden findes dog fra erhverv og eksp-

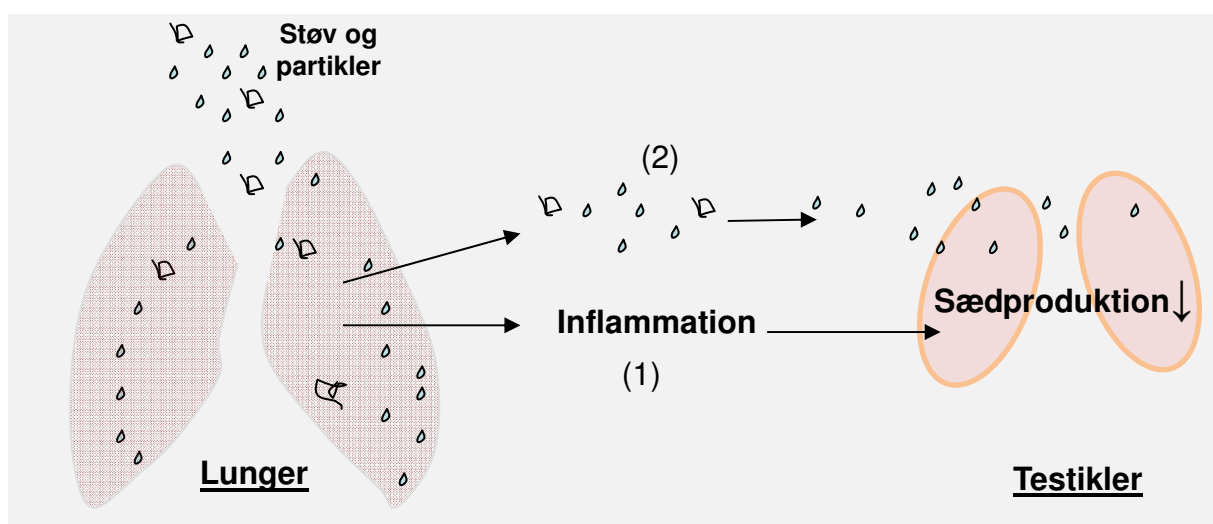
neringer, der er karakteriseret ved høj udsættelse for partikler i nanostørrelse. Det gælder f.eks. svejsning (12), der øger risikoen for skader på lungerne (13). Svejsning er også associeret med forringet frugtbarhed hos mænd i flere studier (14,15,16). Rygning er en anden partikeltung eksponering, der i tilgift til lunge-skader nedsætter sædkvaliteten (17). I ét studie var mandlige svejsere længere tid om at opnå graviditet, men kun når de samtidig var rygere (18). Her kunne den samlede højere partikeludsættelse ved samtidig svejsning og rygning måske tænkes at "drive" effekten.

### Mulige mekanismer - direkte og indirekte effekter

Det er ikke klart, hvordan partikler kan påvirke sædkvalitet, men både indirekte og direkte mekanismer er blevet foreslået (figur 1). Når man indånder partikler, deponeres en del af partiklerne i lungerne. Partikler, der bevæger sig fra lungerne over i blodet og videre til testiklerne, kan potentielt skade det sædproducerende væv direkte. Testiklerne er i nogen grad beskyttet mod fremmedstoffer i blodet af en barriere mellem blod og testikler, men små partikler passerer tilsyneladende let over blodtestisbarrieren (5). Det debatteres ivrigt, i hvor

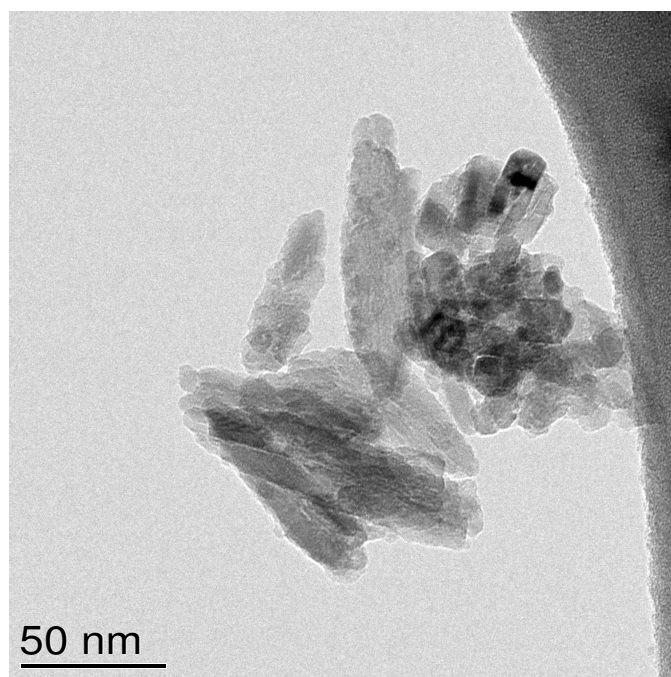
høj grad translokation fra lunger til blodet finder sted. Nogle studier viser, at partikler kun bevæger sig fra lungerne over i blodet i lille grad (19,20). I et studie inhalerede hanmus nanopartikler med en diameter på 50 nm, 4 timer/dag, 5 dage/uge i 4 uger ( $9.34 \cdot 10^5$  partikler/cm<sup>3</sup>). Efterfølgende blev der fundet partikler i testiklerne på musene (21).

Skader på testikler og sædkvalitet kan også tænkes at opstå indirekte. Partikler deponeret i lungerne inducerer nemlig en slags betændelsestilstand (lungeinflammation). Partiklerne får lungecellerne til at frigive inflammatoriske signalstoffer, f.eks. cytokiner og akutfaseproteiner, som blodet transporterer rundt til kroppens andre organer (2,22). Størrelsen af partiklerne har stor betydning for effekten. Små partikler når dybt ned i lungen og fjernes meget langsomt. Inflammationen er proportional med partiklernes samlede overfladeareal, der er relativt meget større for små end for store partikler (1,23). Inflammation efter indånding af nanopartikler varer derfor potentielt længere og er kraftigere end efter indånding af større støvpartikler (1,23,24). Inflammation medfører ofte forhøjet niveau af reaktive iltforbindelser.



Figur 1: Mulige mekanismer hvorved partikler kan tænkes at påvirke sædkvalitet hos voksne. Partikler kan forringe sædkvalitet ved at (1) inflammation breder sig fra lunger til testikler – eller (2) ved at blodet fører partikler til testiklerne, hvor de skader væv og sædceller.



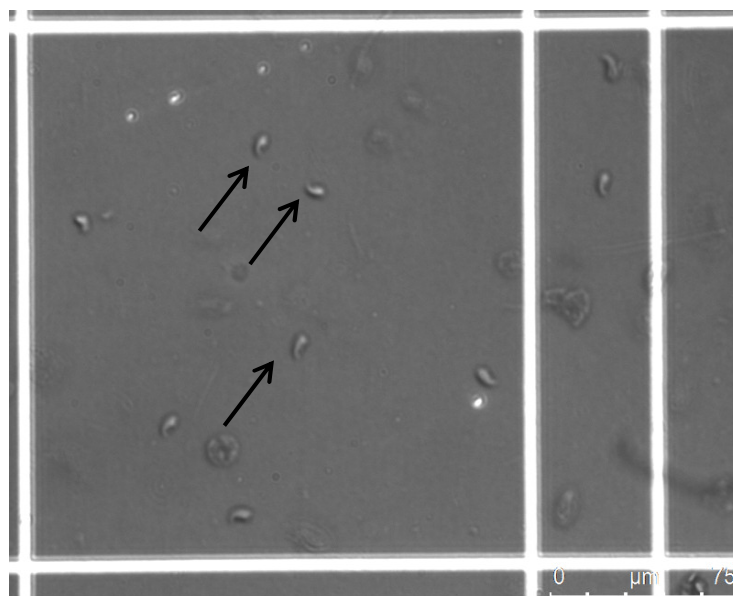


Figur 2: Billede af de undersøgte nanopartikler af titaniumdioxid (UV-titan L-181). Billedet er taget ved transmissionselektronmikroskopi (24) af Keld Alstrup Jensen fra det Nationale Forskningscenter for Arbejdsmiljø.

Selv små ændringer i niveauet af inflammation og oxidativt stress kan påvirke sædproduktionen (25,26,27,28). Der er flere årsager hertil. For det første indeholder testikelvæv relativt lave niveauer af antioksidanter, så der skal ikke så meget til at de reaktive iltforbindelser kommer i overtal og der kan opstå en tilstand af oxidativt stress. Produktion af sædceller kræver desuden et vist, men lavt, niveau af oxidativt stress for at fungere optimalt. Paradoksalt nok så kompromitterer højere niveauer af oxidativt stress sædcellerne ved at ødelægge de fedtmolekyler, der udgør cellernes membran, altså deres afgrænsning mod omgivelserne (26). Sædcellernes cellemembran og arvemateriale (DNA) ødelægges, og sædcellerne frigives, før de er modne (29). Forplantningens hormonsystem kan desuden dæmpes, hvilket bidrager til at forklare, hvorfor partikelholdige eksponeringer også kan påvirke hormoner, der regulerer frugtbarheden hos mænd (f.eks. testosteron) (14,30,31,32,33, 34,7,35).

Et studie i rotter anskueliggør på sin vis betydningen af inflammation og oxidativt stress for sædproduktionen. Rotterne indåndede i en længere periode udstødning fra en benzindrevet motorcykel, der var fortyndet med ren luft, men stadig indeholdt en betydelig bestanddel af partikler. Da hanrotterne blev sat sammen med en hun, havde de eksponerede hanner sværere ved at gøre hunnerne drægtige. Da hannernes reproduktionsorganer efterfølgende blev undersøgt, havde de eksponerede dyr et lavt antal af sædceller, nedsat niveau af testosteron i blodet og skader i det sædproducerende væv. Og - testiklernes indhold af markører for inflammation (bl.a. IL-6) og oxidativt stress var kraftig forhøjet. Hvis dyrene fik antioxidanter samtidig med eksponeringen for udstødning (31), var effekterne meget mindre udtalte. Det kunne være, fordi antioksidanterne modvirkede dannelsen af oxidativt stress (36).

Forsøg med drægtige mus viser, at nanopartikler kan påvirke sædkvalitet også i afkommet.



Figur 3: Billede af sædceller fra fasekontrastmikroskop, benyttes ved metoden "Daily sperm production". Vævet har været homogeniseret, derfor mangler sædcellerne "halen" (37). Billedet er taget af Martin Roursgaard fra Københavns Universitet og Zdenka Orabi Kyjovska fra det Nationale Forskningscenter for Arbejdsmiljø.

### Forsøg med drægtige mus viser, at nanopartikler kan påvirke sædkvaliteten hos afkommet

Vi har undersøgt, om mors luftvejseksposering for partikler påvirker graviditet og fosterudvikling, ved brug af en musemodel. Drægtige hunmus blev eksponeret for nanopartikler via luftvejene, enten ved inhalation eller ved direkte deponering i luftvejene ved intra-tracheal instillation. To slags industrielt fremstillede nanopartikler blev undersøgt: titaniumdioxid (figur 2), carbon black. Partikler fra dieseludstødning blev også undersøgt i modellen.

Musene blev udsat for nanopartikler i en mængde, der nogenlunde svarer til de danske grænseværdier for arbejdsmiljøet. Vi undersøgte, om partiklerne påvirkede de drægtige hunmus, drægtighedens forløb og afkommet senere i livet. Da det hanlige afkom blev kønsmodent, undersøgte vi bl.a., om eksponeringen påvirkede produktionen af sædceller ved brug af metoden Daily Sperm Production (figur 3) (37).

Partiklerne blev længe i hunmusenes lunger, hvor de udløste tydelig inflammation. Ingen af partiklerne påvirkede forløbet af drægtigheden og dieperioden, så som hunmusens vægt, drægtighedens længde, kuldets størrelse eller ungerens fødselsvægt og vækst i dieperioden. Hos de kønsmodne hanner var sædkvaliteten nedsat, hvis mødrene var blevet eksponeret for titaniumdioxid ( $p=0,067$ ) og partikler fra dieseludstødning ( $p=0,046$ ). For kulpartiklen carbon black var sædkvaliteten først nedsat i næste generation, altså i "børnebørnene" (F2-generationen). Interessant nok var sædkvaliteten kun nedsat hos de børnebørn, hvis F1-fædre var blevet eksponeret, mens de lå i livmoderen ( $p=0,04$ ). Børnebørn, hvis F1-mor var blevet eksponeret som foster, viste ingen ændring i forhold til kontrol-børnebørn (38,37).

I et studie med et lidt anderledes design undersøgte vi også effekten af flervæggede kulstofnanorør (CNT) på afkommets sædkvalitet. Her blev musemødrene instilleret med en enkelt dosis af kulstofrørene, dagen FØR de blev sat sammen med en kønsmoden han. Hos parrets

---

hanlige afkom blev der ikke fundet effekt af eksponeringen på sædkvalitet, selvom partiklerne må have induceret inflammation i hunnernes lunger under drægtigheden (39).

Effekten af moderens udsættelse for nanopartikler for afkommets sædkvalitet er undersøgt i få andre eksperimentelle dyrestudier. Både intratrakeal instillation af carbon black og subkutan injektion af titaniumdioxid i drægtige mus er vist at påvirke sædkvaliteten i det hanlige F1-afkom. Der er også studier, der undersøger, om dieseludstødning, hvori der jo forekommer partikler i nanostørrelse, kan påvirke sædkvaliteten hos afkommet. Problemet med disse studier er, at det er svært at adskille effekterne af luftens indhold af partikler, forskellige kemikalier og gasser (reviewet i (8,4)).

### Graviditet er også følsom for inflammation

En graviditet er en kompliceret biologisk proces, og under hele graviditeten kan fostrets udvikling blive forstyrret af de påvirkninger, moderen bliver udsat for. Nanopartikler kan tænkes at påvirke fostrets udvikling på samme måde som beskrevet for sædkvalitet (4). Hvis partiklerne efter indånding bevæger sig fra moderens lunger til blodet, kan de muligvis passere (eller påvirke) moderkagen og påvirke fostret direkte. Udløser partiklerne inflammation i moderens lunger, kan inflammatoriske signalstoffer enten påvirke moderkagens funktion eller overføres til fostret og dermed påvirke fostret indirekte. Maternel inflammation er i forvejen vist at påvirke udvikling af f.eks. afkommets nerve- og immunsystem (40,41).

### Konklusion

Studier i dyremodeller viser:

At partikler i nanostørrelse kan påvirke produktionen af sædceller hos voksne hanmus.

At sædproduktionen hos det hanlige afkom kan tage skade, hvis hunmus indånder nanopartikler, mens de er drægtige.

Noget tyder altså på en mulig sammenhæng mellem udsættelse for partikler i nanostørrelse og nedsat sædkvalitet, og at det hanlige reproduktionssystem er følsomt over for udsættelse for partikler livet igennem. De fleste studier egner sig dog ikke til risikovurdering; de anvender kun ét dosisniveau, eller bruger komplekse blandinger af partikler og gasser, f.eks. dieseludstødning. Egentlig risikovurdering kræver studier, der undersøger sammenhængen mellem eksponering og respons for veldefinerede partikler. Hvis lungeinflammation er den drivende kraft for de observerede effekter, vil viden om det inflammatoriske potentiale af partikler og støv kunne bruges i risikovurdering. Mekanismen er dog endnu ukendt (5). Vi ved end ikke, hvilke niveauer af eksponering, der er ”sikre”; om nogle partikler er mere skadelige end andre; og om effekterne forsvinder igen.

Det er også uvist, om ”traditionelt” støv, f.eks. på danske arbejdspladser, kan påvirke sædkvaliteten. I almindeligt støv er partiklerne mestendels meget større end nanopartikler.

Det er bekymrende, fordi industrielt fremstillede nanomaterialer i stigende grad forventes at blive anvendt til at forbedre egenskaber af en lang række produkter samt indgå i nye industrielle anvendelser. Når partikler bliver meget små, giver det nemlig partiklerne nye og unikke egenskaber, som revolutionerer deres brug til industrielle formål. Nanoteknologi forventes derfor at øge produktion og anvendelse af specielt fremstillede partikler med kompleks kemi - og dermed at øge eksponering for partikler i arbejdsmiljøet og fra forbrugerprodukter. Samtidig er en stor del af den danske arbejdsstyrke ofte udsat for partikler og støv på deres arbejde, f.eks. arbejder 70.000 mand med svejsning i hvert tilfælde noget af tiden (42), hvortil kommer tunnelarbejdere, arbejdere i bytrafik, og bygningsarbejdere, medarbejdere på gartnerier, biobrændselsanlæg, forbrændingsanlæg, i svinestalde og møbelindustri.

---

Artiklen er støttet af Arbejdsmiljøforskningsfonden (Dansk Center for Nanosikkerhed). Dele af indholdet har tidligere været bragt i Dansk Kemi [2015;96(1-2):12-14].

Yderligere information:

Karin Sørig Hougaard

e-mail: [ksh@arbejdsmiljoforskning.dk](mailto:ksh@arbejdsmiljoforskning.dk)

## Referencer

1. Donaldson K, Murphy FA, Duffin R, Poland CA. *Asbestos, carbon nanotubes and the pleural mesothelium: a review of the hypothesis regarding the role of long fibre retention in the parietal pleura, inflammation and mesothelioma*. Part Fibre Toxicol 2010;7:5:5.
2. Brook RD, Rajagopalan S, Pope CA, III, Brook JR, Bhatnagar A, ez-Roux AV, Holguin F, Hong Y, Luepker RV, Mittleman MA, Peters A, Siscovick D, Smith SC, Jr., Whitsel L, Kaufman JD. *Particulate matter air pollution and cardiovascular disease: An update to the scientific statement from the American Heart Association*. Circulation 2010;121(21):2331-78.
3. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. *C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women*. N Engl J Med 2000;342(12):836-43.
4. Hougaard KS, Campagnolo L, Chavatte-Palmer P, Tarrade A, Rousseau-Ralliard D, Valentino S, Park MV, de Jong WH, Wolterink G, Piersma AH, Ross BL, Hutchison GR, Hansen JS, Vogel U, Jackson P, Slama R, Pietroiusti A, Cassee FR. *A perspective on the developmental toxicity of inhaled nanoparticles*. Reprod Toxicol 2015;56:118-40.
5. Lan Z, Yang WX. *Nanoparticles and spermatogenesis: how do nanoparticles affect spermatogenesis and penetrate the blood-testis barrier*. Nanomedicine (Lond) 2012;7(4):579-96.
6. Arbejdstilsynet. *Grænseværdier for stoffer og materialer. At-vejledning C.0.1*. 2007, København, Arbejdstilsynet.
7. Yoshida S, Hiyoshi K, Ichinose T, Takano H, Oshio S, Sugawara I, Takeda K, Shibamoto T. *Effect of nanoparticles on the male reproductive system of mice*. Int J Androl 2009; 32(4):337-42.
8. Ema M, Naya M, Horimoto M, Kato H. *Developmental toxicity of diesel exhaust: a review of studies in experimental animals*. Reprod Toxicol 2013;42:1-17.
9. Somers CM, Yauk C, White PA, Parfett CL, Quinn JS. *Air pollution induces heritable DNA mutations*. Proc Natl Acad Sci U S A 2002; 99(25):15904-07.
10. Yauk C, Polyzos A, Rowan-Carroll A, Somers CM, Godschalk RW, Van Schooten FJ, Berndt ML, Pogribny IP, Koturbash I, Williams A, Douglas GR, Kovalchuk O. *Germ-line mutations, DNA damage, and global hypermethylation in mice exposed to particulate air pollution in an urban/industrial location*. Proc Natl Acad Sci U S A 2008;105(2):605-10.
11. Jensen KA. *Nanoterminologi: Nanomaterialer og nanoobjekter. NFA-faktaark nr. 63*. 2015. København, Dansk center for Nanosikkerhed, Nationale Forskningscenter for Arbejdsmiljø. <http://www.arbejdsmiljoforskning.dk/~media/Faktaark/Faktaark-63-Nanoterminologi.pdf>
12. Berlinger B, Benker N, Weinbruch S, L'Vov B, Ebert M, Koch W, Ellingsen DG, Thomassen Y. *Physicochemical characterisation of different welding aerosols*. Anal Bioanal Chem 2011;399(5):1773-80.
13. Antonini JM, Lewis AB, Roberts JR, Whaley DA. *Pulmonary effects of welding fumes: review of worker and experimental animal studies*. Am J Ind Med 2003;43(4):350-60.
14. Bonde JP. *Semen quality and sex hormones among mild steel and stainless steel welders: a cross sectional study*. Br J Ind Med 1990; 47(8):508-14.
15. Bonde JP, Hansen KS, Levine RJ. *Fertility among Danish male welders*. Scand J Work Environ Health 1990;16(5):315-22.

- 
16. Mortensen JT. *Risk for reduced sperm quality among metal workers, with special reference to welders.* Scand J Work Environ Health 1988; 14(1):27-30.
  17. Ramlau-Hansen CH, Thulstrup AM, Aggerholm AS, Jensen MS, Toft G, Bonde JP. *Is smoking a risk factor for decreased semen quality? A cross-sectional analysis.* Hum Reprod 2007;22(1):188-96.
  18. Hjollund NH, Bonde JP, Jensen TK, Henriksen TB, Kolstad HA, Ernst E, Giwercman A, Pritzl G, Skakkebaek NE, Olsen J. *A follow-up study of male exposure to welding and time to pregnancy.* Reprod Toxicol 1998;12(1):29-37.
  19. Kreyling WG, Semmler M, Erbe F, Mayer P, Takenaka S, Schulz H, Oberdorster G, Ziesenis A. *Translocation of ultrafine insoluble iridium particles from lung epithelium to extrapulmonary organs is size dependent but very low.* J Toxicol Environ Health A 2002;65(20): 1513-30.
  20. Sadauskas E, Jacobsen NR, Danscher G, Stoltenberg M, Vogel U, Larsen A, Kreyling W, Wallin H. *Biodistribution of gold nanoparticles in mouse lung following intratracheal instillation.* Chem Cent J 2009;3:16.
  21. Kwon JT, Hwang SK, Jin H, Kim DS, Minai-Tehrani A, Yoon HJ, Choi M, Yoon TJ, Han DY, Kang YW, Yoon BI, Lee JK, Cho MH. *Body distribution of inhaled fluorescent magnetic nanoparticles in the mice.* J Occup Health 2008;50(1):1-6.
  22. Halappanavar S, Jackson P, Williams A, Jensen KA, Hougaard KS, Vogel U, Yauk CL, Wallin H. *Pulmonary response to surface-coated nanotitanium dioxide particles includes induction of acute phase response genes, inflammatory cascades, and changes in microRNAs: A toxicogenomic study.* Environ Mol Mutagen 2011;52(6):425-39.
  23. Duffin R, Tran L, Brown D, Stone V, Donaldson K. *Proinflammatory effects of low-toxicity and metal nanoparticles in vivo and in vitro: highlighting the role of particle surface area and surface reactivity.* Inhal Toxicol 2007;19(10):849-56.
  24. Hougaard KS, Jackson P, Jensen KA, Sloth JJ, Loschner K, Larsen EH, Birkedal RK, Vibenholt A, Boisen AM, Wallin H, Vogel U. *Effects of prenatal exposure to surface-coated nanosized titanium dioxide (UV-Titan). A study in mice.* Part Fibre Toxicol 2010;7:16.:16.
  25. Aitken RJ, Roman SD. *Antioxidant systems and oxidative stress in the testes.* Oxid Med Cell Longev 2008;1(1):15-24.
  26. Sarkar O, Bahrainwala J, Chandrasekaran S, Kothari S, Mathur PP, Agarwal A. *Impact of inflammation on male fertility.* Front Biosci (Elite Ed) 2011;3:89-95:89-95.
  27. Tremellen K. *Oxidative stress and male infertility--a clinical perspective.* Hum Reprod Update 2008;14(3):243-58.
  28. Turner TT, Lysiak JJ. *Oxidative stress: a common factor in testicular dysfunction.* J Androl 2008;29(5):488-98.
  29. Wong EW, Cheng CY. *Impacts of environmental toxicants on male reproductive dysfunction.* Trends Pharmacol Sci 2011;32(5): 290-99.
  30. De RM, Zarrilli S, Paesano L, Carbone U, Boggia B, Petretta M, Maisto A, Cimmino F, Puca G, Colao A, Lombardi G. *Traffic pollutants affect fertility in men.* Hum Reprod 2003; 18(5):1055-61.
  31. Huang JY, Liao JW, Liu YC, Lu SY, Chou CP, Chan WH, Chen SU, Ueng TH. *Motorcycle exhaust induces reproductive toxicity and testicular interleukin-6 in male rats.* Toxicol Sci 2008;103(1):137-48.
  32. Tomei G, Ciarrocca M, Bernardini A, Capozzella A, Rosati MV, Anzelmo V, Caciari T, Cardella C, Monti C, Tomei F. *Plasma 17-alpha-OH-progesterone in male workers exposed to traffic pollutants.* Ind Health 2007; 45(1):170-6.
  33. Tsukue N, Toda N, Tsubone H, Sagai M, Jin WZ, Watanabe G, Taya K, Birumachi J, Suzuki AK. *Diesel exhaust (DE) affects the regulation of testicular function in male Fischer 344 rats.* J Toxicol Environ Health 2001;63(2):115-26.
-

- 
34. Watanabe N, Oonuki Y. *Inhalation of diesel engine exhaust affects spermatogenesis in growing male rats.* Environ Health Perspect 1999;107(7):539-44.
  35. Yoshida S, Sagai M, Oshio S, Umeda T, Ihara T, Sugamata M, Sugawara I, Takeda K. *Exposure to diesel exhaust affects the male reproductive system of mice.* Int J Androl 1999; 22(5):307-315.
  36. Showell MG, Brown J, Yazdani A, Stankiewicz MT, Hart RJ. *Antioxidants for male subfertility.* Cochrane Database Syst Rev 2011;(1):CD007411.
  37. Kyjovska ZO, Boisen AM, Jackson P, Wallin H, Vogel U, Hougaard KS: *Daily sperm production. Application in studies of prenatal exposure to nanoparticles in mice.* Reprod Toxicol 2013;36:88-97.
  38. Hemmingsen JG, Hougaard KS, Talsness C, Wellejus A, Loft S, Wallin H, Moller P. *Prenatal exposure to diesel exhaust particles and effect on the male reproductive system in mice.* Toxicology 2009;264(1-2):61-68.
  39. Hougaard KS, Jackson P, Kyjovska ZO, Birkedal RK, De Temmerman PJ, Brunelli A, Verleysen E, Madsen AM, Saber AT, Pojana G, Mast J, Marcomini A, Jensen KA, Wallin H, Szarek J, Mortensen A, Vogel U. *Effects of lung exposure to carbon nanotubes on female fertility and pregnancy. A study in mice.* Reprod Toxicol 2013;41:86-97.
  40. Green HF, Nolan YM. *Inflammation and the developing brain: consequences for hippocampal neurogenesis and behavior.* Neurosci Biobehav Rev 2014;40:20-34.
  41. Hodyl NA, Stark MJ, Osei-Kumah A, Clifton VL. *Prenatal programming of the innate immune response following in utero exposure to inflammation: a sexually dimorphic process?* Expert Rev Clin Immunol 2011;7(5): 579-92.
  42. Dansk Metal. *Svejsning og arbejdsmiljø.* 1-50. 2006. København, Dansk Metal.

---

# Social gradient i allostatisk belastning blandt midaldrende danskere

Af Åse Marie Hansen<sup>1,2</sup>, Rikke Lund<sup>1,3</sup>, Ulla Christensen<sup>1</sup>

---

## Indledning

Sammenhængene mellem socioøkonomisk status (SES) og dårligt helbred (1,2), hjerte-karsygdomme (3), mental sundhed (4), og død af alle årsager (f.eks. (5); (6) er veletablerede, selv om de mekanismer, der ligger til grund for disse sammenhænge er uklare. Seeman et al. (7) har for nylig konkluderet, at inddragelse af flere fysiologiske mål kan bidrage til vores forståelse af, hvordan sociale forhold påvirker sundhed og aldring. Begrebet allostatisk belastning (på engelsk, *allostatic load*, AL), omtales også kumulativ stress, blev defineret af McEwen og Stellar i 1993 (8) og er en betegnelse for den ”slitage på kroppen”, som vokser over tid, når den enkelte er udsat for gentagen eller kronisk stress. Undersøgelser i bl.a. USA og Sverige har vist, at SES i løbet af livet er relateret til AL hos både voksne mænd og kvinder (9,10). Dette er ligeledes fundet blandt ældre i USA og Taiwan (11).

I 2011 udgav Sundhedsstyrelsen en rapport, der kortlagde den sociale ulighedens indflydelse på sundheden og middellevetiden i Danmark (12). Netop den danske middellevetid har haft stor politisk bevågenhed siden Middellevetidsudvalgets rapporter i midten af 1990erne viste, at danskerne holdede bagud i forhold til mange andre europæiske lande (13). Det er derfor nødvendigt at opnå en bedre forståelse af faktorer, der bidrager til sammenhængen

mellem social status og helbred såvel som middellevetid. Diderichsen et al. viste i rapporten, hvorledes større risiko for depression ses blandt personer med få ressourcer (indkomst, arbejde, familie) og i miljøer præget af social fragmentering med stor ud- og indflytning, lav grad af social sammenhængskraft og støttende sociale relationer (12). Personer med lav indkomst vil ofte være henvist til at leve i boligområder med gener fra trafik, støj og forurening og dårlig adgang til grønne områder, hvilket kan bidrage til en kronisk belastning af det fysiske og psykiske helbred. Psykosociale påvirkninger, der belaster individet, kaldes under ét for stressorer (14). Det kan f.eks. være arbejdsløshed, økonomiske problemer, helbredsproblemer, samlivsproblemer eller pludseligt opståede belastninger, så som at blive offer for et voldeligt overfald, et trafikuheld eller sygdom og dødsfald i den nærmeste familie. Stress opstår, når der er en ubalance mellem de krav og belastninger, som en person oplever, og dennes kapacitet til at håndtere disse. Støtte fra omgivelserne kan gøre det lettere at håndtere krav og belastninger. Omfang, kvalitet og sammensætning af sociale netværk har derfor betydning for, hvordan grupper og individer er i stand til at håndtere dagligdagens udfordringer. Det antages, at stress påvirker den enkeltes sundhed på to måder: gennem stressbetinget adfærd og gennem kroppens fysiologiske stressreaktioner. Personer med lav social position er gennemgående mere udsatte for psykosociale belastninger og har ofte svagere sociale relationer og har dermed færre ressourcer til at håndtere stressende livsomstændigheder (12).

AL er en samlet beskrivelse af kroppens niveau af dysregulation (som tegn på belastning) på tværs af flere biologiske systemer, herunder hjerte-kar-systemet, immunsystemet,

---

<sup>1</sup> Afdeling for Folkesundhedsvidenskab, Københavns Universitet, Øster Farimagsgade 5, 104 København K

<sup>2</sup> Nationale Forskningscenter for Arbejdsmiljø, Lersø Parkallé 105, 2100 København Ø

<sup>3</sup> Center for Sund Aldring, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet, Blegdamsvej 3B, 2200 København N

---

og metaboliske systemer. Forhøjet niveau af dysregulation (AL) er associeret med dårligt helbred og accelererende aldringsprocesser (7). AL er etableret på forskellige måder under inddragelse af forskellige typer og antal af biologiske variable (9,15), men i alle undersøgelser er AL blevet etableret som et kombineret mål på tværs af flere biologiske systemer for at kunne studere sammenhængen mellem stress og de processer, der fører til sygdom og tidlig aldring.

Der er også vist en sammenhæng mellem SES og dysregulering af de enkelte fysiologiske systemer. Der er fundet en social ulighed i risikofaktorer for det kardiovaskulære system og fedme, med størst forekomst blandt de lavere socioøkonomiske grupper, mens faktorer relateret til det sympatiske nervesystem, såsom adrenalin og noradrenalin og lipider, i mindre grad eller slet ikke er relateret til SES (16,17). Andre har imidlertid fundet en social gradient i cirkulerende niveauer af C-reaktivt protein, fibrinogen og andre indikatorer for den inflammatoriske byrde (3,18,19). Sammenhængen mellem SES og AL er ikke undersøgt i lande med universelle velfærdssystemer, hvor forskellen i den materielle velstand ikke er så stor som i lande med mere konservative eller liberalistiske velfærdssystemer.

Formålet med nærværende undersøgelse {Hansen, 2014 20011 /id} var at beskrive sammenhængen mellem SES og AL blandt midaldrende danske mænd og kvinder. Hovedspørgsmålet var: Er der en social gradient i AL blandt midaldrende mænd og kvinder, der lever i et land med et universelt velfærdssystem som det danske? AL er målt med 14 biologiske parametre, der var tilgængelige i undersøgelsen, og som tilsammen repræsenterer dysregulering i metaboliske, kardiovaskulære og immunologiske systemer.

## Materialer og metoder

Copenhagen Aging og Midlife Biobank (CAMB) er en kohorte, baseret på tre forskellige kohorter: (1) Metropolit Kohorten (MP) (n = 11,532), (2) Marginaliseringsprojektet

(Danish Longitudinal Study on Work, Unemployment and Health) (DALWUE) (n = 9,938), og (3) Rigshospitalets Mor Barn kohorte (CPC) (n = 9.125). Personer, der bor i de østlige dele af Danmark blev inviteret (7.750 fra MP, 4.906 fra DALWUE, 5.282 fra CPC; i alt (n= 17.937)). I alt 7.191 (40 %) af de inviterede personer besvarede postale spørgeskema og 5.576 (31 %) deltog i helbredsundersøgelser. Deltagerne blev undersøgt på Det Nationale Forskningscenter for Arbejdsmiljø fra 2009 til 2011. De besvarede et spørgeskema med spørgsmål om sundhed, socialklasse, arbejds historie og deltog i en omfattende helbredsundersøgelse (højde, vægt, kropsfedt, blodtryk, fysiske tests) og 5.457 donerede blodprøver til biologisk test (for flere detaljer se (20-22)). Alle deltagere gav informeret samtykke. Undersøgelsens protokol blev godkendt af Videnskabetisk Komité (No: HA-2008-126) og Datatilsynet (No: 2008-41-2938).

Social ulighed er ofte klassificeret ud fra længste uddannelse og erhverv i et mål for socialklasse (23). I denne undersøgelse anvendte vi den danske Socialklassekodning (DOCS); en erhvervsklassifikation udviklet på Institut for Folkesundhedsvidenskab, Københavns Universitet og beskrevet af Christensen et al. (23). De enkelte erhverv blev hierarkisk kategoriseret i socialklasser med udgangspunkt i oplysninger om de færdigheder og kompetencer, der er nødvendige for at bestride de enkelte erhverv, og den magt og indflydelse, der er associeret med de enkelte erhverv. Kategoriseringen af de sociale klasser blev baseret på en kodning i seks sociale klasser (I-VI) og to supplerende grupper, i henhold til standarderne i den danske Socialklassekodning (DOCS), der løbende opdateres for at sikre en høj validitet (23). Socialklasse I) omfatter akademikere, store virksomhedsejere med mere end 50 underordnede, selvstændige erhvervsdrivende med flere end 20 underordnede og topfunktionærer, II) omfatter personer med mellemlang videregående uddannelse, ledere med 11-50 underordnede og selvstændige med 6-20 ansatte III) omfatter personer med kort videregående uddannelse, ledere



med 1-10 ansatte og selvstændige med 0-5 ansatte, IV) omfatter personer med < 1 års teoretisk træning, lærlinge eller elevuddannelse V) omfatter ikke-faglærte arbejdere. Socialklasse VI repræsenterer personer på overførselsindkomst, herunder sygedagpenge og førtidspension (figur 1). Erhvervsaktive deltagere i undersøgelsen, som ikke svarede på spørgsmål om arbejde (n=81) blev udelukket fra analyserne. Tilsvarende ekskluderede vi også 8 personer med manglende jobinformationer og 29 deltagere, der var studerende eller "hjemmegående" uden yderligere. I alt 5.420 deltagere (3.724 mænd og 1.696 kvinder) blev inkluderet i de endelige analyser.

Social klasse	
I	akademikere, topledere og virksomhedsejere med > 50 ansatte samt selvstændige med > 20 ansatte
II	Deltagere med mellemlang videregående uddannelse, ledere med 11-50 ansatte og selvstændige med 6-20 ansatte
III	Deltagere med kort videregående uddannelse, ledere med 1-10 ansatte og selvstændige med 0-5 ansatte
IV	Deltagere med < 1 års træning, lærlinge eller elevuddannelse, faglærte
V	Ufaglærte deltagere
VI	Deltagere på overførselsindkomst, herunder sygedagpenge og førtidspension

Figur 1.

Uddannede laboranter udtog ved helbredsundersøgelsen blodprøver (ikke-fastende) fra deltagerne i projektet. På dagen blev blodprøverne analyseret for glucose, hemoglobin og total-kolesterol. Indenfor 2 år blev prøverne analyseret for high density lipoprotein (HDL) - low density lipoprotein (LDL) - og total-kolesterol, triglycerider, glykeret hemoglobin (HbA<sub>1c</sub>), high sensitivity C-reaktivt protein (hsCRP), tumornekrosefaktor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) og interleukin 6 (IL-6). Nærmere detaljer omkring laboratorieanalyser kan læses i Hansen et al 2014 (21).

Systolisk og diastolisk blodtryk (SBP og DPB) blev målt mindst to gange på hver arm efter en 10 minutters hvile. Legemsvægt blev målt i kg med let tøj og uden strømper og sko og den anslåede vægt af tøj (1,5 kg) blev efterfølgende trukket fra. Procentdel kropsfedt blev målt med en Tanita® MC 180. Højde i meter blev målt uden sko. Body mass index (BMI) blev beregnet som kg / m<sup>2</sup>. Talje hofte ratio (WHR) blev målt på ydersiden af en t-shirt. Hoften blev målt til femorale knudepunkt (trochanter major), og taljen blev målt ved navlen, hvor deltageren stående med fødderne tæt sammen. Nærmere detaljer omkring ovenstående mål kan læses i Hansen et al 2014 (21).

Vi etablerede AL på grundlag af 14 parametre (se figur 2). AL var oprindeligt baseret på 10 fysiologiske parametre og udviklet til brug som en risikofaktor for kardiovaskulær sygdom blandt 70-79 årige mænd og kvinder (15), men er senere blevet videreudviklet til at omfatte flere biologiske variable og fysiologiske systemer (9).

#### Allostatisk belastning er mål med:

##### Metaboliske parametre

- Diastolisk blodtryk (DBP)
- Systolisk blodtryk (SBP)
- Body Mass Index (BMI)
- Waist Hip Ratio (WHR)
- % kropsfedt
- Glucose
- Glykeret hæmoglobin (HbA<sub>1c</sub>)
- High density lipoprotein (HDL)
- Low density lipoprotein (LDL)
- total-kolesterol
- Triglycerider

##### Immunologiske parametre

- High sensitivity C-reactive protein (hsCRP)
- Interleukin 6 (IL 6)
- Tumor nekrosis faktor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )

Figur 2.

Tabel 1. Alder, rygning og fysisk aktivitet blandt 5.451 mænd og kvinder i Danmark

		Social klasse					
		I	II	III	IV	V	VI
Mænd							
	N	685	938	854	550	324	373
Alder (år)	middel	55,5	55,3	55,1	55,2	55,3	55,8
	SE	0,1	0,1	0,1	0,1	0,2	0,2
Rygere	%	13,5	19,6	22,8	22,2	32,2	46,9
Fysisk aktivitet i fritiden (1-2 timer eller mindre pr uge)	%	13,2	13,9	17,0	12,8	13,2	16,9
Kvinder							
	N	165	472	409	350	139	165
Alder (år)	middel	51,8	52,6	52,5	53,1	51,8	52,2
	SE	0,3	0,2	0,2	0,3	0,3	0,3
Rygere	%	10,9	17,9	19,1	25,1	38,1	37,6
Fysisk aktivitet i fritiden (1-2 timer eller mindre pr uge)	%	5,5	11,1	10,0	10,6	13,7	9,8

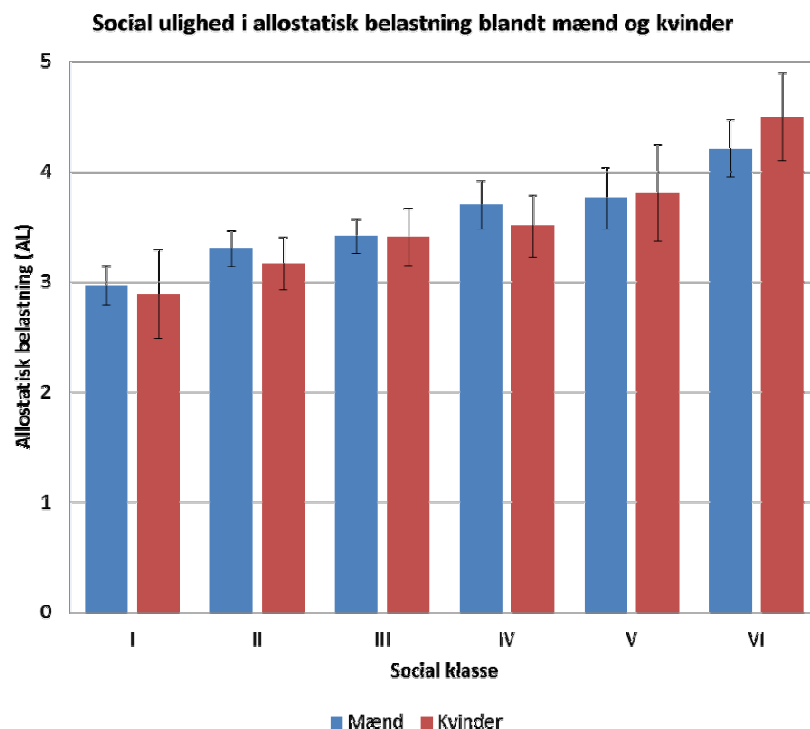
## Kovariater

En række biologiske variabler er afhængige af alder (24). AL er konstant i ældre aldersgrupper, men stiger fra ca. 20 til 60 årsalderen (25). Derfor anvendte vi alder som kovariat. Køn og alder er baseret på CPR numre. Biologiske variabler kan udvise en tydelig døgnvariation. Vi noterede derfor tidspunktet for blodprøvetagningen og justerede for dette i vores analyser. Desuden blev følgende fælles determinanter for AL (17) inkluderet som kovariater: rygning, fysisk aktivitet i fritiden og kronisk sygdom. Vi spurgte, om deltagerne var rygere eller ikke-rygere (tidligere og aldrig rygere) og havde spist eller indtaget alkohol de seneste to timer (Ja/Nej). Fysisk aktivitet i fritiden blev målt med spørgsmålet: Hvor mange timer om ugen er du fysisk aktiv? Respondenterne blev bedt om at inkludere "sport, fysisk træning, hus- og havearbejde, gåture og cykelture, herunder mellem hjem og arbejde". Svarkategorier var: ingen, ca. ½ time, 1-2 timer; 3-4 timer; 5-6 timer og mere end 7 timer om ugen. Fysisk aktivitet i fritiden blev dikotomiseret mellem 1-2 timer eller derunder vs. 3-4 timer og mere. Vi spurgte også, om deltagerne led eller havde lidt af nogle af følgende sygdomme inden for det sidste år: astma, dia-

betes, hypertension, myokardieinfarkt eller angina pectoris, slagtilfælde, kronisk bronchitis, for store lunger, slidgigt, leddegigt, knogleskørhed, mavesår, kræft eller leukæmi, kronisk angst eller depression, andre psykiske lidelser eller kroniske rygsmerter. Svarkategorier var "ja" eller "nej".

## Statistisk analyse

Vi brugte en generaliseret lineær regressionsmodel (GLM) til at teste for kønsforskelle i rygning, og biologiske variable (DBP, SBP, BMI, WHR, kropsfedt, glucose, HbA<sub>1c</sub>, total-, HDL, LDL-kolesterol, triglycerider, hsCRP, IL-6, og TNF- $\alpha$ ) og valgte derfor at stratificere på køn. Hvert biologisk mål blev opdelt i kvartiler ved at beregne de 25 % percentiler stratificeret på køn. Den dårligste kvartil af hvert mål fik scoren "1" og resten "0", og AL blev beregnet som summen af disse scoringer, dvs. en rækkevidde fra 0 til 14, hvor højere score indikerer højere AL og dermed højere fysiologisk belastning. Cut-off værdier for variablene er beskrevet af Hansen et al (21). Vi brugte en GLM til at analysere sammenhænge mellem social klasse (kategoriske) og AL (kontinuerlig). Vi justerede for alder, tidspunkt for prøvetagning (kontinuerlig variable), mad og drikke



Figur 3.

inden for de sidste to timer (kategoriske) og kroniske sygdomme. I det sidste trin inkluderede vi rygning og fysisk aktivitet. SPSS statistisk software (version 19.0) blev anvendt. P-værdi <0,05 blev betragtet som statistisk signifikant.

### Resultater

Tabel 1 viser karakteristika for deltagerne i undersøgelsen mht. alder, andel rygere, og andel med lav fysisk aktivitet i fritiden opdelt på social klasse og køn. Kvinder var cirka 3 år yngre end mænd. Der var en social gradient i rygning med flere rygere i lavere sociale klasser. Der var en lavere forekomst af fysisk inaktive blandt kvinder i socialklasse I i forhold til kvinder i socialklasse II-IV.

Resultaterne viste en statistisk signifikant socialklasse gradient i AL blandt mænd ( $p < 0,019$ ), og kvinder ( $p < 0,025$ ), med stigende AL fra socialklasse I-VI (figur 3). Analyserne

er justeret for alder, tidspunkt for prøvetagning, mad og drikke i de sidste to timer, rygning, kroniske sygdomme, og fysisk aktivitet i fritiden.

### Diskussion

Vores studie viser, at der er en social gradient i AL blandt danske mænd og kvinder. Tidligere studier har vist, at AL stiger med alderen (25), og at stress forøger stigning i AL (7). Data fra MacArthur studierne om succesfuld aldring dokumenterer ikke kun forskelle i AL mellem sociale klasser, men også at det kan være relateret til dødelighed (26). Vores resultater støtter hypotesen om, at AL kan være en mulig biologisk forklaringsvej mellem socialklasse og sygelighed og dødelighed (9).

Socioøkonomisk position har traditionelt været klassificeret på baggrund af tre indikatorer: uddannelse, erhverv og indkomst. De tre indikatorer er forskellige både begrebsmæssigt og i

---

deres potentielle kausale processer i relation til sundhed (27,28). Uddannelse kan indikere ressourcer i det enkelte individ, såsom viden og færdigheder, mens målinger af erhvervstilknyttet socialklasse også måler positionen i den sociale struktur, der mere kan være relateret til status, kompetencer og kontrol (28). Socialklasse baseret på erhverv er således en potentielt bedre indikator for socioøkonomiske forskelle i den samlede og ikke-kardiovaskulære mortalitet i forhold til en social gruppering baseret på uddannelse (29). Et vigtigt argument for at anvende erhvervsbaseret socialklasse er, at den afspejler en sammenhæng mellem på den ene side materielle ressourcer og sundhed og på den anden side den sociale status, der gennem livet giver adgang til privilegier og muligheder, der påvirker både sundhed og levetid (28). Vi fandt dog også en social ulighed, når vi brugte skoleuddannelse som mål for social ulighed (21). I lande med et universelt velfærdssystem som det skandinaviske er forskellen i den materielle velstand ikke så stor som i lande uden sådanne velfærdssystemer. Vores resultater viser imidlertid en social gradient i AL, som svarer til fund i lande med mindre omfattende velfærdssystemer end i Danmark, f.eks. USA (7,9,25) og andre områder med mindre omfattende sociale programmer. Vi kan dog ikke direkte sammenligne AL med andre studier, da der anvendes forskellige biologiske parametre til at etablere AL (9,10). Seeman et al. (15) etablerede et mål for AL baseret på 10 biologiske variable, hovedsageligt relateret til de metaboliske systemer og fandt en øget risiko for hjerte-kar-sygdom, når AL score var  $\geq 3$ . Vi inkluderede 14 biologiske parametre målt i CAMB, hvoraf seks biologiske variable (SBP, DVP, WHR, HDL, og total kolesterol og HbA<sub>1c</sub>) blev anvendt i undersøgelsen af (15). Det er muligt, at flere biologiske variable vil give et mere raffineret estimat af AL. En nylig undersøgelse (MIDUS) anvender op til 24 biologiske parametre fra de kardiovaskulære, metaboliske, endokrine og inflammatoriske systemer til at måle AL (9). Vi inkluderede biologiske variable af de kardiovaskulære, metaboliske og inflammatoriske systemer i

vores undersøgelse. Eftersom inflammation kan være en almindelig årsag til flere aldersrelaterede sygdomme eller en vej, ad hvilken sygdom fører til handicap (30), inkluderede vi også TNF- $\alpha$  og IL-6.

De cut-off værdier, som anvendes til at estimere AL, har været meget kritiseret. Skal man bruge kliniske cut-off værdier? Skal man bruge cut-off værdier baseret på den population man undersøger? Vores cut-off værdier svarede til de værdier, som blev fundet i en amerikansk undersøgelse på mænd og kvinder med en gennemsnitsalder på 58 år (fra 35-85år) (9). Cut-points var højere end de kliniske cut-points med hensyn til SBP, BMI og total kolesterol, og lavere for DBP, WHR, triglycerider og LDL-kolesterol (9). I dette studie var cut-points lavere for BMI og SBP, men højere værdier for DBP. I vores undersøgelse blev deltagerne ikke bedt om at være fastende, men blev spurgt, om de havde fået noget at spise eller drikke i de sidste to timer. Vi justerede for disse variable i vores statistiske modeller. Det er imidlertid et fælles validitetsproblem i feltstudier i den almindelige befolkning at bede frivillige deltagere at være fastende i 12 timer eller mere for frivillige helbredsundersøgelser.

En anden forklaring på forskellene i cut-off points kunne skyldes forskelle i alder på deltagerne eller den undersøgte population. AL er tidligere blevet vist at stige med alderen fra 20 til 60 år (25). Derfor kan nogle af disse forskelle skyldes det relativt snævre aldersinterval (alder 48-63år) i CAMB sammenlignet med MIDUS studiet, som har en aldersgruppe på 35-85 år (9). Vi kan heller ikke udelukke deltagerne kendte sygdomme, som kan afspejles i de højere afskæringsværdier for SBP og DBP. Justering for kendte sygdomme ændrede dog ikke resultaterne. Vi fandt, at de sociale gradienter i enkelte biologiske parametre ikke var så udtalte som for det samlede AL. Det kan skyldes, at AL ikke kun afspejler "slitage" igennem livet, men også kan være påvirket af andre faktorer, såsom arvelighed og individuelle vaner (kost, motion, og rygning) (31). Man

---

kan i denne sammenhæng yderligere diskutere betydningen af netop de livsstilsrelaterede faktorer, da u hensigtsmæssig livsstil, som for eksempel rygning, er koncentreret blandt de socialt mindre privilegerede (12).

Den lave svarprocent i kombination med en ikke-tilfældig invitation af deltagere til undersøgelsen kan stille spørgsmålstegn ved generalisering af resultaterne. Foreløbige analyser viste nogle sociale forskelle mellem deltagere og ikke-deltagere, der var dog ingen tegn på forskelle på sundhed mellem deltagere og ikke-deltagere (22). Vi indsamlede ikke fastende blodprøver, og tiden siden sidste fødeindtagelse kan påvirke koncentrationen af nogle af de udvalgte biologiske variabler (f.eks glucose). Vi anser det dog ikke for sandsynligt, at effekten af tiden siden sidste fødeindtagelse er systematisk fordelt på de forskellige sociale klasser og det er derfor ikke sandsynligt, at det påvirker resultaterne. Vi kontrollerede dog analyserne for tidspunktet for prøveudtagning. Kvinderne i vores undersøgelse var tre år yngre end mændene, men da AL er baseret på kvartiler indenfor køn, forventer vi ikke at dette påvirker AL, i overensstemmelse med tidligere undersøgelser (7). I de statistiske analyser af social gradient i AL har vi justeret for rygning, fritid fysisk aktivitet og kroniske tilstande. Mere rygning, mindre fysisk aktivitet i fritiden og kroniske tilstande er forbundet med øget AL, og dårlige sociale forhold kan resultere i mindre sund adfærd. Det er tvivlsomt, om justering for rygning, fysisk aktivitet i fritiden og kroniske sygdomme fanger korttids ændringer i adfærd eller skadelige effekter i det lange løb på AL (32). Socialklasseforskel i AL blev ikke ændret signifikant, når vi justerede for rygning, fysisk aktivitet i fritiden og kroniske sygdomme.

Konklusion: Vi fandt en social gradient i AL blandt midaldrende mænd og kvinder i Danmark. AL kan være en mekanisme i sammenhængen mellem social status og helbredsproblemer. Det er vigtigt for interventionsstudier at være opmærksom på denne form for differentiell sårbarhed.

## Taksigelser

Copenhagen Aging and Midlife Biobank er blevet støttet af en stor fondsbevilling fra VELUX FONDEN (VELUX26145 og 31539). Artiklens forfattere takker personalet ved Institut for Folkesundhedvidenskab og Det Nationale Forskningscenter for Arbejdsmiljø, hvor dataindsamlingen fandt sted. Yderligere tak til Kirsten Avlund†, Helle Bruunsgaard, Nils-Erik Fiehn, Åse Marie Hansen, Poul Holm-Pedersen, Rikke Lund, Erik Lykke Mortensen og Merete Osler, som initierede og etablerede Copenhagen Aging and Midlife Biobank og var ansvarlig for dataindsamlingen fra 2009 til 2011. Endvidere takkes igangsætterne og styregrupperne for Metropolit kohorten, Rigshospitalets Mor-Barn kohorte og The Danish Longitudinal Study on Work Unemployment and Health).

Yderligere information:

Åse Marie Hansen

e-mail: [asemarie.hansen@sund.ku.dk](mailto:asemarie.hansen@sund.ku.dk)

## Referencer

1. Adler NE, Boyce T, Chesney MA, Cohen S, Folkman S, Kahn RL et al. *Socioeconomic status and health. The challenge of the gradient.* Am Psychol 1994;49(1):15-24.
2. Szanton SL, Gill JM, Allen JK. *Allostatic load: a mechanism of socioeconomic health disparities?* Biol Res Nurs 2005;7(1):7-15.
3. Brunner EJ, Marmot MG, Nanchahal K, Shipley MJ, Stansfeld SA, Juneja M et al. *Social inequality in coronary risk: central obesity and the metabolic syndrome. Evidence from the Whitehall II study.* Diabetologia 1997;40(11):1341-9.
4. Steptoe A, Kunz-Ebrecht S, Owen N, Feldman PJ, Rumley A, Lowe GD et al. *Influence of socioeconomic status and job control on plasma fibrinogen responses to acute mental stress.* Psychosom Med 2003;65(1):137-44.

- 
5. Lynch JW, Kaplan GA, Cohen RD, Kauhanen J, Wilson TW, Smith NL et al. *Childhood and adult socioeconomic status as predictors of mortality in Finland*. Lancet 1994 Feb 26; 343(8896):524-7.
  6. Turrell G, Lynch JW, Leite C, Raghunathan T, Kaplan GA. *Socioeconomic disadvantage in childhood and across the life course and all-cause mortality and physical function in adulthood: evidence from the Alameda County Study*. J Epidemiol Community Health 2007; 61(8):723-30.
  7. Seeman T, Epel E, Gruenewald T, Karlamangla A, McEwen BS. *Socio-economic differentials in peripheral biology: cumulative allostatic load*. Ann N Y Acad Sci 2010;1186: 223-39.
  8. McEwen BS, Stellar E. *Stress and the individual. Mechanisms leading to disease*. Arch Intern Med 1993;157:2093-101.
  9. Gruenewald TL, Karlamangla AS, Hu P, Stein-Merkin S, Crandall C, Koretz B et al. *History of socioeconomic disadvantage and allostatic load in later life*. Soc Sci Med 2012;74(1):75-83.
  10. Gustafsson PE, Janlert U, Theorell T, Westerlund H, Hammarstrom A. *Socioeconomic status over the life course and allostatic load in adulthood: results from the Northern Swedish Cohort*. J Epidemiol Community Health 2011;65:986-92.
  11. Weinstein M, Goldman N, Hedley A, Yu-Hsuan L, Seeman T. *Social linkages to biological markers of health among the elderly*. J Biosoc Sci 2003;35(3):433-53.
  12. Diderichsen F, Andersen I, Manuel C. *Ulighed i sundhed - årsager og indsatser*. 1 ed. Copenhagen: Sundhedsstyrelsen; 2011.
  13. Sundhedsministeriets middelevetidsudvalg. *Levetiden i Danmark*. Sundhedsministeriet; 1994. Report No.: 2. delrapport.
  14. Nielsen NR. Stress. I: Lund R, Christensen U, Iversen L, editors. *Medicinsk Sociologi, sociale faktorerens betydning for befolkningens helbred*. 2 ed. Munksgaard, Danmark; 2011. p. 221-41.
  15. Seeman TE, Singer BH, Rowe JW, Horwitz RI, McEwen BS. *Price of adaptation-allostatic load and its health consequences*. Arch Intern Med 1997;157:2259-68.
  16. Hawkey LC, Lavelle LA, Berntson GG, Cacioppo JT. *Mediators of the relationship between socioeconomic status and allostatic load in the Chicago Health, Aging, and Social Relations Study (CHASRS)*. Psychophysiology 2011;48(8):1134-45.
  17. Pickering T. *Cardiovascular pathways: socio-economic status and stress effects on hypertension and cardiovascular function*. Ann N Y Acad Sci 1999;896:262-77.

---

# Kroppens reaktion på lungeeksponering for forskellige typer af kulstofnanorør - et studie i mus

Af Sarah Søs Poulsen<sup>1,2</sup>, Anne Thoustrup Saber<sup>1</sup>, Nicklas Raun Jacobsen<sup>1</sup>, Ole Andersen<sup>2</sup>, Håkan Wallin<sup>1,3</sup>, Ulla Vogel<sup>1,4</sup>

---

**Indånding af kulstofnanorør udløser et langvarigt inflammatorisk respons i lungen viser forskningen. Men forårsager forskellige typer af kulstofnanorør det samme biologiske respons? Og hvad er effekten, når inflammatoriske signalmolekyler sendes rundt i hele kroppen? Det var hovedspørgsmålene i et nyligt afsluttet ph.d.-studie fra Det Nationale Forskningscenter for Arbejdsmiljø og Roskilde Universitet.**

## Introduktion

Nanomaterialer bliver i stigende grad produceret og anvendt i både industri- og forbrugerprodukter, hvilket har øget risikoen for eksponering. Flervæggede kulstofnanorør (carbon nanotubes) er blandt de mest alsidige nanomaterialer. De anses for at være nanomaterialer, fordi deres diameter er i nanostørrelse, men samtidig kan de være op til flere millimeter lange, hvilket betyder at de har et meget højt aspektforhold (forholdet mellem længde og diameter). Derfor tilhører de gruppen af "high-aspect ratio nanomaterials" (HARN), som kan have en fiberlignende struktur ligesom asbest. Når organismer indånder kulstofnanorør, kan disse trænge dybt ned i lungerne og nå alveolerne. Herfra kan de kun fjernes ved den langsomme, makrofagmedierede fagocytose, som pga. kulstofnanorørens længde kan blive forhindret og resultere i biopersistens.

Studier, som undersøger toksiciteten af kulstofnanorør i gnavere, har hovedsageligt brugt klassiske toksikologiske teknikker og fokuseret på få udvalgte endepunkter, oftest inflammation, fibrose og kræft. I nærværende ph.d.-studie brugte vi i stedet den meget bredere toksikogenomiske tilgang, hvor alle ændringer i transkriptomet kan undersøges efter eksponering. Transkriptomet er den komplette samling af RNA fra f.eks. en organisme, en specifik type væv, eller en celletype. I dette projekt blev lunge- og levervæv analyseret, hvilket muliggør identifikation af mekanismer, biomarkører eller gensignaturer for kulstofnanorørs toksicitet i disse væv. Efterfølgende undersøgte de biomarkører, der havde relation til de identificerede mekanismer.

## To typer kulstofnanorør med meget forskellige fysiske og kemiske egenskaber

Kulstofnanorørs fysisk-kemiske egenskaber kan variere meget. I ph.d.-studiet blev hunmus eksponeret for en enkelt dosis af en af to typer flervæggede kulstofnanorør ved deponering i lungerne. Begge typer kulstofnanorør er udvalgt af OECD som referencematerialer og blev i nærværende ph.d.-studie kaldt CNT<sub>Small</sub> og CNT<sub>Large</sub>, pga. deres forskellige fysisk-kemiske parametre (figur 1). CNT<sub>Small</sub> er korte, bøjede kulstofnanorør med lille diameter og stort overfladeareal (figur 1A). Undersøgelser viser, at de kan generere reaktive oxygenspecier (ROS) i cellefri miljøer, hvilket formentlig skyldes deres forholdsvist store indhold af metalurenheder. CNT<sub>Large</sub> er derimod lange, lige og tykke (større diameter), og har et forholdsvist lille overfladeareal og et lavt indhold af metalurenheder. I modsætning til CNT<sub>Small</sub> har CNT<sub>Large</sub> en mere fiberlignende struktur, nok pga. deres større diameter (figur 1B).

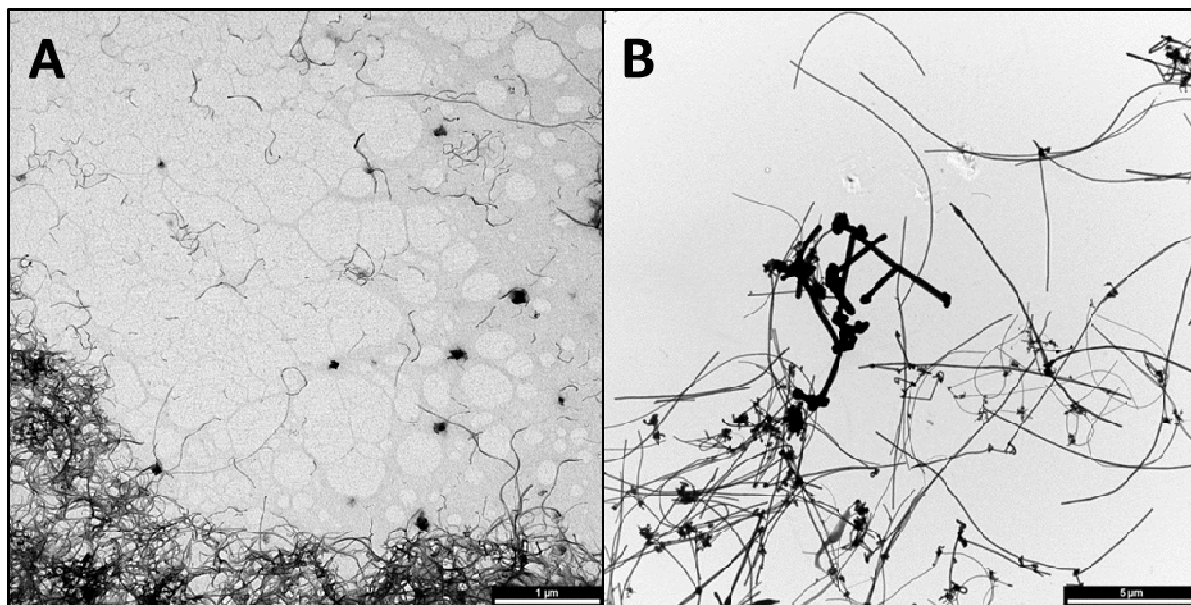
---

<sup>1</sup> Det Nationale Forskningscenter for Arbejdsmiljø

<sup>2</sup> Institut for Natur, Systemer og Modeller, Roskilde Universitet.

<sup>3</sup> Institut for Folkesundhedsvidenskab, Københavns Universitet.

<sup>4</sup> Nanotech, Danmarks Tekniske Universitet.



Figur 1. Transmission electron microscopy billeder af rå  $CNT_{Small}$  (A) og  $CNT_{Large}$  (B). Målestoksangivelsen for både (A) og (B) er 1 µm. Fra (17), gengivet med accept fra Elsevier.

I vores forsøg blev mus eksponeret for forskellige doser  $CNT_{Small}$  eller  $CNT_{Large}$  (0, 18, 54 eller 162 µg per mus), og ændringer i lunge, lever og blodplasma blev undersøgt 1, 3 eller 28 dage efter eksponeringen.

### Meget ens lungerespons

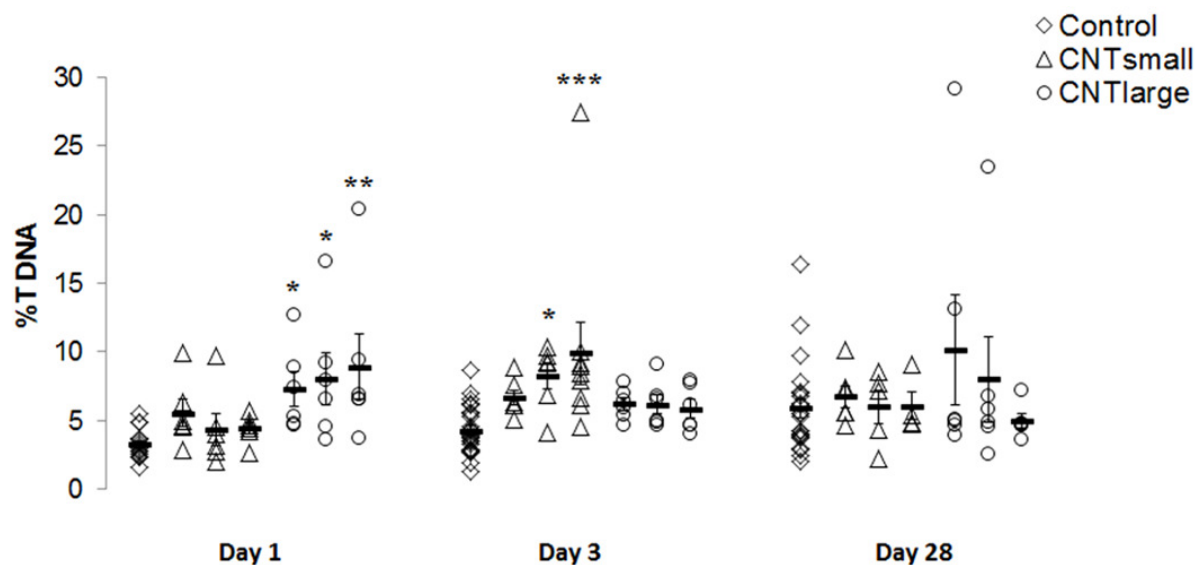
På grund af den større længde og fiberlignende struktur af  $CNT_{Large}$  var det forventet, at eksponering for  $CNT_{Large}$  ville være mere skadelig og udløse et større respons i musene end eksponering for  $CNT_{Small}$ . Men lungeeksponering for de to kulstofnanorør udløste meget ens lungerespons i musene. Hvis man overordnet ser på antallet af differentielt regulerede gener efter eksponeringerne, så var niveauerne meget sammenlignelige for  $CNT_{Small}$  og  $CNT_{Large}$ , og der var dosis-respons for begge kulstofnanorør. For begge eksponeringer observeredes ligeledes et hurtigt og stærkt respons allerede efter 1. dag, at antallet af differentielt regulerede gener toppede efter 3 dage, og at responset fortsatte efter 28 dage.

Ved hjælp af funktionelle analyser forsøgte vi at forstå betydningen af de observerede ændringer i transkriptomet, og at identificere

de biologiske processer i lungerne, der blev påvirket af eksponering for henholdsvis  $CNT_{Small}$  og  $CNT_{Large}$ . Analyserne viste, at begge kulstofnanorør påvirkede de samme biologiske lungeprocesser, og at inflammation og akutfaserespons var de mest regulerede processer. Vi observerede også, at inflammatoriske eller akutfaseresponsgener var de mest differentielt regulerede gener. Af alle gener var akutfaseresponsgenet Serum amyloid A3 (*Saa3*) det mest differentielt regulerede gen. Det stærke inflammatoriske respons observeret i de funktionelle analyser blev understøttet af målinger, der viste akkumulering af neutrofile celler i lungevæsken ved alle doser og tidspunkter.

Samlet viser disse resultater, at lungeeksponering for kulstofnanorør udløser et stærkt og vedvarende inflammatorisk respons. Samtidig viste resultaterne også, at begge kulstofnanorør resulterede i DNA-strengbrud i lungevævet, men ved forskellige tidspunkter (figur 2). Dette kan skyldes øget ROS-produktion, enten forårsaget af kulstofnanorørens indhold af metalurenheder eller indirekte fra det inflammatoriske respons.





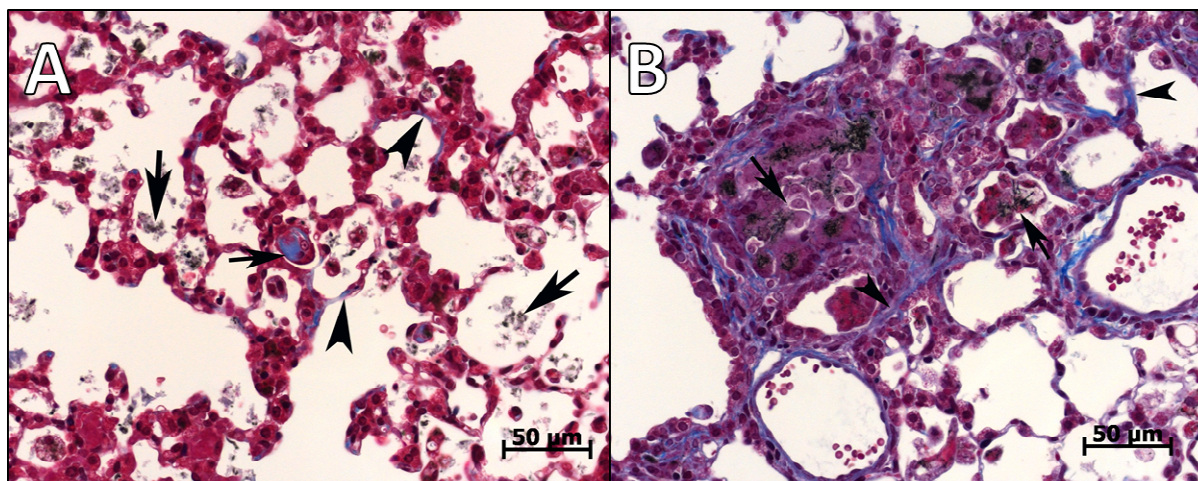
Figur 2. %TDNA i lunger fra C57BL/6 mus 1, 3 eller 28 dage efter intratrakeal eksponering for 0, 18, 54 eller 162  $\mu\text{g}$  CNT<sub>Small</sub> og CNT<sub>Large</sub>. Hver mus i hver dosegruppe er portrætteret. Under hvert tidspunkt er dosegrupperne portrætteret fra venstre mod højre: 18  $\mu\text{g}$ , 54  $\mu\text{g}$  and 162  $\mu\text{g}$ . De vandrette linjer viser gennemsnittet. En mulig outlier blev identificeret på dag 3 efter CNT<sub>Small</sub> eksponering, men nøje undersøgelse viste ingen apoptotiske celler, som normalt ses, når prøver bliver optøet forkert. Denne outlier blev derfor anset som værende biologisk varians og blev beholdt i analysen. \*Statistisk signifikant anderledes fra kontrolgruppen,  $p < 0,05$ . \*\*Statistisk signifikant anderledes fra kontrolgruppen,  $p < 0,01$ . \*\*\* Statistisk signifikant anderledes fra kontrolgruppen,  $p < 0,001$ . Fra (17), gengivet med accept fra Elsevier.

På baggrund af de funktionelle analyser identificerede vi en forskel i CNT<sub>Small</sub>s og CNT<sub>Large</sub>s evne til at inducere fibrose. På dag 28 identificeredes en række fibrose-associerede gener, som kun var differentielt reguleret efter eksponering for CNT<sub>Large</sub>. Ligeledes sås, at CNT<sub>Large</sub>, men ikke CNT<sub>Small</sub>, inducerede differentiell regulering af gener, som også reguleres af chrysotil asbest og bleomycin, som begge er kendte for at inducere fibrose. Dette tyder derfor på, at CNT<sub>Large</sub> eksponering har et større potentiale for at inducere fibrose end CNT<sub>Small</sub>. Det blev bekræftet i en efterfølgende histologi-analyse, som viste, at begge kulstofnanorør inducerede fibrose i lungerne, men at CNT<sub>Large</sub> var mere potent (figur 3).

På trods af de store fysisk-kemiske forskelle på de to kulstofnanorør udløste eksponering for CNT<sub>Small</sub> og CNT<sub>Large</sub> hovedsagligt de samme reaktioner i lungerne på musene, især et stort inflammatorisk respons og et stort akutfase-respons. CNT<sub>Large</sub> udløste dog mere fibrose end CNT<sub>Small</sub>.

### Systemiske ændringer

Cytokiner og akutfaseproteiner, der dannes i lungen, sendes i cirkulation i blodbanen, og dermed kan hele kroppen eksponeres. Vi ønskede derfor at undersøge, om det observerede, stærke pulmonale akutfaserespons ændrede niveauet af blodplasma akutfase-respons proteinerne, SAA3 og haptoglobin. SAA3 blev valgt, da det som tidligere nævnt var det mest differentielt regulerede gen i lungen efter CNT<sub>Small</sub> og CNT<sub>Large</sub> eksponering, og haptoglobin blev valgt, da dette er et meget velbeskrevet akutfaseresponsprotein. Både CNT<sub>Small</sub> og CNT<sub>Large</sub> eksponering resulterede i store forøgelser af SAA3- (figur 4) og haptoglobinprotein i blodplasmaet. Den største stigning blev observeret 3 dage efter eksponering, og niveauerne af SAA3-protein var stadig forøgede på dag 28. Samtidig sås en lineær korrelation mellem niveauet af lunge *Saa3* mRNA og niveauet af blodplasma SAA3-protein. Det indikerer, at SAA3-protein i blodet stammer fra lungen. Men hvilken betydn-



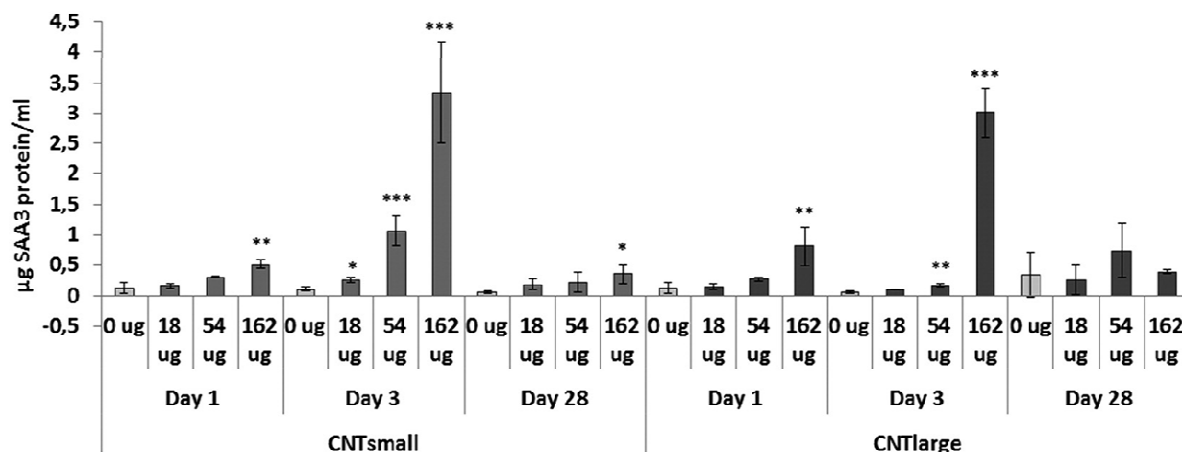
Figur 3. Histologibilleder af lungevæv fra mus 28 dage efter eksponering for 162 µg CNT<sub>Small</sub> (A) eller CNT<sub>Large</sub> (B). Vævet er farvet med Masson Trichrom, som farver kollagenen blå. Målestoksangivelsen for både (A) og (B) er 50 µm. Fra (17), gengivet med accept fra Elsevier.

ning kan forøgede niveauer af SAA-protein have for organismen?

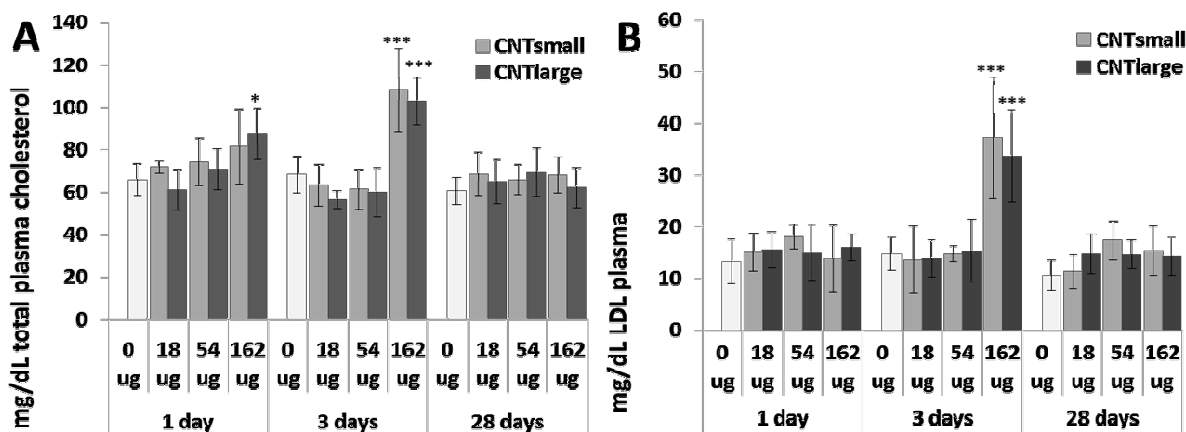
Akutfaseresponsen er en systemisk reaktion på akutte og kroniske inflammatoriske tilstande, der kan blive udløst af en række faktorer som bakterielle infektioner, vævsbeskadigelse, og vævsdød (1). Under disse forhold kan niveauet af SAA-protein i blodet være op til 1.000 gange forøget. SAA-proteinerne tiltrækker neutrofile celler (2, 3), men derudover kan de også modificere lipoproteinerne i blodet, specielt high-density lipoprotein (HDL) (4,5). Dette mindsker HDLs evne til at fjerne kolesterol fra blodvæggen og fra organerne, hvorved kolesterol ophobes i makrofagerne. Forsøg har vist, at makrofager, som er kroppens primære 'ædeceller' eller 'skraldemands-celler', kan blive omdannet til 'skumceller', hvis de bliver udsat for SAA-protein og for HDL, som indeholder SAA (6). Skumceller er en primær komponent i de plaks, som dannes på indersiden af blodkarrene i forbindelse med åreforkalkning. Ligeledes har et studie vist, at mus, der havde en høj produktion af SAA1, havde mere åreforkalkning end mus med en normal produktion af SAA1 (7). Det betyder, at de observerede høje niveauer af SAA3 i blodplasmaet ved lungeeksponering for kulstofnanorør muligvis kan medføre ændringer i

lipidbalancen i blodet. Kolesterol produceres primært i leveren og sendes herfra til blodet. Vi undersøgte derfor niveauerne af kolesterol, low-density lipoprotein (LDL) og HDL i blodplasmaet samt kolesterol-niveauet i leveren fra musene.

Eksponering for både CNT<sub>Small</sub> og CNT<sub>Large</sub> resulterede i forhøjede niveauer af kolesterol og LDL i blodplasmaet på dag 3 (figur 5), og CNT<sub>Large</sub> eksponering resulterede i et forhøjet niveau af kolesterol i blodplasmaet på dag 1 (figur 5A). Derudover var der små forskelle mellem niveauet af HDL i blodplasmaet og kolesterol i leveren efter eksponering for CNT<sub>Small</sub> og CNT<sub>Large</sub>. Kun eksponering for CNT<sub>Small</sub> resulterede i forøgede HDL-niveauer, mens kun eksponering for CNT<sub>Large</sub> resulterede i forhøjede niveauer af kolesterol i leveren. Begge ændringer sås på dag 3. Disse ændringer i lipidbalancen indikerer, at kolesterolsyntesen i leveren kan være påvirket. For at kortlægge dette brugte vi igen den toksikogenomiske tilgang, men denne gang undersøgte levervæv fra musene eksponeret for CNT<sub>Small</sub> og CNT<sub>Large</sub> via lungerne. Denne analyse viste, at begge kulstofnanorør påvirkede transkriptomet i leveren, specielt sås ændret regulering af to pathways, som begge er involveret i kolesterol- og lipidbalancen.



Figur 4. Ændringer i totalt blodplasma SAA3 protein niveauer 1, 3 eller 28 dage efter intratrakeal eksponering for 0, 18, 54 eller 162 µg CNT<sub>Small</sub> og CNT<sub>large</sub>. \*Statistisk signifikant anderledes fra kontrolgruppen, p < 0,05. \*\*Statistisk signifikant anderledes fra kontrolgruppen, p < 0,01. \*\*\* Statistisk signifikant anderledes fra kontrolgruppen, p < 0,001. Standardafvigelseerne er afbildet som fejllinjer. Fra (18), gengivet med accept fra Elsevier.

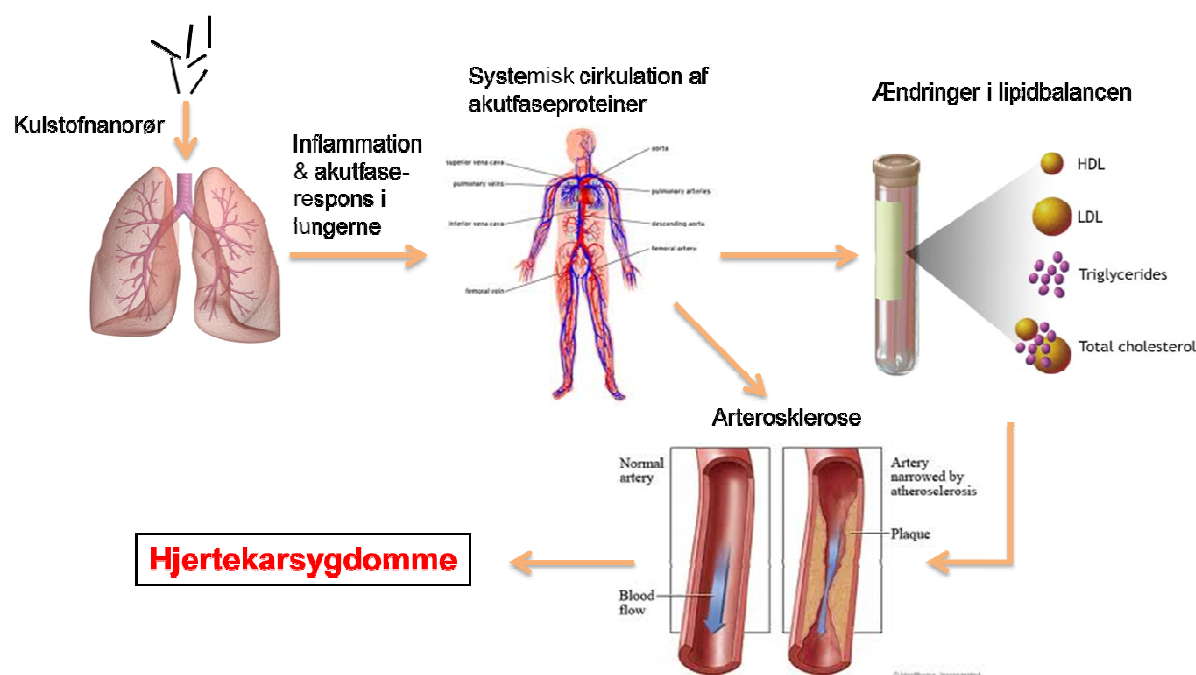


Figur 5. Ændringer i totalt blodplasmakolesterol (A) og LDL (B) niveauer 1, 3 eller 28 dage efter intratrakeal eksponering for 0, 18, 54 eller 162 µg CNT<sub>Small</sub> og CNT<sub>large</sub>. \*Statistisk signifikant anderledes fra kontrolgruppen, p < 0,05. \*\*\* Statistisk signifikant anderledes fra kontrolgruppen, p < 0,001. Standardafvigelseerne er afbildet som fejllinjer. Fra (18), gengivet med accept fra Elsevier.

De to meget forskellige kulstofnanorør udløste altså de samme systemiske ændringer i musene efter eksponering i lungerne. Dette inkluderede forøgede niveauer af akutfaseresponsproteiner, kolesterol og LDL i blodet samt ændringer i biosyntesen af kolesterol i leveren.

### Øget risiko for hjertekarsygdom

Epidemiologiske studier har vist en association mellem øgede niveauer af akutfaseresponsproteinerne SAA og C-reactive protein i blodet og forøget risiko for hjertekarsygdomme (8, 9).



Figur 6. Fra eksponering for kulstofnanorør til mulig øget risiko for hjertekarsygdomme. Eksponering i lungerne for kulstofnanorør inducerer et stærk akutfaserespons. Dette fører til systemisk cirkulation af akutfaseproteiner, hvilket fører til ændringer i lipidbalancen, navnlig forøgede niveauer af kolesterol og LDL. Forøgede niveauer af akutfaseproteiner, kolesterol og LDL i blodet er alle risikofaktorer for arteriosklerose og dermed for hjertekarsygdomme.

Vores resultater viste vedvarende stigning i SAA3-niveauerne i blodplasmaet efter eksponering for kulstofnanorør. Faktisk var stigningen større end observeret ved lignende forsøg i mus med andre nanomaterialer (nanocarbon black og nano-titaniumdioxid) (10, 11). Det tyder derfor på, at kulstofnanorør forårsager et stærkere akutfaserespons end de andre testede nanomaterialer.

Samtidig inducerede begge kulstofnanorør forandringer i lipidbalancen, især forhøjede niveauer af kolesterol og LDL i blodplasmaet, hvilket også er en risikofaktor for hjertekarsygdomme. De kombinerede resultater fra vores lunge og systemiske undersøgelser indikerer derfor, at pulmonal udsættelse for kulstofnanorør medfører øget risiko for åreforkalkning og dermed øget risiko for hjertekarsygdomme. Det gør de ved at udløse et kraftigt inflammatorisk respons og et kraftigt akutfase-

respons i lungerne, hvilket resulterer i et efterfølgende akutfaserespons i blodet samt ændringer i lipidbalancen (figur 6). Responset er uafhængigt af kulstofnanorørens fysisk-kemiske egenskaber, da eksponering for både CNT<sub>Small</sub> og CNT<sub>Large</sub> forårsagede de samme forandringer. Et andet studie har vist, at eksponering for to andre kulstofnanorør, med andre fysisk-kemiske egenskaber end CNT<sub>Small</sub> og CNT<sub>Large</sub>, også udløste et øget systemisk akutfaserespons og ændringer i lipidbalancen, men hos hanmus (12). Vi har også tidligere vist, at både flervæggede kulstofnanorør og enkeltvæggede kulstofnanorør udløser akutfaserespons ved lungeeksponering (13), hvilket viser, at akutfaserespons i lungen er et generelt respons på kulstofnanorøreksponering i lungen.

---

## En generel mekanisme for materialer med højt aspektforhold?

Kulstofnanorør er HARN-materialer ligesom asbest, og man kan derfor antage, at eksponering for asbest også vil øge risikoen for hjertekarsygdomme på samme måde som kulstofnanorør. Faktisk er der fundet øgede niveauer af akutfaseproteiner i lunger hos mus, som blev eksponeret for crocidolit asbest (14). Samtidig har prospektive studier vist en sammenhæng mellem erhvervsmæssig udsættelse for asbest og en øget risiko for iskæmisk hjertesygdom (efter justering for rygning)(15, 16). Vores resultater viser samstemmende med andres, at eksponering for kulstofnanorør og andre HARN-materialer som asbest kan øge risikoen for hjertekarsygdomme. Dette vigtige aspekt ved kulstofnanorørs toksicitet burde indgå i farevurderingen af kulstofnanoprør på lige fod med andre biomarkører som inflammation, fibrose og kræft.

Ph.d. afhandlingen ”A toxicogenomic approach for toxicity assessment of pulmonary MWCNT exposure” er tilgængelig på Roskilde Universitets bibliotek, RUB.

Link: <http://rudar.ruc.dk/handle/1800/24601>

Ph.d. projektet var en del af Dansk Center for Nanosikkerhed, bevilling # 20110092173-3.

Yderligere information:

Sarah Søs Poulsen

[spo@nrcwe.dk](mailto:spo@nrcwe.dk)

## Referencer

1. Gabay C, Kushner I. *Acute Phase Proteins and Other Systemic Response to Inflammation*. N Engl J Med 1999;340:448.
2. Liang TS, Wang JM, Murphy PM, Gao JL. *Serum Amyloid A Is a Chemotactic Agonist at FPR2, a Low-Affinity N-Formylpeptide Receptor on Mouse Neutrophils*. Biochem Biophys Res Commun 2000;270:331.
3. Badolato R, Wang JM, Murphy WJ, Lloyd AP, Michiel DF, Bausserman LL, Kelvin DJ, Oppenheim JJ. *Serum Amyloid A Is a Chemoattractant: Induction Migration, Adhesion, and Tissue Infiltration of Monocytes and Polymorphonuclear Leukocytes*. J Exp Med 1994;180:203.
4. Cabana VG, Lukens JR, Rice KS, Hawkins TJ, Getz GS. *HDL content and composition in acute phase response in three species: triglyceride enrichment of HDL a factor in its decrease*. J Lipid Res 1996;37:2662.
5. Cabana VG, Reardon CA, Wei B, Lukens JR, Getz GS. *SAA-only HDL formed during the acute phase response in apoA-II/1 and apoA-I/2 mice*. J Lipid Res 1999;40:1090.
6. Lee HY, Kima SD, Baek S, Choid JH, Choe K, Zabelf BA, Bae Y. *Serum amyloid A stimulates macrophage foam cell formation via lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor 1 upregulation*. Biochem Biophys Res Commun 2013;433:18.
7. Dong Z, Wu T, Qin W, An C, Wang Z, Zhang M, Zhang Y, Zhang C, An F. *Serum Amyloid A Directly Accelerates the Progression of Atherosclerosis in Apolipoprotein E-Deficient Mice*. Mol Med 2011;17:1357.
8. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. *C-reactive Protein and other Markers of Inflammation in the Prediction of Cardiovascular Disease in Women*. N Engl J Med 2000;342:836.
9. Elliott P, Elliott P, Chambers JC, Zhang W, Clarke R, Hopewell JC., Peden JF, Erdmann J, Braund P, Engert JC, Bennett D, Coin L, Ashby D, Tzoulaki I, Brown IJ, Mt-Isa S, McCarthy MI, Peltonen L, Freimer NB, Farrall M, Ruukonen A, Hamsten A, Lim N, Froguel P, Waterworth DM, Vollenweider P, Waeber G, Jarvelin MR, Mooser V, Scott J, Hall AS, Schunkert H, Anand SS, Collins R, Samani NJ, Watkins H, Kooner JS. *Genetic Loci Influencing C-reactive Protein Levels and Risk of Coronary Heart Disease*. JAMA 2009; 302:37.

- 
10. Bourdon JA, Halappanavar S, Saber AT, Jacobsen NR, Williams A, Wallin H, Vogel U, Yauk CL. *Hepatic and Pulmonary Toxicogenomic Profiles in Mice Intratracheally Instilled With Carbon Black Nanoparticles Reveal Pulmonary Inflammation, Acute Phase Response, and Alterations in Lipid Homeostasis*. *Toxicol Sci* 2012;127:474.
  11. Husain M, Saber AT, Guo C, Jacobsen NR, Jensen KA, Yauk CL, Williams A, Vogel U, Wallin H, Halappanavar S. *Pulmonary instillation of low doses of titanium dioxide nanoparticles in mice leads to particle retention and gene expression changes in the absence of inflammation*. *Toxicol Appl Pharmacol* 2013;269:250.
  12. Kim JE, Lee S, Lee AY, Seo HW, Chae C and Cho MH. *Intratracheal exposure to multi-walled carbon nanotubes induces a nonalcoholic steatohepatitis-like phenotype in C57BL/6J mice*. *Nanotoxicology* 2014;1.
  13. Saber AT, Lamson JS, Jacobsen NR, Ravn-Haren G, Hougaard KS, Nyendi AN, Wahlberg P, Madsen AM, Jackson P, Wallin H, Vogel U. *Particle-Induced Pulmonary Acute Phase Response Correlates with Neutrophil Influx Linking Inhaled Particles and Cardiovascular Risk*. *PLoS One* 8, 2013;e69020.
  14. Teeguarden JG, Webb-Robertson BJ, Waters KM, Murray AR, Kisin ER, Varnum SM, Jacobs JM, Pounds JG, Zanger RC, Shvedova AA. *Comparative Proteomics and Pulmonary Toxicity of Instilled Single-Walled Carbon Nanotubes, Crocidolite Asbestos, and Ultrafine Carbon Black in Mice*. *Toxicol Sci* 2011;120:123.
  15. Harding AH, Darnton A, Osman J. *Cardiovascular disease mortality among British asbestos workers (1971-2005)*. *Occup Environ Med* 2012;69:417.
  16. Sanden A, Jarvholm B, Larsson S. *The importance of lung function, non-malignant diseases associated with asbestos, and symptoms as predictors of ischaemic heart disease in shipyard workers exposed to asbestos*. *Br J Ind Med* 1993;50:785.
  17. Poulsen SS, Saber AT, Williams A, Andersen O, Kobler C, Atluri R, Pozzebbon ME, Mucelli SP, Simion M, Rickerby D, Mortensen A, Jackson P, Kyjovska ZO, Molhave K, Jacobsen NR, Jensen KA, Yauk CL, Wallin H, Halappanavar S, Vogel U. *MWCNTs of different physicochemical properties cause similar inflammatory responses, but differences in transcriptional and histological markers of fibrosis in mouse lungs*. *Toxicol Appl Pharmacol* 2015;284:16.
  18. Poulsen SS, Saber AT, Mortensen A, Szarek J, Wu D, Williams A, Andersen O, Jacobsen NR, Yauk CL, Wallin H, Halappanavar S, Vogel U. *Changes in cholesterol homeostasis and acute phase response link pulmonary exposure to multi-walled carbon nanotubes to risk of cardiovascular disease*. *Toxicol Appl Pharmacol* 2015;283:210.

---

## Abstracts fra temadagen om arktisk miljø og sundhed den 28. maj 2015

### Introduktion til miljø og sundhed i det arktiske område

*Eva Bonefeld-Jørgensen, Center for Arktisk Sundhed, Institut for Folkesundhed, Aarhus Universitet*  
[ebj@ph.au.dk](mailto:ebj@ph.au.dk)

Det grønlandske samfund er både klimatisk og kulturelt under forandring. Levevilkårene er i nogle tilfælde forbedret væsentligt i den sidste del af det 20. århundrede. Forandringen fra at leve i mindre bygder og små landsbyer og være et traditionelt samfund baseret på fiskeri og jagt til et mere vestligt præget samfund, hvor mange er flyttet ind til byerne, medfører andre problemer.

Denne livsstil og de kulturelle forandringer har indvirkning på såvel sociale som sundhedsmæssige faktorer i de arktiske befolkninger. Den traditionelle Inuit kost var i mange årtier primært marine fødevarer såsom hval, sæl, isbjørn og fisk, som indeholder mange essentielle og sunde ernæringsfaktorer som f.eks. omega-3 fedtsyrer og antioxidanter som selen.

Imidlertid er en række svært nedbrydelige miljøkemikalier "persistent organic pollutants" (POPer) blevet transporteret til det arktiske med atmosfæren og havstrømme og bio-akkumuleret i havets fødekæde og dermed i mennesker. Disse POPer er kendt for at udøve sundhedsmæssige påvirkninger på såvel immun-, reproduktion og det neuroendokrine system samt øge risikoen for visse kræftformer. Ændringen til en mere vestlig livsstil har reduceret indtagelse af den traditionelle marine kost og dermed en tendens til et fald i niveauet for nogle POPer i blodet hos Inuitter i Arktis. Men samtidig er sygdomsprofilen i visse tilfælde ændret til vestliglignende sygdomme. Dette kaldes for det arktiske dilemma.

Foredraget vil indeholde eksempler på, hvordan disse arktiske forandringer har påvirket kultur såvel som sundheden for de arktiske befolkninger og en kort præsentation af nogle af de nuværende arktiske sundhedsprojekter i Grønland.

### Kontaminanteksponering i Arktis og i Danmark

*Katrin Vorkamp, Institut for Miljøvidenskab, Aarhus Universitet*  
[kvo@envs.au.dk](mailto:kvo@envs.au.dk)

Svært nedbrydelige organiske kontaminanter, som frigives i industri-, landbrugs- og byområder, kan transporteres til Arktis med atmosfæren og havstrømme. Stofferne akkumuleres i det kolde arktiske miljø, hvor de kan blive optaget af dyr og planter. Der kan ske en vis nedbrydning via fotokemiske eller biologiske processer, men for mange af de halogenerede forbindelser er denne nedbrydning begrænset, således at de ophober sig i fødekæden. Polyklorerede biphenyler (PCBer) med en høj kloreringsgrad, for eksempel, har stigende koncentrationer med trofisk niveau i fødekæden (Fisk et al., 2001).

Denne bioakkumulering og biomagnificering findes på samme måde i danske økosystemer, og sammenlignet med det grønlandske miljø er kontaminantniveauet på vores breddegrader generelt højere (Gabrielsen, 2007). Alligevel kan menneskernes kontaminanteksponering være højere i Arktis end i Danmark, hvis deres kost omfatter dyr fra høje trofiske niveauer, f.eks. marine pattedyr eller havfugle (Vaktskjold et al., 2009). Den traditionelle arktiske kost har på den anden side en række ernæringsmæssige fordele og er derudover af høj kulturel, social og økonomisk værdi.

Den høje eksponering for de svært nedbrydelige organiske stoffer ser ud til at falde både i Arktis og i Danmark, hvilket sandsynligvis skyldes en kombination af følgende årsager:

- Koncentrationen af svært nedbrydelige organiske stoffer i miljøet falder som følge af nationale og internationale reguleringer (Vorkamp et al., 2011a). Samtidig er opmærksomheden på kontaminantproblematikken skærpet, således at andre potentielt problematiske stoffer reguleres hurtigere.
- De forholdsvis høje kontaminantniveauer i højtrofiske dyr har ført til en række kost anbefalinger. I Grønland anbefaler myndighederne f.eks. gravide og ammende at være tilbageholdende med at spise bl.a. isbjørn, tandhvaler og ældre sæler (Grønlands Ernæringsråd, 2007). På Færøerne har man sat spørgsmålstegn ved fortsat nydelse af grindehval (Joensen, 2008). I Danmark fraråder Sundhedsstyrelsen gravide og ammende at spise rovfisk og større mængder tun, primært pga. et potentielt højt indhold af kviksølv.
- Mange unge mennesker i Arktis fravælger den traditionelle kost til fordel for importerede fødevarer (Vaktskjold et al., 2009). Denne kostændring kan medføre nye sundhedsmæssige problemer, da der ofte foretrækkes fødevarer med et højt sukker- og/eller fedtindhold og et lavt indhold af næringsstoffer.

Selvom den overordnede kontaminanteksponering gennem kosten er faldende, er der nogle forhold, som fortsat kan være af betydning i en eksponeringssammenhæng:

- Flere af de kemikalier, der er blevet reguleret, erstattes med lignende stoffer, som muligvis også transporteres over store afstande og akkumuleres i fødekæder. Der er f.eks. påvist erstatningsprodukter for de regulerede flammehæmmere i arktiske dyr (Vorkamp et al., 2015).
- Kviksølv viser stigende koncentrationer i atmosfæren og i arktiske dyr (Dietz et al., 2011), men er nu reguleret gennem den internationale Minamata Konvention (UNEP, 2013).

- Klimaændringer kan have komplekse effekter på kontaminanteksponering, som vil kunne gøre sig gældende i Arktis, f.eks. gennem frigivelse af kontaminanter i is og sne eller gennem ændringer i økosystemstrukturer.

Forandringer i Arktis henimod en vestlig livsstil betyder også, at andre eksponeringskilder, som vi kender fra Danmark, får betydning i Arktis. For stoffer som bromerede flammehæmmere og perfluorerede alkylerede substanser (PFAS), som primært forekommer i elektronik og forbrugerprodukter, er eksponeringen fra indeklimaet en vigtig kilde i Danmark, f.eks. gennem støvindtag (Harrad et al., 2010; Vorkamp et al., 2011b). For disse typer kontaminanter viser undersøgelser i Grønland et andet geografisk mønster end for PCBer og andre svært nedbrydelige organiske stoffer, hvilket tyder på, at forbrugerprodukter kan være en større eksponeringskilde end kosten (Long et al., 2012).

Mht. eksponering for PCBer har undersøgelser i både Danmark og Grønland vist, at indeklimaet også kan spille en vigtig rolle (Nielsen, 2010; Frederiksen et al., 2012; Vorkamp & Mayer, 2014). Da PCBer blev brugt i forskellige byggematerialer, specielt i en periode med høj byggeaktivitet, kan der frigives PCBer til indeluften. Denne forekomst af PCBer, i kombination med en indendørs livsstil, kan udgøre en yderligere PCB-eksponeringskilde ud over PCB-indtaget med kosten.

#### Referencer:

- Dietz R, Born EW, Rigét F, Aubail A, Sonne C, Drimmie R, Basu N. *Temporal trends and future predictions of mercury concentrations in Northwest Greenland polar bear (Ursus maritimus) hair*. Environ Sci Technol 2011;45:1458-65.
- Fisk AT, Hobson KA, Norstrom RJ. *Influence of chemical and biological factors on trophic transfer of persistent organic pollutants in the Northwater Polynya marine food web*. Environ Sci Technol 2001;35:732-8.



---

Frederiksen M, Meyer HW, Ebbenhøj NE, Gunnarsen L. *Polychlorinated biphenyls in indoor air originating from sealants in contaminated and uncontaminated apartments within the same housing estate*. *Chemosphere* 2012;89:473-9.

Gabrielsen GW. (2007) *Levels and effects of persistent organic pollutants in arctic animals*. In: *Arctic-Alpine Ecosystems and People in a Changing Environment*. (Orbaek JB, Kallenborn R, Tombre I, Hegseth EN, Falk-Petersen S, Hoel AH (eds)). Springer Verlag, Berlin, Chapter 20, pages 377-412.

Grønlands Ernæringsråd (2007). *Kan vi trygt spise vores traditionelle mad? Det meste af det*. [http://old.paarisa.gl/media/9795/contaminant\\_pjece\\_dk\\_pdf.pdf](http://old.paarisa.gl/media/9795/contaminant_pjece_dk_pdf.pdf)

Harrad S, de Wit CA, Abdallah MA-E, Bergh C, Björklund JA, Covaci A, Darnerud PO, de Boer J, Diamond M, Huber S, Leonards P, Mandalakis M, Ostman C, Hau, LS, Thomsen C, Webster TF. *Indoor contamination with hexabromocyclododecanes, polybrominated diphenyl ethers, and perfluoroalkyl compounds: an important exposure pathway for people?* *Environ Sci Technol* 2010;44:3221-31.

Joensen HD (2008) *Sundhedsberetning for Færøerne 2008*. Embedslægeinstitutionen for Færøerne, Torshavn, Færøerne. [www.landslaeknin.fo](http://www.landslaeknin.fo)

Long M, Bossi R, Bonefeld-Jørgensen EC. *Level and temporal trend of perfluoroalkyl acids in Greenlandic Inuit*. *Int J Circumpolar Health* 2012;71:17998.

Nielsen AL. (2010) *PCB undersøgelse af boligblok Q i Nuuk*. Datarapport 2009. Departementet Indenrigsanliggender, Miljø og Natur, FM 2015/125, Sagsnr. 026880.

UNEP (2013) *Minamata Convention on Mercury*. United Nations Environmental Programme, October 2013. [www.mercuryconvention.org](http://www.mercuryconvention.org)

Vaktskjold A, Deutch B, Skinner K, Donaldson SG. (2009) *Food, diet, nutrition and contaminants*. In: *AMAP Assessment 2009: Human Health in the Arctic*. Arctic Monitoring and Assessment Programme, Oslo, Chapter 3, pages 21-48.

Vorkamp K, Rigét FF, Bossi R, Dietz R. *Temporal trends of hexabromocyclododecane, polybrominated diphenyl ethers and polychlorinated biphenyls in ringed seals from East Greenland*. *Environ Sci Technol* 2011a;45:1243-49.

Vorkamp K, Thomsen M, Frederiksen M, Pedersen M, Knudsen, LE. *Polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) in the indoor environment and associations with prenatal exposure*. *Environ Int* 2011b; 37:1-10.

Vorkamp K, Mayer P. (2014) *Passive sampling of polychlorinated biphenyls (PCB) in indoor air: Towards a cost-effective screening tool*. Aarhus University, DCE - National Center for Environment and Energy. Scientific Report No. 128. <http://dce2.au.dk/pub/SR128.pdf>

Vorkamp K, Bossi R, Rigét FF, Skov H, Sonne C, Dietz R. *Novel brominated flame retardants and dechlorane plus in Greenland air and biota*. *Environ Poll* 2015; 196:284-91.

## Arbejdsmiljø i Grønland

*Kristina Nordby-Rachlitz, Arbejdsskade-styrelsen og Arbejdstilsynet, og Niels Ebbenhøj, Arbejds- og Miljømedicinsk Afdeling, Bispebjerg Hospital*  
[knr@ask.dk](mailto:knr@ask.dk)

Arbejdsmiljø og arbejdsskader i Grønland.

Arbejdsskadestatistikken for Grønland går tilbage til 2008. Der har siden 2008 været en jævn stigning i antallet af anmeldelser af både ulykker og arbejdsbetingede lidelser, så antallet af ulykker nu er det dobbelte af det danske, mens antallet af anmeldte arbejdsbetingede lidelser stadig er omkring det halve. Vi har ikke valide statistikker fra før 2008.

Skadesmønstret adskiller sig fra det danske ved en stor hyppighed af anmeldelser fra fiskeri og landbrug, fra finanssektoren og fra offentlig administration og sundhedsvæsen. Bortset fra finanssektoren afspejler det, at disse sektorer udgør en stor del af arbejdsmarkedet i Grønland.

---

Der skal kun enkeltepisoder til, før statistikken bliver meget påvirket. Det gør sig gældende, når store arbejdspladser får en generel indeklimasag, eller der er en enkeltstående kemi-eksponering på en virksomhed. Behandlingen af hændelserne kan påvirke flere års arbejds-skadestatistik i forhold til anerkendelsesspørgs-målet og udbetalinger af erstatninger.

Diagnosen hudlidelser som anmeldte erhvervs-sygdomme ligger på mellem 15 og 20 procent i Grønland, hvorimod den diagnose udgør mel-lem 10 og 15 procent af de anmeldte erhvervs-sygdomme i Danmark. Bevægeapparatlidelser som helhed er nogenlunde det samme som i Danmark, dog kan man undre sig over, at antallet af anmeldte ryglidelser udgør en mindre andel af de grønlandske anmeldelser.

Der er færre anmeldte psykiske lidelser, hvil-ket kan skyldes en forsinket opmærksomhed omkring problematikken omkring det psykiske arbejdsmiljø. Der er ingen dokumentation her- for, men det Grønlandske Arbejdsmiljøråd har vurderet, at der er et behov for øget fokus på det psykiske arbejdsmiljø. Rådet har siden 2012 intensiveret deres arbejde for udbredel- sen af kendskabet til det psykiske arbejdsmiljø, hvilket muligvis kan forklare stigningen i anmeldte psykiske sygdomme i perioden fra 2012.

De indeklimarelaterede lidelser med først og fremmest astma og rhinitis som symptomer udgør en stor del af de anmeldte erhvervs-sygdomme. Det kan muligvis forklares med, at det er en udfordring at bygge i et arktisk klima, og byggeriet har i mange år været præget af dansk byggestil. Hvorvidt det er forklaring på de mange indeklimagener, eller det er en ren og skær kollektiv frygt for skimmelsvamp, der har bredt sig, er uvist, men statistikken viser, at der anmeldes et stigende antal luftvejsgener med relation til udsættelse for skimmelsvamp på de grønlandske arbejdspladser.

## Indoor Climate in Greenlandic Dwellings

*Martin Kotal, DTU Byg.*  
[mrko@byg.dtu.dk](mailto:mrko@byg.dtu.dk)

Buildings in Arctic climates require large amounts of heat to provide their occupants with a comfortable indoor environment. In recent years the intention to conserve energy has caused buildings in the Arctic (and worldwide) to become more insulated and airtight. The natural infiltration of buildings is being reduced to avoid heat loss and unpleasant air drafts, often without proper compensation. Many studies have shown that living in insufficiently ventilated spaces increases the risk for asthma and allergy symptoms. However, the indoor environment in Arctic dwellings has seldom been investigated.

The main objective of our research has been to map the indoor environmental quality in dwellings in the Arctic and to investigate ways of improving it in an energy efficient way.

A cross sectional study on indoor air quality was performed in Sisimiut, Greenland. A questionnaire as part of the study found that over 30 % of respondents experience cold discomfort during winter months (i.e. cold floors, cold draft or too low indoor temperature), 35 % of the respondents reported frequent condensation on windows. Despite the cool summers 40 % of the respondents complained about summer overheating. It was also found that 34 % of the respondents smoke inside their homes. Additionally it was revealed that ventilation equipment is typically limited to fresh air openings on walls, mechanical exhausts from bathrooms (present in 63 % of the dwellings) and kitchen range hoods (installed in 82 % of the dwellings). Presence of balanced mechanical ventilation was not reported by any of the respondents.

The questionnaire study was followed by summer and winter measurements in bedrooms of 79 dwellings selected among dwellings

---

inhabited by the questionnaire respondents. The winter measurements indicate that 73 % of the monitored bedrooms experienced average additional moisture higher than 2.5 g/kg or average night CO<sub>2</sub> concentration above 1000 ppm and 59 % of bedrooms had experienced both. This indicates that the majority of the monitored bedrooms were insufficiently ventilated. The problems with poor ventilation were more severe in newer buildings (Build after 1990) due to tighter envelopes and unchanged ventilation strategies.

The most recent step in our research was a case study where we installed a ventilation unit into an existing home to study its effects on the indoor climate and energy use. The results showed significant improvement of indoor air quality which were also confirmed by the occupants. There were no complaints about the new system and the improvement of indoor air quality was noticed immediately along with the improved quality of sleep. The night time CO<sub>2</sub> concentration in bedrooms decreased from 3047 ppm to 1471 ppm. The extra energy use was at a reasonable level. The simple return of investment was estimated to be less than 14 years.

In conclusion, it is possible to provide dwellings in the Arctic with good indoor environment. However, this is largely dependent on the design of buildings and their ventilation systems. The ventilation should not rely on simple wall openings as they prove to be inefficient in providing continuous air change at a sufficient rate without creating thermal discomfort.

### **Kost og inflammation i Arktis**

*Stig Andersen, Louise K Schæbel, Aalborg  
Universitetshospital  
[stiga@dadlnet.dk](mailto:stiga@dadlnet.dk)*

Let inflammation er dokumenteret at være involveret i blandt andet udviklingen af åreforkalkning og diabetes, og graden af inflammation er en markør for graden af åreforkalkning

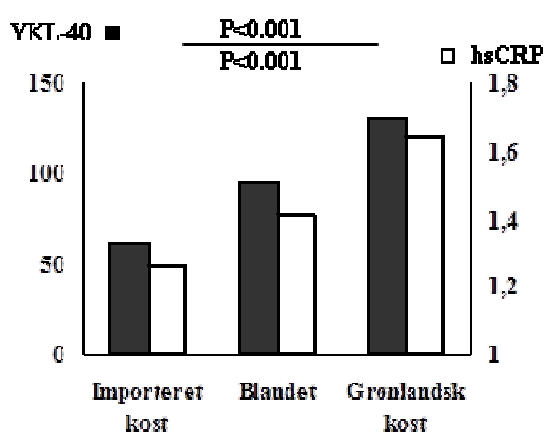
og risikoen for blodpropper. Den grønlandske kost indeholder elementer, der hver for sig er vist at associere med lavere grad af inflammation, så som n-3 fedtsyrer og vitamin D. En lav grad af inflammation vil kunne formodes hos de, der har et højt indtag af grønlandsk kost, og dette kunne være en forklaringsmodel for en lav forekomst af åreforkalkning og blodprop hos denne population.

Vi ønskede at undersøge sammenhængen mellem grønlandsk kost og inflammation for at belyse mulige helbredseffekter af den grønlandske kost. Vi målte derfor to forskellige markører for inflammation i blodprøver fra 535 50-69-årige personer bosiddende i henholdsvis Nuuk i Vestgrønland, Tasiilaq eller fire bygder i Ammassalik i Østgrønland. Indtag af grønlandsk kost blev vurderet via et interview baseret føde frekvens spørgeskema om hyppighed af indtag af sæl, hval, fisk, moskus, rensdyr, hare og fugl fanget i Grønland. Dette er valideret med biomarkør dokumenteret i den grønlandske kost. De to markører for inflammation var YKL-40 og CRP. YKL-40 beskriver graden af inflammation, karnydannelse og celledød, og er samtidig en direkte markør for hjerte-kar-sygdom. YKL-40 produceres af immunsystemets egne celler. CRP laves i leverceller. Den er en meget udbredt markør for inflammation, som også er vist at associere med åreforkalkning og risikoen for blodpropper.

Kostvanerne varierede betydeligt mellem befolkningen disse steder. Overraskende fandt vi, at med et gradvist stigende indtag af grønlandsk kost var der en øget inflammation vurderet ved både YKL-40 og CRP (figur). Dette blev bekræftet efter korrektion for andre faktorer som alder, rygning, alkoholindtag, BMI, køn og etnicitet.

Det er vist, at n-3 fedtsyrer, som findes i den grønlandske kost, hæmmer produktionen af proinflammatoriske faktorer, og at n-3 fedtsyrer associerer med lavere inflammatorisk aktivitet. Hvorfor fandt vi så det modsatte? Vi undersøgte associationen mellem inflammation

og grønlandsk kost. Den grønlandske kost indeholder en række elementer, der kan påvirke graden af inflammation. Polykloreret biphenyl er f.eks. vist at øge graden af inflammation i blodkar, og marine dyr har et højt indhold af POPer. Det må derfor overvejes, om disse kan have bidraget til fundene i undersøgelsen. Hvis det er tilfældet, kan konsekvensen være, at inflammation induceret af POPer har bidraget til stigningen i forekomsten af sygdomme relateret til åreforkalkning, der er set i Grønland de senere år. Beskrivelse af dette er målet for videre forskning.



### Er stigningen i kardiometaboliske sygdomme i Arktis relateret til miljøet?

Marit Eika Jørgensen, Steno Diabetes Center  
[mæj@steno.dk](mailto:mæj@steno.dk)

#### Baggrund

De hurtige samfundsændringer, som har fundet sted i Arktis siden 1950'erne, har medført store ændringer i livsstilsvaner. Samtidig er den gennemsnitlige levealder steget. Levevilkårene er forbedrede og det har medført et stort fald i forekomsten og dødeligheden af tuberkulose og andre infektionssygdomme. Alle disse forhold i kombination med dokumenteret genetisk disposition har betydet, at kroniske tilstande som fedme, diabetes og hjertekarsygdom hører til blandt de hyppigste sygdomme i Arktis i dag. Forekomsten af diabetes og diabetesforstadier er højest hos Inuit, der spiser over-

vejende traditionelt med mere end 25 % af det samlede energiindtag fra fisk og havpattedyr. Der kan være flere forklaringer på dette, f.eks. at der er et meget højt indhold af organiske forureningsstoffer og tungmetaller i havpattedyr, som i både dyre- og humane studier er relateret til karsygdom, nedsat insulinfølsomhed og nedsat insulinproduktion. Hovedparten af humane studier er dog udført i befolkninger med lav eksponering for forureningsstoffer og med lav sygdomsforekomst. Den arktiske befolkning er ideel til at undersøge effekter af forureningsstoffer på kardiometabolisk sygdom på grund af den høje eksponering og den høje forekomst af livsstilssygdomme. Associationen mellem organiske forureningsstoffer, tungmetaller og diabetes og hjertekarsygdom er undersøgt i flere store befolkningsstudier i Arktis.

#### Resultater

Befolkningsstudier med mere end 5000 voksne Inuit har blandt andet undersøgt sammenhængen mellem persistente organiske forureningsstoffer i blodet og fedme, diabetes og blodtryk. Med stigende niveauer af persistente organiske forureningsstoffer er der fundet lavere forekomst af fedme, og der er ikke set en sammenhæng med diabetes eller blodtryksforhøjelse. Der er set en mulig sammenhæng mellem persistente organiske forureningsstoffer og nedsat betacellefunktion. Studier af kviksølv i fuldblod har ikke påvist en sammenhæng med blodtryk, men der er set en sammenhæng mellem kviksølvniveau og hjertefrekvens, perifer insulinresistens og type 2 diabetes.

#### Perspektiver

Store populationsstudier i det arktiske område bekræfter ikke klart en sammenhæng mellem eksponering for forureningsstoffer og kardiometaboliske sygdomme. For de kardiometaboliske tilstande, hvor en sammenhæng er observeret, savnes studier, der viser i hvor høj grad forureningsstoffer prædikerer risiko sammenlignet med kendte faktorer som f.eks. fysisk aktivitet, fedme, rygning og genetiske faktorer. Endvidere kan studier i Arktis være

---

værdifulde til at belyse betydningen af gen-miljø interaktioner for kardiometabolisk sygdom.

### **Miljøeksponering, genetiske forskelle og risiko for sygdom i Inuitter: fokus på bryst-cancer**

*Mandana Ghisari<sup>1</sup>, Hans Eiberg<sup>2</sup>, Manhai Long<sup>1</sup>, Eva C. Bonfeld-Jørgensen<sup>1</sup>*  
[mg@ph.au.dk](mailto:mg@ph.au.dk)

<sup>1</sup> Center for Arktisk Sundhed & Cellulær og Molekylær Toksikologi, Institut for Folkesundhed, Aarhus Universitet;

<sup>2</sup> Institut for Cellulær og Molekylær Medicin, Panum, Københavns Universitet.

Den grønlandske befolknings eksponering for svært nedbrydelige miljøgifte (POPer; ”Persistent Organic Pollutants”) er meget høj, og deres sygdomsprofil er forskellig fra den vestlige befolkning, f.eks. danskernes. Det antages, at ca. 80 % af alle kræfttilfælde kan relateres til miljøeksponeringer, inklusive livsstilsfaktorer. Cancerfølsomhed kan være et resultat af forskelle i den genetiske baggrund for metabolisme, DNA reparation og ændret gen-ekspression af tumorrelaterede gener.

Mange toksiske miljøgifte omsættes af enzymer i kroppen til mindre giftige produkter, der kan udskilles. Men nogle miljøgifte bliver også aktiveret til farligere reaktive mellemprodukter. Mange forskellige enzymer indgår i denne omsætning, og genetiske forskelle i disse enzymer (genetiske polymorfier) kan påvirke metabolismen og ændre forholdet mellem reaktive og afgiftede metabolitter og dermed det enkelte individs risiko for at udvikle sygdom. Den mest forekommende genetiske polymorfi er enkelt nukleotid polymorfi (SNP), der i nogle tilfælde kan være relateret til en ændret funktion af enzymet, afhængigt af hvor i genet ændringen forekommer.

Den nuværende Inuit population i Grønland stammer oprindeligt fra østlige Sibirien, og er derfor af asiatisk afstamning og genetisk forskellig fra Kaukasier. Genetiske studier for

arktiske befolkningsgrupper med hensyn til enzymer, der er involveret i omsætning af miljøgifte og steroidhormoner som f.eks. cytochrom P450-enzymene (CYP450), er begrænsede. Dog er der studier, som har antydnet en sammenhæng mellem CYP450 gener (cyp1A1) miljøgiften PCB og risiko for udvikling af f.eks. brystkræft hos Kaukasier (1).

Forekomsten af brystkræfttilfælde har været meget lav i Grønland frem til sidst i 1960erne, men der er sket en markant stigning til et niveau, der dog stadig kun er ca. 50 % af hyppigheden af brystkræft hos danske kvinder. Vores tidligere case-kontrol undersøgelse blandt Inuit kvinder viste en sammenhæng mellem serumniveauer af perfluorerede stoffer og risikoen for brystkræft samt POP relateret androgenaktivitet. Vi ønskede at undersøge, om kendte genetiske polymorfier i nogle af metabolismeenzymerne, der er involveret i både toksiske stoffer samt steroid hormoner, kunne forklare kvindernes risiko for brystkræft (2).

Formålet med vores undersøgelse var at:

- 1) foretage genotypeanalyser af kendte SNPer i P450 generne (cyp1A1, cyp1B1, cyp17A1 og cyp19), fase II enzymet catechol-O-methyltransferase (COMT) samt en kendt founder mutation i BRCA1, som kun findes hos Inuitter for at evaluere, om disse polymorfier kan have betydning for kvindernes sårbarhed over for eksponering for POPer som f.eks. PCBer, pesticider og perfluorerede stoffer.
- 2) evaluere mulige sammenhæng mellem disse polymorfier i udviklingen af brystkræft hos Inuitkvinderne samt interaktionen mellem gen og miljøeksponeringer.

Resultaterne viste forventeligt, at Inuitter adskiller sig signifikant fra europæere og danskere for de undersøgte polymorfier og lignede mere asiater, undtagen for de undersøgte polymorfier i COMT og cyp19 generne (3).

---

Vores Case-kontrol studie viste sammenhæng mellem variant cyp1A1 allel og den almindelige cyp17 allel med risikoen for brystkræft (4). Kvinderne med mindst en af disse nævnte genpolymorfier havde yderligere forøget risiko for brystkræft, hvis de også havde højere serumniveauer af perfluorerede stoffer. Som forventet var hyppigheden af den grønlandske founder mutation i BRCA1 genet højere hos kvinderne med brystkræft sammenlignet med kontrollerne.

Vores konklusioner er, at de genetiske polymorfier i gener, der er involveret i metabolisme af miljøgifte og hormoner, er forskellige for Inuitter end Kaukasier og at disse forskelle kan bevirke individuel følsomhed over for eksponering for miljøgifte såsom perfluorerede stoffer.

#### Referencer:

1. Laden F et al. *Polychlorinated biphenyls, cytochrome P450 1A1, and breast cancer risk in the Nurses' Health Study*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002;11(12):1560-5.
2. Bonefeld-Jorgensen EC et al. *Perfluorinated compounds are related to breast cancer risk in Greenlandic Inuit: a case control study*. *Environ Health* 2011;10:88.
3. Ghisari M, Long M, Bonefeld-Jorgensen EC. *Genetic polymorphisms in CYP1A1, CYP1B1 and COMT genes in Greenlandic Inuit and Europeans*. *Int J Circumpolar Health*, 2013:72.
4. Ghisari M et al. *Polymorphisms in phase I and phase II genes and breast cancer risk and relations to persistent organic pollutant exposure: a case-control study in Inuit women*. *Environ Health* 2014;13(1):19.

---

## Set på internet

### Rapporter

#### Forskning

Den danske kodeks for integritet i forskning. Uddannelses- og Forskningsministeriet, 2015.

<http://ufm.dk/publikationer/2015/den-danske-kodeks-for-integritet-i-forskning>

Effects of participation in EU framework programmes for research and technological development, Styrelsen for Forskning og Innovation, september 2015

[http://ufm.dk/publikationer/2015/filer/effects\\_eu\\_framework\\_programmes\\_pdfa.pdf](http://ufm.dk/publikationer/2015/filer/effects_eu_framework_programmes_pdfa.pdf)

EU-Information, nr. 3 - juli 2015.

<http://ufm.dk/publikationer/2015/eu-information-nr-3-juli-2015>

Ny hjemmeside samler Rigsfællesskabets arktiske forskning.

<http://www.isaaffik.org/>

Registerforskningen får ny hjemmeside.

<http://www.registerforskning.dk/>

#### Kemiske stoffer

Dietary exposure to cadmium in the Netherlands. RIVM report, juni 2015.

<http://www.rivm.nl/dsresource?objectid=rivmp:280141&type=org&disposition=inline>

Perfluoroalkylated substances: PFOA, PFOS and PFOSA. Evaluation of health hazards and proposal of a health-based quality criterion for drinking water, soil and ground water. Environmental project No. 1665, Miljøstyrelsen, april 2015.

<http://mst.dk/service/publikationer/publikationsarkiv/2015/apr/perfluoroalkylated-substances-pfoa-pfos-and-pfosa/>

Kortlægning og eksponeringsvurdering af methylisothiazolinon i forbrugerprodukter. Kortlægning af kemiske stoffer i forbrugerprodukter nr. 134, Miljøstyrelsen, 2015.

<http://mst.dk/service/publikationer/publikationsarkiv/2015/apr/kortlaegning-og-eksponeringsvurdering-af-methylisothiazolinon-i-forbrugerprodukter/>

Migration of Bisphenol A from polycarbonate plastic of different qualities. Environmental project No. 1710, Miljøstyrelsen, maj 2015.

<http://mst.dk/service/publikationer/publikationsarkiv/2015/maj/migration-of-bisphenol-a-from-polycarbonate-plastic>

Optagelser fra seminar om kemikalie-cocktails i mad den 19. marts 2015 på Food DTU.

<http://www.food.dtu.dk/Nyheder/Nyhed?id=a866cf6f-a53a-4d38-a254-32a5bf0c52dc>

Progress report on New or Emerging Risks of Chemicals (NERCs)n, RIVM Report, marts 2015.

<http://www.rivm.nl/dsresource?objectid=rivmp:276019&type=org&disposition=inline>

Scientific Opinion on acrylamide in food. EFSA Journal 2015;13(6):4104.

<http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/4104.htm%20og>

og

EFSA explains risk assessment: Acrylamide in food, juni 2015.

<http://www.efsa.europa.eu/en/corporate/pub/acrylamide150604>

---

Survey of biphenyl, Environmental project No. 1722, Miljøstyrelsen 2015.

<http://mst.dk/service/publikationer/publikationsarkiv/2015/jul/survey-of-biphenyl/>

Survey of Boric acid and sodium borates (borax), Environmental project nr. 1711, Miljøstyrelsen, 2015.

<http://mst.dk/service/publikationer/publikationsarkiv/2015/jul/survey-of-boric-acid-and-sodium-borates-borax/>

Survey of 2,3- epoxypropylneodecanoate, Environmental project No. 1713, Miljøstyrelsen, juni 2015.

[http://mst.dk/service/publikationer/publikationsarkiv/2015/jun/survey-of-2-3\\_epoxypropylneodecanoate/](http://mst.dk/service/publikationer/publikationsarkiv/2015/jun/survey-of-2-3_epoxypropylneodecanoate/)

Survey of manganese(II)sulphate, Environmental project No. 1714, Miljøstyrelsen, 2015.

<http://mst.dk/service/publikationer/publikationsarkiv/2015/jul/survey-of-manganese-ii-sulphate/>

Survey of 1-methyl-2-pyrrolidone (NMP), Environmental project No. 1715, Miljøstyrelsen, 2015.

<http://mst.dk/service/publikationer/publikationsarkiv/2015/jul/survey-of-1-methyl-2-pyrrolidone-nmp/>

Survey of molybdenum trioxide, Environmental project No. 1716, Miljøstyrelsen, 2015.

<http://mst.dk/service/publikationer/publikationsarkiv/2015/jul/survey-of-molybdenum-trioxide/>

Survey of naphthalene, Environmental project No. 1721, Miljøstyrelsen, 2015.

<http://mst.dk/service/publikationer/publikationsarkiv/2015/jul/survey-of-naphthalene>

Survey of sodium and calcium hypochlorite, Environmental project No. 1720, Miljøstyrelsen, 2015.

<http://mst.dk/service/publikationer/publikationsarkiv/2015/jul/survey-of-sodium-and-calcium-hypochlorite>

## **Luftforurening**

Clean Air in Denmark - Dedicated efforts since 1970 - Challenges, Solutions and Results, Aarhus Universitet, DCE - Nationalt Center for Miljø og Energi, 2015.

[http://dce.au.dk/fileadmin/dce.au.dk/Udgivelser/Oevrige\\_udgivelser/Clean\\_Air\\_web.pdf](http://dce.au.dk/fileadmin/dce.au.dk/Udgivelser/Oevrige_udgivelser/Clean_Air_web.pdf)

Danish emission inventories for road transport and other mobile sources. Inventories until the year 2013. Scientific Report from Aarhus University, DCE - Danish Centre for Environment and Energy No. 148, 2015.

<http://dce2.au.dk/pub/SR148.pdf>

NEC Directive status report 2014. Technical report No 7, Det Europæiske Miljøagentur, 2015.

<http://www.eea.europa.eu/publications/nec-directive-status-report-2014>

Kartlegging av eksponering for dieseleksospartikler i norsk arbeidsliv ved bruk av elementært karbon som markør, STAMI 2015.

<http://brage.bibsys.no/xmlui/bitstream/handle/11250/284998/1/Diesel%20Sluttrapport.pdf>

New Statistical Methods for Analyzing Multiple Pollutants, Sources, and Health Outcomes. Research report 183, The Health Effects Institute, juni 2015.

<http://pubs.healtheffects.org/view.php?id=443>



---

The Particle Project 2011-2013

2015. Aarhus University, DCE - Danish Centre for Environment and Energy, 51 pp. Scientific Report from DCE - Danish Centre for Environment and Energy No. 156.

<http://dce2.au.dk/pub/SR156.pdf>

### **Nanomaterialer**

Grouping nanomaterials : A strategy towards grouping and read-across, RIVM, juni 2015.

<http://www.rivm.nl/dsresource?objectid=rivmp:279818&type=org&disposition=inline>

Stakeholder Perspectives on Perception, Assessment, and Management of the Potential Risks of Nanotechnology. Report from the National Nanotechnology Initiative (NNI) workshop held on September 10–11, 2013, in Washington, DC.

<http://www.nano.gov/node/1348>

### **Andre**

Identification of emerging risks: an appraisal of the procedure trialled by EFSA and the way forward, European Food Safety Authority, 2015.

<http://www.efsa.europa.eu/en/supporting/pub/824e>

PhD thesis: Filaggrin and skin reactivity to irritants – Epidemiological and Experimental studies, Videncenter for Allergi, maj 2015.

<http://www.videncenterforallergi.dk/userfiles/files/ph.d-afhandlinger/phd-afhandling-josefine-bandier.pdf>

Årsberetning 2013/2014. DCE- Nationalt Center for Miljø og Energi, 2015.

[http://dce.au.dk/fileadmin/dce.au.dk/Udgivelser/Oevrige\\_udgivelser/DCE\\_AArsberetning\\_2013-14\\_www.pdf](http://dce.au.dk/fileadmin/dce.au.dk/Udgivelser/Oevrige_udgivelser/DCE_AArsberetning_2013-14_www.pdf)

---

## Kalender 2015

Der kan linkes til møder og konferencer via adressen:

<http://miljoogsundhed.sst.dk/kalender/index.html>

### Oktober

1.-2. oktober: Science for the environment conference 2015, Aarhus.

6.-10. oktober: XIII World Allergy Congress Seoul, Sydkorea.

14.-17. oktober: World Allergy Congress, Seul Korea.

18.-22. oktober: 7th International Symposium on Nanotechnology: Occupational and Environmental Health, Sydafrika.

20.-23. oktober: 12th European Nutrition Conference, Berlin.

### November

9.-10. november: 3rd Mini-Conference on Nanotoxicology: SYSTEMS BIOLOGY IN NANOSAFETY RESEARCH Nobel Forum, Karolinska Institutet, Stockholm.

11.-13. november: 13th international conference on the Atmospheric Sciences and Application to Air Quality (ASAAQ, Kobe, Japan).

### December

5.-6. december: WAO symposium On food Allergy and the Microbiome, Miami, Florida.

## Kalender 2016

6.-7. februar: Oxygen Radicals. Gordon Research Seminar. Reactive Oxygen Species in Health and Disease Ventura, CA, USA.

4.-7. april: Toxicology and Risk Assessment Conference, Cincinnati, Ohio, USA.

19.-21. april: PARTEC - International Congress on Particle Technology, Nurnberg, Tyskland.

21.-22. april: Eighth International Conference on Climate Change: Impacts and Responses, Hanoi, Vietnam.

25.-27. maj: 10th International Conference on Risk Analysis, Kreta, Grækenland.

6.-9. juni: Joint meeting of the 9th conference of The World Mycotoxin Forum and the XIVth IUPAC International Symposium on Mycotoxins.

8.-10. juni: 3rd International Conference on Environmental and Economic Impact on Sustainable Development, València, Spanien.

19.-24. juni: Environmental Endocrine Disruptors. Gordon Research Conference, Newry, ME.

20.-22. juni: The 24th International Conference on Modelling, Monitoring and Management of Air Pollution, Kreta, Grækenland.

21.-23. juni: 22nd International Conference on Urban Transport and the Environment, Kreta, Grækenland.

28. august- 2.september: 17th IUAPPA World Clean Air Congress, Busan, Korea.

1.-4. september: Twenty-Eighth Conference of the International Society for Environmental Epidemiology, Rom, Italien.

4.-7.september: EUROTOX-2016, Istanbul, Tyrkiet.

14.-17. september: 13th Congress of the European Society of Contact Dermatitis, Manchester, UK.

2.-6. oktober: The XIV International Congress of Toxicology (ICTXIV), Merida, Mexico.

6.- 10. november: The XIV International Congress of Toxicology, Merida, Mexiko.

December: WAO International Scientific Conference (WISC), Jerusalem, Israel.

NB! Bidrag til kalenderen modtages gerne, [hib@sst.dk](mailto:hib@sst.dk)



Skriv til **miljø og sundhed**

skriv om forskningsresultater

skriv til synspunkt

skriv et mødereferat

send nye rapporter

husk også kalenderen

Ring, skriv eller send en e-mail til:

Hilde Balling  
Sundhedsstyrelsen  
Axel Heides Gade 1  
2300 København S  
tlf. 72 22 74 00, lokal 77 76  
fax 72 22 74 11  
e-mail [hib@sst.dk](mailto:hib@sst.dk)

<http://miljoogsundhed.sst.dk>

også hvis du bare har en god idé!