



**Karolinska
Institutet**

Institutet för Miljömedicin

Kemikalier och könsskillnader

En utredning om eventuella könsskillnader i skyddet mot hälsoskadliga effekter av kemikalier på uppdrag av Kemikalieinspektionen. Dnr 342-774-06

22 augusti 2006

Marie Vahter

Tom Bellander

Marika Berglund

Lena Ernstgård

Annika Hanberg

Johan Högberg

Gunnar Johanson

Ingegerd Johansson

Katarina Victorin

Maria Wallén

Mattias Öberg

Förord

Mot bakgrund av ett regeringsuppdrag angivet i regleringsbrevet för år 2006 har Kemikalieinspektionen uppdragit åt Institutet för Miljömedicin (IMM) vid Karolinska Institutet att ta fram ett vetenskapligt underlag som belyser eventuella könsskillnader i skyddet mot hälsoskadliga effekter av kemikalier. Frågeställningarna i uppdraget är enligt Kemikalieinspektionen de följande:

- Sammanställa den kunskap som finns om mäns och kvinnors skilda upptag, upplagring i kroppen och påverkan på hälsa av kemikalier under olika faser i livet. Ange exempel på kemikalier med varierande mekanismer, användningsområde och spridning i miljön.
- Redogöra för hur eventuella skillnader mellan män och kvinnor tas i beaktande vid utformning av tester, bedömning av resultat, samt användning av osäkerhetsfaktorer, gränsvärden och riktvärden.
- Föreslå åtgärder för att män och kvinnor i lika stor utsträckning skall skyddas från negativ påverkan från kemikalier där brister identifierats.

På grund av den korta handläggningstiden har det inte varit möjligt att ta fram en heltäckande kunskapssammanställning och bedömning. Detta dokument utgör en översikt med valda exempel.

I rapporten har vi försökt belysa skillnader mellan män och kvinnor och mellan pojkar och flickor vad gäller exponering för och hälsoeffekter av kemikalier. Med tanke på risker för fosterpåverkan, som senare kan ha betydelse för barnets hälsa och utveckling, måste gravida kvinnor, och i många fall unga kvinnor som kan komma bli gravida, beaktas särskilt vid riskbedömning av kemikalier. Miljöföroreningar som t.ex kvicksilver, bly, dioxiner och PCB har visats kunna ha sådana effekter, vilket ligger bakom de kostrekommendationer om fiskintag för kvinnor som Livsmedelsverket har utfärdat. Vi har bedömt att generell fosterpåverkan ligger utanför frågeställningarna i utredningen, men könsskillnader i fosterpåverkan har däremot beaktats.

De olika kapitlen har något olika utformning, beroende på att många olika experter har deltagit i utredningen och att utredningstiden inte har medgivit en mer harmoniserad rapport. Vi vill påpeka att ordet könsskillnader har använts för både biologiska skillnader och sociala skillnader.

Rapporten har sammanställts genom ett samarbete mellan olika forskare vid IMM. Alla slutsatser har diskuterats gemensamt. En intern referensgrupp vid Kemikalieinspektionen har lämnat värdefulla synpunkter på rapporten. Professor Marie Vahter har varit ansvarig för arbetet och docent Katarina Victorin har varit sammanhållande. Huvudansvariga för sakinnehållet i de olika avsnitten är:

Kapitel 3 – Dr. Marika Berglund

Kapitel 4 – Prof. Gunnar Johanson och Dr. Lena Ernstgård

Kapitel 5 – Prof. Gunnar Johanson

Kapitel 6 – Doc. Annika Hanberg och Dr. Mattias Öberg

Kapitel 7 – Prof. Marie Vahter

Kapitel 8 – Doc. Tom Bellander

Kapitel 9 – Prof. Johan Högberg

Kapitel 10 – Dr. Ingegerd Johansson

Kapitel 11 – Dr. Mattias Öberg och Dr. Maria Wallén (Kemikalieinspektionen)

Kapitel 12 – Doc. Katarina Victorin

Innehållsförteckning

Förord.....	1
Innehållsförteckning.....	3
1 Sammanfattning.....	5
1.1 Vilken kunskap finns?.....	5
1.2 Hur beaktas könsskillnader?.....	7
1.3 Åtgärder.....	7
1.4 Slutsatser.....	7
2 Inledning.....	9
2.1 Referenser.....	10
3 Exponering.....	11
3.1 Yrkesexponering.....	11
3.2 Livsstilsfaktorer och beteende.....	11
3.2.1 Aktiviteter.....	11
3.2.2 Kost.....	12
3.2.3 Rökning.....	12
3.3 Biomarkörer.....	12
3.4 Slutsatser.....	12
3.5 Referenser.....	13
4 Toxikokinetik.....	14
4.1 Kroppsbyggnad och upptag.....	14
4.2 Transport, distribution och cellulärt upptag.....	15
4.3 Metabolism.....	15
4.3.1 Specifika enzymer.....	16
4.3.2 Extrahepatisk metabolism.....	18
4.4 Förändringar med åldern.....	18
4.5 Graviditet.....	21
4.6 Menscykel, klimakterium, hormonbehandling.....	22
4.7 Slutsatser.....	23
4.8 Referenser.....	23
5 Toxikodynamik.....	27
5.1 Narkosmedel.....	28
5.2 Immunförsvar.....	28
5.3 Andningsvägar.....	29
5.4 Foster.....	29
5.5 Slutsatser.....	29
5.6 Referenser.....	30
6 Hormonstörande ämnen.....	32
6.1 Störningar av könshormonsystemet.....	32
6.1.1 Direkta störningar av östrogen.....	32
6.1.2 Indirekt störning av östrogen (dioxin-lika ämnen).....	33
6.1.3 Störning av androgen.....	33
6.2 Hälsoeffekter.....	34
6.3 Kostråd.....	34
6.4 Slutsatser.....	35
6.5 Referenser.....	35
7 Metaller.....	37
7.1 Arsenik.....	37
7.2 Bly.....	38

7.3	Metylkviksilver.....	39
7.4	Kadmium.....	39
7.5	Slutsatser.....	40
7.6	Referenser.....	41
8	Luftföroreningar.....	45
8.1	Möjliga orsaker till könsskillnader.....	45
8.2	Iakttagna skillnader mellan kvinnor och män.....	46
8.2.1	Korttidsstudier av dödlighet.....	46
8.2.2	Korttidsstudier av sjukhusinläggningar.....	46
8.2.3	Långtidsstudier av dödlighet.....	46
8.2.4	Långtidsstudier av lungcancer.....	46
8.2.5	Långtidsstudier av hjärt-kärlsjuklighet.....	47
8.2.6	Långtidsstudier av luftvägsbesvär hos barn.....	47
8.2.7	Luftvägsbesvär hos vuxna.....	47
8.2.8	WHO:s sammanställningar av litteraturen.....	47
8.3	Slutsatser.....	48
8.4	Referenser.....	48
9	Cancer.....	50
9.1	Risikfaktorer.....	50
9.2	Könsskillnader.....	50
9.3	Arbetsmiljörelaterad cancer.....	50
9.4	Fosterexponering.....	51
9.5	Slutsatser.....	52
9.6	Referenser.....	52
10	Lukt och sensorisk irritation.....	53
10.1	Inledning.....	53
10.2	Sensorisk analys.....	53
10.3	Könsskillnader i sensoriska effekter.....	53
10.4	Beaktande av könsskillnader vid mätning av sensoriska effekter.....	54
10.5	Slutsatser.....	55
10.6	Referenser.....	55
11	Testkrav för kemikalier.....	58
11.1	Regelverk.....	58
11.2	Tester på ett kön.....	60
11.3	Miljöföroreningar.....	61
11.4	Slutsatser.....	61
11.5	Referenser.....	64
12	Osäkerhetsfaktorer, riktvärden och gränsvärden.....	65
12.1	Osäkerhetsfaktorer.....	65
12.2	Riktvärden.....	66
12.3	Gränsvärden.....	67
12.4	Slutsatser.....	67
12.5	Referenser.....	68
13	Förslag till åtgärder.....	69

1 Sammanfattning

I rapporten har vi sammanställt kunskap om könsskillnader med utgångspunkt från frågeställningarna i Kemikalieinspektionens regeringsuppdrag. Det har inte varit möjligt att göra en heltäckande genomgång av litteraturen inom ramen för denna utredning. Det är dock uppenbart att könsskillnader sällan har studerats. Insamlade datamaterial har oftast inte heller analyserats med avsikt att detektera sådana skillnader. Det finns sålunda få djur- och ännu färre humanstudier som behandlar frågeställningen.

En bidragande orsak till brist på humandata är att forskningen kring kemiska hälsorisker främst varit inriktad på arbetsmiljön, där exponeringen ofta är högre och bättre karakteriserad än i den yttre miljön, men där studierna oftast endast inkluderat män. Trots detta har resultaten ofta antagits gälla för hela befolkningen, inklusive kvinnor. Att data baserade enbart på män utgör underlag för hälsoriskbedömningen är framför allt problematiskt i de fall kvinnor är känsligare än män.

1.1 Vilken kunskap finns?

Vad gäller *exponering* för kemikalier så finns troligen vissa generella skillnader mellan kvinnor och män, både till följd av biologiska (inneboende) och sociala faktorer. Det finns dock endast ett fåtal studier i vilka skillnader i kvinnors och mäns exponering rapporterats och orsakerna till detta analyserats och diskuterats. Viktiga faktorer i arbetsmiljön är grad av fysisk arbetsbelastning, användning av skyddsutrustning och hur väl den är anpassad till arbetare av bägge könen. När det gäller den allmänna miljön är livsstilsfaktorer som kostvanor och rökning samt beteende och olika aktiviteter sannolikt viktiga faktorer för skillnader i exponering. Kontaktallergi mot nickel är t.ex. vanligare hos kvinnor beroende på att de oftare än män har hudkontakt med nickel genom knappar och smycken.

Män har på grund av sin större kroppsmassa ett högre intag av föda, luft och vatten, och därmed ett högre intag av många kemiska ämnen. Därför blir skillnaderna mellan könen i exponering per kilo kroppsvikt små, givet samma yttre exponering. Det finns inget stöd för markanta könsskillnader i transport, distribution eller cellulärt upptag av lösningsmedel och andra ”enkla” föreningar. Dock finns exempel på könsskillnader i upptag av vissa metaller. Nivåerna av vissa transportproteiner skiljer sig mellan könen vilket har visats vara av stor betydelse för vissa läkemedel. Relevansen för miljöföroreningar är dåligt utforskad.

Män har även generellt en högre total avgiftningskapacitet på grund av sin större kroppsmassa. Detta medför en liten eller försumbar skillnad mellan könen i metabolism per g vävnad. Både djurstudier och en del humanstudier visar på mer eller mindre uttalade skillnader i uttryck av åtminstone vissa biotransformationsenzymer.

De *toxikokinetiska* skillnader (skillnader i upptag och omsättning) som visats mellan könen förefaller vara små i jämförelse med variationen mellan individer. Viktiga undantag föreligger dock, t.ex. för vissa metaller (se nedan). Det kan tex finnas könsrelaterade varianter i enstaka metabolismsteg och/eller i metabolism utöver den i levern som kan vara mycket betydelsefulla ur toxikologisk synpunkt, även om de medför små skillnader i total metabolism.

Fysiologin ändras under graviditeten (genomblödning, lungventilation, enzymaktivitet etc). För en del läkemedel har detta visats ge påtagliga förändringar i toxikokinetiken. Betydelsen för miljöföroreningar är dåligt undersökt.

Det finns begränsad kunskap om eventuella könsskillnader vad gäller sambandet mellan dos i målorganet och biologisk effekt (*toxikodynamik*). En del data, t.ex. från alkoholintag och

narkosmedel, talar för att kvinnor kan vara känsligare än män för kemisk exponering, men det finns även exempel på det motsatta.

Biologiska skillnader mellan män och kvinnor regleras till stor del av *hormonsystem*, och då framförallt könshormoner. Kemikalier som stör dessa hormonsystem riskerar därför att ge könsspecifika toxiska effekter. Tillgängliga data tyder exempelvis på att pojkfoster är mer känsliga än flickfoster för t.ex. dioxiner och östrogena ämnen som bisfenol A, men exempel finns på det motsatta, t.ex. vissa effekter av arsenik. De hälsoeffekter som oftast diskuterats för koppling till hormonstörande ämnen är utvecklingseffekter, påverkan på reproduktionen samt ökad cancerincidens. Bristen på kunskap inom detta område i kombination med avsaknaden av adekvata testmetoder försvårar möjligheten att riskbedöma kemikalier med avseende på könsspecifika skillnader.

Vad gäller hälsoeffekter av metaller så visar vår genomgång av litteraturen exempel på att betydande skillnader i exponering och toxiska effekter förekommer. För vissa metaller, t.ex. arsenik och kadmium, kan skillnaderna delvis förklaras av hormonstörande effekter, fr.a. av östrogen. Detta har dock hittills ej beaktats i hälsoriskbedömningen.

Arsenik är ett starkt cancerframkallande ämne som i djurförsök visats ge upphov till betydande skillnader i tumörform mellan hanar och honor vid exponering under fosterstadiet. Det synes även klart att arseniken metaboliseras olika hos män och kvinnor.

Män har generellt högre halter av *bly* i blod än kvinnor och det finns indikationer på könsskillnader i omsättningen av bly i kroppen. Könsskillnader avseende effekter av bly är dåligt undersökta, men en utvärdering av neuropsykologiska effekter hos ungdomar som exponerats för bly tidigt i livet, både under fosterperioden och efter födelsen, talar för ökad risk hos män.

Metylkviksilver är neurotoxiskt och hjärnan är speciellt känslig under utvecklingen. Data från epidemiologiska studier samt experimentella djurstudier talar för att pojkar, både foster och födda, är känsligare än flickor.

Kvinnor har ofta högre absorption av *kadmium* från födan än män. Den historiskt sett allvarligaste formen av miljörelaterad kadmiumförgiftning drabbade uteslutande kvinnor och vissa studier under senare år talar för att kvinnor är känsligare än män även vid låga exponeringar, både avseende njur- och benefekter. Data är dock ej helt konklusiva.

Bronkiell hyperreaktivitet och astma är vanligare bland kvinnor än bland män i Sverige. Vad gäller *luftföroreningar* så finns ett antal studier av eventuella skillnader mellan könen. Enstaka studier har påvisat en större känslighet för utveckling av luftvägsbesvär hos flickor än hos pojkar. Vidare har man funnit en förhöjd känslighet hos äldre kvinnor jämfört med äldre män för hjärt-kärlsjukdom. Yngre kvinnor förefaller tvärtom kunna ha ett visst skydd mot luftföroreningars effekter på hjärta och kärl, jämfört med jämnåriga män.

Det har inte varit möjligt att inom utredningens ram analysera omfattningen av eventuella könsskillnader i risken för *cancer* vare sig utifrån djurförsök eller epidemiologiska undersökningar. Systematiska undersökningar av eventuella könsskillnader tycks ej ha gjorts. Många av de vanligaste cancerformerna är hormonrelaterade och drabbar könsspecifika organ. Kemiskt inducerad cancer hos människa har ofta påvisats i yrkesepidemiologiska studier där ofta bara män ingått.

Kvinnor är ofta mer känsliga för eller besvärade av *lukt och sensorisk irritation* i vardagsmiljön. I flera studier av inomhusmiljö har man funnit signifikant fler symptom (t.ex. huvudvärk, trötthet, slemhinneirritation, torr hud) bland kvinnliga än manliga kontorsarbetare. Skillnaderna kvarstår även vid korrigering för yttre faktorer som arbetsmiljö, arbetsbelastning

och position. Varken luktsinnets känslighet eller känslighet för detektion och upplevd intensitet av sensorisk irritation verkar dock vara könsberoende.

1.2 Hur beaktas könsskillnader?

De flesta riktlinjer som reglerar toxikologisk *testning av kemikalier* kräver att båda könen undersöks. Undantaget är akuttoxiska effekter och test för hudsensibilisering samt vissa tester som bara är utformade utifrån ett kön (t.ex. test av genetisk toxicitet i hanliga könsceller). Det finns oklarheter i vilka fall toxikokinetiska test ska utföras på båda könen.

Vid *riskbedömning* av kemiska ämnen vägs all tillgänglig dokumentation om toxiska effekter samman. Beroende på olika testkrav för olika grupper av kemikalier så kan underlaget variera från ämne till ämne. Som regel används data från det mest känsliga könet i djurförsök både för riskbedömningen och för hälsomässigt baserade *riktvärden*. Någon systematisk belysning av eventuella könsskillnader ingår dock i allmänhet inte. Det är inte säkert att de toxikologiska testerna upptäcker specifika könsrelaterade, exempelvis hormonstörande, effekter.

Om riskbedömningen utgår från djurförsök och data saknas för ett kön så bör denna databrist särskilt beaktas, t.ex. med en extra osäkerhetsfaktor. Om riskbedömningen görs utifrån effekter på manliga arbetare, och allmänbefolkningen exponeras för nivåer som närmar sig de yrkesmässiga, så är det uppenbart att eventuella skillnader i känslighet blir kritisk, vilket måste beaktas.

Olika aspekter vägs ihop när bindande *gränsvärden* sätts. I allmänhet torde inte eventuellt ökad känslighet hos endera könet varit någon faktor som diskuterats, vare sig för yrkeshygieniska gränsvärden eller gränsvärden för t.ex. föroreningar i luft och vatten.

1.3 Åtgärder

Det är angeläget att i första hand förbättra kunskapsunderlaget vad gäller könsskillnader i exponering för och effekter av olika kemikalier och miljöföroreningar. Förutom mer grundläggande forskning är det också angeläget att på ett systematiskt sätt analysera redan existerande data från djurförsök och epidemiologiska studier med avsikt att belysa eventuella könsskillnader. Det är viktigt att vägledningsdokument för riskbedömning, inte minst inom EUs REACH-, växtskydd- och biocidprogram, tydligt markerar vikten av att utvärdera eventuella könsskillnader.

1.4 Slutsatser

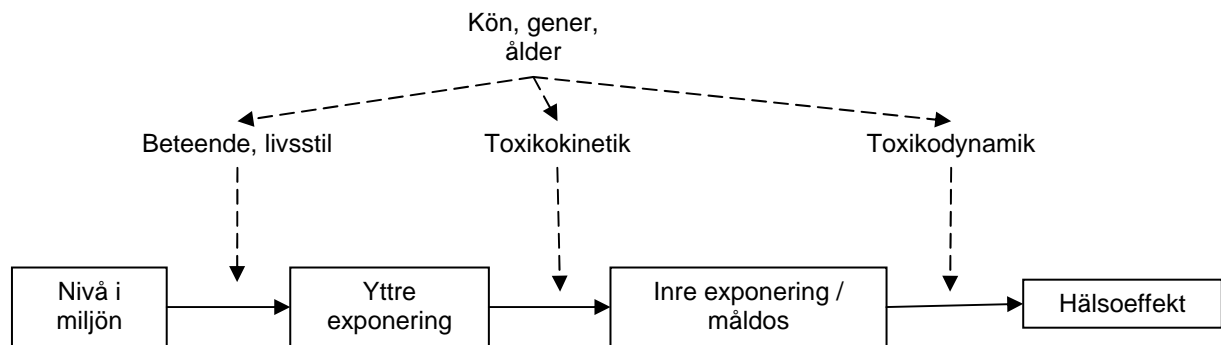
Sammanfattningsvis kan konstateras att kunskapsbristen om eventuella könsskillnader i exponering för och hälsoeffekter av kemikalier är mycket stor. Inom forskningen har eventuella könsskillnader sällan analyserats. Framför allt saknas kunskap om effekter på kvinnor. Även om det tycks som om skillnaderna i hälsoeffekter mellan könen generellt sett är relativt små, så visar vår genomgång på förekomst av potentiellt betydelsefulla skillnader i både exponering, upptag, omsättning och känslighet mellan män och kvinnor vad gäller vissa kemikalier och miljöföroreningar. Våra exempel visar både att män kan vara känsligare än kvinnor, och tvärt om. Den kemikaliegrupp som bedöms ha störst betydelse för könsspecifika toxikologiska effekter, särskilt under fosterutvecklingen, är sådana kemikalier som stör olika hormonsystem, fr a könshormonerna.

Även inom riskbedömning, riskvärdering och -hantering/åtgärder har eventuella könsskillnader sällan beaktats. Vi anser därför att det, förutom ett stort behov av adekvat forskning, finns ett stort behov av en mer fullständig kunskapssammanställning och analys, fr

a för att kunna identifiera angelägna forskningsbehov och för att ange olika möjligheter till beaktande i riskbedömning och riskhantering.

2 Inledning

Anatomiska, fysiologiska och beteendemässiga skillnader mellan kvinnor och män är väl kända och utförligt beskrivna i den vetenskapliga litteraturen. Skillnaden mellan könen framträder tidigt under embryonalutvecklingen och kvarstår under hela livet. De kan medföra könsskillnader i exponering, upptag och omsättning (toxikokinetik) och effekter (toxikodynamik) av kemikalier och andra miljöföroreningar. Dessutom kan även hormonella faktorer, livsstils- och psykosociala faktorer, som åtminstone delvis beror på kön, påverka både omfattningen av och känsligheten för kemisk exponering (figur 2.1).



Figur 2.1. Schematiskt samband mellan kemikalie i miljön och hälsoeffekt.

Trots detta har fram till våra dagar eventuella könsskillnader avseende kemiska hälsorisker fått anmärkningsvärt lite uppmärksamhet. Det finns få djur- och ännu färre humanstudier som behandlar frågeställningen. En bidragande orsak till brist på humandata är att forskningen kring kemiska hälsorisker främst varit inriktad på arbetsmiljön, där exponeringen ofta är högre och bättre karakteriserad än i den yttre miljön, vilket gör det lättare att finna samband mellan exponering och effekt. I yrkesepidemiologiska studier har man oftast bortsett från kön, eller exkluderar kvinnor och andra "minoriteter" på arbetsplatsen. Trots detta har resultaten ofta antagits gälla för hela befolkningen, inklusive kvinnor. Att män använts som norm är inte något stort problem om män är känsligare än kvinnor – åtminstone inte ur prevention/åtgärdssynpunkt – eftersom man då får ett tillräckligt skydd även för kvinnor. Det omvända förhållandet – att kvinnor är känsligare än män – är mer problematiskt eftersom det kan leda till otillräckligt skydd för kvinnor.

En genomgång av 348 yrkesepidemiologiska arbeten publicerade under 1997 illustrerar problematiken. I 31% av studierna bestod studiegruppen enbart av män, i 7% enbart av kvinnor. I merparten av studierna med både kvinnor och män analyserades och/eller presenterades könsskillnader på ett otillräckligt sätt. Endast bland 26% gavs separata data för män och kvinnor. Mot detta kan kontrasteras att mer än 40% av arbetskraften i västvärlden utgörs av kvinnor (Niedhammer et al 2000).

Även om resultaten särredovisas för kvinnor och män är det inte automatiskt möjligt att göra direkta jämförelser, eftersom sådana kräver att man tar hänsyn till skillnader i ålder, exponering och livsstilsfaktorer som tex rökning.

Förekomsten av könsskillnader i effekter av kemikalier och miljöföroreningar har helt nyligen börjat uppmärksammas internationellt. EU tillsammans med the Scientific Group on Methodologies for the Safety Evaluation of Chemicals (SGOMSEC) anordnade en workshop "Gender differences in toxicology" i Orta, Italien år 2003(slutsatser kommer att publiceras

inom kort i Environmental Research), samt en EU/EOHSI konferens om "Modifiers of Chemical Toxicity: Implications for Human Health Risk Assessment" i Poros, Athen, 2005, där speciellt könsskillnader i toxicitet diskuterades. Forskare vid IMM inbjöds 2000 att göra en utvärdering av specifika effekter av metaller hos kvinnor, vilket resulterade i publikationen "Metals and women's health" (Vahter et al, 2002). Senare inbjöds samma forskare att göra en utvärdering av toxiska metallers omsättning i kroppen och toxicitet i samband med kvinnors klimakterium (Toxic metals and the menopause, Vahter et al, 2004).

2.1 Referenser

Niedhammer, I., M. J. Saurel-Cubizolles, et al. 2000. How is sex considered in recent epidemiological publications on occupational risks? *Occup Environ Med* 57, 8: 521-7.

Vahter M, Berglund M, Åkesson A. 2004. Toxic metals and the menopause. *J Br Menopause Soc* 10:60-4.

Vahter M, Berglund M, Åkesson A, Liden C. 2002. Metals and women's health. *Environ Res* 88:145-55.

3 Exponering

Interindividuella skillnader i exponering som har med livsstilsfaktorer och beteende att göra kan ibland generaliseras till att gälla kön (eller socialt kön - genus). I detta kapitel ges exempel på faktorer och beteende som kan ge upphov till skillnader i exponering. Vad som är fördomar och vad är belagt är ofullständigt utrett. Klart är dock att skillnader i yrkesval, (val av) aktiviteter, skillnader i beteende, livsstil och kostvanor är viktiga parametrar i exponeringsbedömningar som kan leda till skillnader i exponering. .

Skillnader i exponering till följd av tillväxt, utvecklingsstadium och reproduktionsstatus, t.ex. puberteten och graviditet, mellan flickor och pojkar, kvinnor och män är också troliga.

3.1 Yrkesexponering

Kvinnor och män är fortfarande ofta anställda inom olika sektorer på arbetsmarknaden. Historiskt skiljer sig exponeringen i traditionellt kvinnodominerade yrken som vård, omsorg och service jämfört med mansdominerade som tyngre industrijobb, svetsning, mekaniker etc. Det är större andel kvinnor än män som arbetar deltid.

De flesta studier av yrkesexponering rapporterar bara data för män. Även om båda könen är representerade, rapporteras eller utvärderas inte eventuella könsskillnader i exponering eller hälsoeffekt/risk. Ett fåtal studier har rapporterat hur exponeringen skiljer sig för kvinnor och män på samma arbetsplats (Arbuckle 2005). Inga signifikanta skillnader i exponering sågs för HCB, PCB, dioxiner och furaner hos arbetare av bägge könen vid en förbränningsanläggning för farligt avfall (Domingo et al, 2001). Skillnader har dock setts i blodbly-halter hos blyexponerade män och kvinnor i vissa yrken (keramikindustri), men inte i andra (glas- och pigmenttillverkning; citerade i Arbuckle 2005). Vad skillnaderna berodde på rapporterades inte, men både biologiska och yttre faktorer såsom längd och vikt, närhet till exponeringskällan, användning av skyddsutrustning, etc kan ha haft betydelse. Den fysiska arbetsbelastningen kan t.ex. vara relativt högre för kvinnor än för män som utför samma arbetsuppgift pga mindre kroppsvolym, lägre muskelstyrka och mindre lungkapacitet.

Tillgänglig skyddsutrustning är inte alltid anpassad till kvinnor. En studie av skyddshandskar visade t.ex. att de minsta handskarna, utformade för att passa män med de minsta händerna (5% av alla män), skulle vara för stora för 50% av alla kvinnor (Wagner, 2003). Även andningsskydd har visats passa kvinnor sämre än män (Han, 2000).

3.2 Livsstilsfaktorer och beteende

3.2.1 Aktiviteter

Kvinnor tar fortfarande ett större ansvar för hushållsarbetet och exponeras därmed i större utsträckning för hushållskemikalier, medan män i större utsträckning står för underhåll av hus, bil, maskiner etc. och därmed exponeras för andra typer av kemikalier. Män kan också antas vara mer riskbenägna än kvinnor vilket också skulle kunna leda till skillnader i exponering.

Kvinnor använder traditionellt mer smycken och kosmetiska produkter än män. Kontaktallergi (nickel-allergi) är t.ex. vanligare hos kvinnor, framför allt beroende på att de exponeras för nickel via smycken, mynt, etc. oftare och under längre tid än män och därför sensibiliseras (Vahter et al, 2002).

3.2.2 Kost

Livsmedel utgör en viktig exponeringskälla för många kemikalier. Olika kostvanor hos män och kvinnor skulle kunna innebära skillnader i exponering för ämnen, både oönskade (toxiska ämnen) och önskvärda (näringsämnen, antioxidanter, vitaminer etc.). Kvinnor är generellt mer hälsomedvetna än män och äter också mer grönsaker och frukt (gram per dag; Becker och Pearson, 2002). Låg utbildning och rökning är förknippade med sämre matvanor, speciellt bland män.

Män har generellt ett större energiintag och högre dricksvattenintag (relaterat till högre grad av fysisk aktivitet/tyngre yrkesarbete) och skulle därmed kunna exponeras för större mängder kontaminanter i livsmedel och dricksvatten.

Livsmedelsverkets intagsberäkningar av några organiska miljökontaminanter via livsmedel visade små skillnader mellan män och kvinnor. Män hade signifikant högre intag totalt av PCB, DDT, dioxiner och bromerade flamskyddsmedel (ca 10-15%), men räknat per kg kroppsvikt hade kvinnor högre intag av PCB och DDT, och lika intag av dioxiner och bromerade flamskyddsmedel (Lind et al, 2002).

3.2.3 Rökning

I Sverige är det fler kvinnor än män som röker, speciellt unga kvinnor, medan det är fler män som snusar. Män och kvinnor har olika rök beteende. I en studie av rökande (college) ungdomar noterades att männen inhalerade oftare per cigarett medan kvinnorna höll de brinnande cigaretterna nära ansiktet och på så vis exponerades för mer sidorök än männen (Burger och Gochfeld, 1990). I jämförande studier av giftighet hos huvudrök och sidorök (tidigare opublicerade studier från tobaksindustrin) visades sidorök vara betydligt mer toxisk än huvudrök (Janson 2006). Varför det är så är inte känt men det är känt sedan tidigare att sidorök innehåller fler partiklar och toxiska ämnen per volymenhet än huvudrök. Det beror på sämre förbränning mellan puffarna.

3.3 Biomarkörer

Det blir alltmer uppenbart att det finns ett behov av att följa exponeringen för kemikalier och andra miljöföroreningar i olika befolkningsgrupper. Dels finns ett mycket stort behov av exponeringsdata för riskbedömningen av kemikalier, dels är det viktigt att följa trender över tid och effekt av olika åtgärder i samhället. I Sverige ingår sedan några år övervakning av humanexponering inom naturvårdsverkets miljöövervakning och man diskuterar nu ett liknande program inom EU. Det är naturligtvis väsentligt att sådana övervakningsprogram utformas så att det går att belysa eventuella könsskillnader i exponering.

Biologiska mätdata från den amerikanska NHANES-studien (CDC 2003; 2005) visade högre halter i blod/urin hos män för bly och kotinin, medan kvinnor uppvisar högre halter av kadmium, kobolt och ftalatmetaboliter. Högre blyhalter i blod hos män än hos kvinnor rapporterades också i det tyska mätprogrammet GerES (Becker et al, 2002). Vad skillnaderna beror på diskuterades inte i någon av studierna.

3.4 Slutsatser

Det är troligt att skillnader i exponering förekommer mellan män och kvinnor, både till följd av biologiska (inneboende) och sociala skillnader. Det finns endast ett fåtal studier i vilka skillnader i kvinnors och mäns exponering rapporterats och orsakerna till detta diskuterats. Det finns dock exempel på att skillnader i exponering förekommer hos kvinnor och män som

utför samma arbetsuppgifter. Viktiga faktorer är grad av fysisk arbetsbelastning, användning av skyddsutrustning och hur väl den är anpassad till arbetare av bägge könen.

När det gäller den allmänna miljön är livsstilsfaktorer som kostvanor och rökning samt beteende och val av aktiviteter viktiga faktorer för skillnader i exponering.

Det är viktigt att exponeringsövervakningsprogram designas så att könsskillnader kan analyseras.

3.5 Referenser

Arbuckle TE. 2006. Are there sex and gender differences in acute exposure to chemicals in the same setting? *Environ Res.* 101(2):195-204. Available on line at www.sciencedirect.com

Becker W, Pearson M. 2002. Riksmaten 1997-98. Kostvanor och näringsintag i Sverige.

Becker K, Kaus S, Krause C, Lepom P, Schultz C, Seiwert M, Seifert B. 2002. German environmental survey 1998 (GerES III): environmental pollutants in blood of the German population. *Int J Hyg Environ Health* 205:297-308.

Burger J, Gochfeld M. 1990. Natural observations of smoking behaviour: are there sex, age, context- or activity related differences. *Addict Behav* 15:309-317.

CDC. 2003. Second national report on human exposure to environmental chemicals. Centers for Disease Control and Prevention. National Center for Environmental Health, Atlanta, Georgia, USA.

CDC. 2005. Third national report on human exposure to environmental chemicals. Centers for Disease Control and Prevention. National Center for Environmental Health, Atlanta, Georgia, USA.

Domingo JL, Schuhmacher M, Agramunt MC, Muller L, Neugebauer F. 2001. Levels of metals and organic substances in blood and urine of workers at a new hazardous waste incinerator. *Int Arch Occup Environ Health* 74(4):263-269.

Han DH. 2000. Fit factors for quarter masks and facial size categories. *Ann Occup Hyg* 44:227-234.

Janson C. 2006. Sidorök giftigare än huvudrök. *Läkartidningen* 13(103):1012.

Lind Y, Darnerud P-O, Aune M, Becker W. 2002. Exponering för några organiska miljökontaminanter via livsmedel. Resultatrapport till Miljöövervakningsenheten vid Naturvårdsverket. Livsmedelsverket, Uppsala, 2002.

Vahter M, Berglund M, Akesson A, Liden C. 2002. Metals and women's health. *Environ Res* 88(3):145-155.

Wagner R. 2003. Do chemical protective gloves adequately protect small hands? *Epidemiology* 14, S71-S72.

4 Toxikokinetik

I detta kapitel diskuteras skillnader i toxikokinetik, dvs sambandet mellan yttre exponering för ett kemiskt ämne och dess inre exponering/måldos (se figur 2.1). Upptag, fördelning i kroppen, metabolism (biotransformation) och utsöndring är exempel på toxikokinetiska processer.

4.1 Kroppsbyggnad och upptag

Män har pga sin större kroppsmassa högre ämnesomsättning och därmed även högre lungventilation och större vätske- och födointag. Exempelvis är det genomsnittliga vattenintaget ungefär 30% högre hos män, se tabell 4.1. Detta gör att män i genomsnitt har ett högre upptag av både luft-, vatten- och födoburna föroreningar.

Tabell 4.1. Genomsnittliga värden för lungventilation, vattenintag och födointag hos vuxna kvinnor och män.

Genomsnittliga värden för	Kvinnor	Män	Kvot m/kv	Referens
Lungventilation (L/min)	7,6	11,2	1,5	US EPA 1997, citerad av Sarangapani 2003
Vattenintag (L/d)	2,0	2,6	1,3	ICRP-Valentin 2001, citerad av Gochfeld 2006

Data på friska svenskar i åldern 19-44 år (Vinge et al, 1999) visar att den fettfria kroppsmassan (lean body mass) hos kvinnor är cirka 70% av männens och mängden fettväv cirka 140%. Efter korrigering för fett föreligger endast små könsskillnader för kroppens övriga organ (se tex ICRP-Valentin 2001, citerad av Gochfeld 2006).

Skillnaderna i fettmängd innebär att den inre dosen (uttryckt exempelvis som koncentration i blod) av vattenlösliga ämnen såsom alkoholer tenderar att bli högre hos kvinnor än män vid samma exponering. Under pågående exponering för fettlösliga kemikalier lagras dessa upp i fettväven. Koncentrationen i blod tenderar därför att vara lägre hos kvinnor. Efter att exponeringen upphört blir i stället koncentrationen i blod högre hos kvinnorna, då ämnet återförs från fettväv till blod (Löf och Johanson 1998). Samstämmiga resultat har erhållits från försök med bensenexponering av frivilliga försökspersoner (Sato et al 1975) och simuleringar med en fysiologisk PBTK-modell¹ (Sato et al 1991).

Två nyligen genomförda toxikokinetiska studier (Ernstgård et al 2003a, 2003b) stödjer att könsskillnaderna i upptag och distribution av lösningsmedel är små och kan förklaras av skillnader i kroppsbyggnad. Män och kvinnor inandades ångor av det vattenlösliga lösningsmedlet isopropanol under två timmar. Distributionsvolymen² för isopropanol var större hos män än kvinnor, men detta kunde förklaras av männens större kroppsvolym. Ingen skillnad i distributionsvolym sågs efter korrigering för kroppsvikt och mängd fett. Det förelåg

¹ PBTK-modell = physiologically-based toxicokinetic model. Benämns även PBPK (pharmacokinetic) (se tex Johanson 1997).

² Distributionsvolym = den skenbara volym i kroppen som ett ämne fördelar sig i (se tex Johanson 1997).

inte heller någon skillnad i upptag via lungorna (efter korrigering för kroppsvikt) eller i inre exponering, uttryckt som AUC³ i blod. Motsvarande försök med det fettlösliga lösningsmedlet m-xylen gav lika stort upptag hos kvinnor och män, medan AUC i blod som väntat var något lägre hos kvinnorna.

Förhållandena kan vara helt annorlunda för andra typer av föreningar. Upptaget av kadmium är troligen starkt kopplat till järnupptaget och eftersom kvinnor generellt har större järnbehov än män, på grund av de månatliga förlusterna via menstruationen, har kvinnor i genomsnitt även högre upptag av kadmium (se avsnittet om kadmium i kapitel 7.)

Kvinnor har en mindre sur miljö i magsäcken, i genomsnitt 0,5 pH-enheter högre än män, och långsammare tömning av magsäcken än männen (Donovan 2005). Detta kan medföra ett långsammare och lägre upptag hos kvinnor, vilket har visats för bland annat ett slow release-preparat av acetylsalicylsyra (Mojaverian 1987). Under graviditeten ökar pH i magen ytterligare, samtidigt som tarmmotiliteten sjunker. Detta kan tänkas göra upptaget ännu långsammare. Relevansen av högre pH i magsäcken för upptag av miljöföreningar är okänd.

4.2 Transport, distribution och cellulärt upptag

De ovan refererade studierna (Löf och Johanson 1998, Ernstgård et al 2003a, 2003b) ger inget stöd för könsskillnader i transport, distribution eller cellulärt upptag av lösningsmedel. Detta är vad som kan förväntas eftersom lösningsmedel består av små, oladdade molekyler som lätt diffunderar genom cellmembraner och som så vitt man vet inte binds specifikt till proteiner.

Albumin är det dominerande proteinet i plasma och många läkemedel binds till albumin. Nivån påverkas inte av könshormoner och små eller inga könsskillnader föreligger, förutom under graviditeten då mängden plasmaproteiner sjunker. Nivån av en del hormontransporterande plasmaproteiner, regleras av könshormoner och kan således ha olika nivåer hos kvinnor och män (Gleiter och Gundert-Remy 1996, Silvaggio 1994).

Bly ansamlas i skelettet vid uppbyggnad och frigörs vid nedbrytning av ben. Under perioder av ökad nedbrytning, som vid amning och i klimakteriet ökar frisättningen av bly. Detta kan leda till relativt hög inre exponering för bly under vissa perioder i livet om exponeringen varit hög tidigare i livet (se avsnittet om metaller).

4.3 Metabolism

Delongchamp och medarbetare (2005) undersökte eventuella könsskillnader i genuttryck i leverprover från 9 män och 9 kvinnor. Totalt undersöktes 31 110 gener, av vilka 2 800 var tydligt uttryckta. För 8% av de 2 800 generna var könsskillnaderna i genuttryck statistiskt signifikanta men skillnaderna var små, med en faktor 1.55 eller mindre, och låg inom den normala variationen. Slutsatsen var att det inte gick att identifiera någon specifik gen med skillnad i genuttryck mellan kvinnor och män.

I en annan studie analyserades 26 bioekvivalensstudier⁴ (94 dataset) och man fann att i 39% av dataseten (15% efter korrigering för kroppsvikt) förelåg en könsskillnad i AUC och/eller maximal koncentration på mer än 20%. Den största skillnaden förelåg för nitroglycerin, med omkring 40% högre AUC och/eller C_{max} för män (Chen 2000).

³ AUC = Area Under the Concentration-time curve, dvs integralen av koncentration över tid. Koncentrationen mäts vanligen i blod eller serum (se tex Johanson 1997).

⁴ Bioekvivalens = när två olika preparat med samma aktiva läkemedelssubstans ger samma upptagsförlopp och effekt. Mäts vanligen genom att följa tidsförloppet av koncentrationen i serum.

Denna typ av resultat kan inte utan vidare extrapoleras till miljöexponering. Läkemedel ges ofta i relativt höga doser, där mättnad av metabolismen ofta föreligger, och vid doseringen (av vuxna) justeras vanligen inte för kroppsvikt. Detta gör att kvinnor i genomsnitt får en högre dos per kg kroppsvikt och därmed tenderar att nå högre grad av metabol mättnad. Därmed tolkas en eventuell skillnad som egentligen beror på dos som att den beror på kön. Dosererna vid miljöexponering är vanligen mycket lägre och mättnad är ovanligt. Dessutom är dosens storlek beroende av andningsvolym, vattenkonsumtion, födointag och därmed i stor utsträckning relaterad till kroppsvikt.

I avsaknad av mer detaljerade kunskaper (se avsnittet om specifika enzymer nedan) är det rimligt att utgå från att koncentrationen av olika enzymer i levern inte skiljer sig nämnvärt mellan könen. Det är även rimligt att anta att mängden enzymer, inklusive de som bryter ned kroppsfrämmande kemiska ämnen, korrelerar till ämnesomsättningen. Som tidigare nämnts har män pga sin större kroppsmassa högre total ämnesomsättning och kan därför förväntas ha högre kapacitet att avgifta främmande ämnen. Efter korrigering för kroppsvikt (eller snarare fettfri kroppsmassa) förefaller dock skillnaderna i kapacitet mellan könen vara små. I en översikt av toxikokinetiska studier sågs ingen skillnad i metabolism av lösningsmedel mellan män och kvinnor (Löf och Johanson 1998).

De enzymatiska reaktioner som är inblandade i biotransformationen av främmande kemiska ämnen brukar indelas i Fas 1 (aktivering) och Fas 2 (deaktivering). I Fas 1 oxideras eller reduceras ämnet så att en reaktiv, ofta mer toxisk, intermediär bildas. Fas 2 är en konjugeringsreaktion där en endogen substans kopplas till intermediären så att det blir mer vattenlösligt och lättare kan utsöndras via urin och galla. Exempel på Fas 2-reaktioner är glukoronidering, sulfatering, acetylering, metylering och glutationkonjugering och hydrolysering av epoxider. Såväl Fas 1- som Fas 2-enzymerna har en medfödd variation mellan individer. De kan även induceras selektivt av en rad endogena och främmande kemiska ämnen. En uppreglering i Fas 1- och samtidigt hämning av Fas 2-aktivitet innebär en kraftigt ökad koncentration av reaktiv intermediär.

För många biotransformationsenzymerna föreligger genetisk polymorfism. Snabba metaboliserare har vanligen båda allelerna av den aktiva genen. Hos långsamma metaboliserare är båda allelerna inaktiverade (muterade eller saknas). Hos intermediära metaboliserare är endast den ena allelen aktiv. Ultrasnabba metaboliserare har flera extrakopior av genen. Genfrekvenserna och därmed andelen långsamma och ultrasnabba metaboliserare skiftar mellan etniska grupper och mellan geografiska områden.

4.3.1 Specifika enzymer

Cytokrom P450 (CYP) utgör en stor grupp av Fas 1-enzymerna som finns hos alla däggdjursarter. Förekomsten skiljer sig åt mellan arterna, vilket gör det vanskligt att extrapolera data om könsskillnader i metabolism från djur till människa. Det kan ändå vara värt att nämna att det åtminstone hos gnagare föreligger könsskillnader i förekomsten av flera CYP-enzymerna. Sålunda förekommer CYP2C11, 2C13 och 3A2 endast hos hanråttor, medan 2C12 endast finns hos honor (Gochfeld 2006).

Ett klassiskt exempel på hormonberoende könsskillnad i enzymuttryck är CYP2J5 i musnjure. Detta enzym, som inte finns hos människa, uppregleras av testosteron och nedregleras av östrogen (Ma et al 2004).

Eftersom generna för CYP-enzymerna nedärvs autosomt hos människa, dvs inte är länkade till X- eller Y-kromosomerna, förväntas inga könsskillnader vad avser frekvens av olika polymorfier i befolkningen, vilket stämmer med gjorda observationer. Genetiska faktorer inklusive kön styr emellertid mängden och/eller aktiviteten av många enzymer, och såväl

djurstudier som en del humanstudier visar på mer eller mindre uttalade skillnader i uttryck av flera biotransformationsenzym. Könsskillnader hos människa har främst påvisats för CYP1A2, 2B6, 2E1, 3A4, och UGT (Anderson 2005a).

CYP1A2 oxiderar bland annat koffein, teofyllin och en rad andra läkemedel men även flera aromatiska aminer. Det anses vara ett nyckelenzym i kemisk carcinogenes. CYP1A2 induceras kraftigt av tobaksrökning vilket kan förklara en stor interindividuell variation i aktivitet (Rasmussen 2002, Anderson 2005a). Aktiviteten av CYP1A2 minskar efter intag av p-piller, under graviditeten och den follikulära fasen av menscykeln (Rasmussen 2002, Grosso 2005).

CYP2B6 är inblandad i metabolismen av många läkemedel. Aktiviteten skiljer sig upp till 100 gånger mellan olika individer. I en studie av leverbiopsier hade kvinnor i genomsnitt 4 gånger mer mRNA och 60% högre enzymaktivitet än männen. Dessutom var andelen långsamma metaboliserare lägre hos kvinnorna (7%) jämfört med männen (20%). Bland kvinnorna var 2B6-aktiviteten olika hög hos olika etniska grupper (Anderson 2005a).

CYP2E1 katalyserar en lång rad lösningsmedel och andra industrikemikalier, bland annat aromater, alkaner, alkenar, klor-, brom och fluor-kolväten, alkoholer, ketoner, etrar, nitriler, nitrosoaminer och azoföreningar (Koop 1992). Enzymet är därför särskilt viktigt ur miljöhälsosynpunkt. 2E1 katalyserar även nedbrytningen av en rad kroppsegna ämnen såsom etanol och aceton. Det induceras kraftigt av etanol.

Klorzoxazon (aktiv beståndsdel i läkemedlet Paraflex) metaboliseras nästan uteslutande av CYP2E1 och har därför kommit att användas som markör för 2E1-aktivitet. I några studier har man funnit att metabolismkvoten (6-hydroxyklorzoxazon/klorzoxazon) är något (upp till omkring 30%) högre hos män än kvinnor, vilket kan tolkas som att 2E1 har något högre aktivitet hos männen. Skillnaden försvann nästan helt efter korrigering för kroppsvikt (Kim 1995, Lucas 1995, Marchand 1999). Ernstgård et al (2004) fann ingen tydlig korrelation mellan metabolismen av klorzoxazon och kön. Könsskillnaderna har inte heller kunnat påvisas i leverprover (Hunt 1990, Shimada 1994).

De tidigare refererade studierna av m-xylen och isopropanol (båda metaboliseras via CYP2E1) toxikokinetik gav inte heller något belegg för några könsskillnader utöver dem som kan förklaras av skillnader i kroppsbyggnad. Sålunda sågs ingen signifikant skillnad i total metabolisk clearance⁵ mellan männen och kvinnorna i studien (Ernstgård et al 2003a, 2003b). Smärre skillnader kan dock ha maskerats av det ringa antalet försökspersoner och stora interindividuell skillnader i metabolismhastighet.

CYP3A4 är mycket vanligt hos människa och står för cirka 30% av det totala CYP-innehållet i levern. CYP3A4 har mycket låg substratspecificitet och är inblandad i metabolismen hos hälften av alla läkemedel. Genetisk polymorfism har inte påvisats, däremot är uttrycket beroende av kön, ålder och etnicitet. Kvinnor uttrycker 2- 3 gånger mer CYP3A4 än män på mRNA- och proteinnivå. Metabolismhastigheten av läkemedel via detta enzym skiljer sig inte lika markant men är ändå cirka 30-40% snabbare hos kvinnor (Wolbold et al 2003).

UGT är en grupp av Fas 2-enzym som katalyserar konjugering av tex fenoler, alkoholer och bilirubin med glukuronsyra. Lägre aktivitet har påvisats hos kvinnor för en rad läkemedel som huvudsakligen metaboliseras via UGT (Anderson 2005a).

Metyleringsmönstret för arsenik är starkt kopplat till uttrycket av Fas 2-enzymet arsenik S-metyltransferas (**AS3MT**, tidigare benämnt CYT19) (Meza 2005). Könsskillnader i

⁵ Clearance = den skenbara volym i kroppen som renas från kemiskt ämne per tidsenhet. Ett mått på nedbrytningskapacitet (se tex Johanson 1997).

enzymaktivitet har ej studerats. Kvinnor har dock generellt sett effektivare metylering av arsenik till den dimetylerade metaboliten, som snabbt utsöndras i urinen (Vahter, 2002). Under graviditeten ökar metyleringen ytterligare (Concha et al. 1998).

Glutation är en viktig peptid som bland annat är involverat i kroppens försvar mot oxidativ stress och andra radikaler. Män med Alzheimer har lägre glutationsproduktion än kvinnor med samma sjukdom. Glutationperoxidaser (**GPx**) utgör en familj av seleninnehållande enzymer med antioxidantfunktion som katalyserar reduktionen av väteperoxid i närvaro av glutation. Kvinnor har högre aktivitet av glutationsperoxid i plasma (Rush 2003). Aktiviteten av GPx i erythrocyter är flera gånger högre hos kvinnor före menopausen, därefter närmar sig kvinnorna männens nivå (Massafra 2002).

4.3.2 Extrahepatisk⁶ metabolism

Merparten av all biotransformation av främmande kemiska ämnen sker i levern. Biotransformation sker även i t.ex. placenta, kapillärväggar (endotel) och andningsvägar (slemhinneepitel).

Den tidigare refererade studien med inhalationsexponering för isopropanol gav inte stöd för några märkbara könsskillnader vad gäller den totala metabolismen. Dock rapporterades några anmärkningsvärda fynd. Sålunda var nivåerna av isopropanol i utandningsluften cirka fyra gånger högre hos kvinnor än hos män efter avslutad exponering. Man såg också en 100-faldig ökning av aceton⁷ i saliv hos kvinnor, men ej hos män, efter exponering för isopropanol (Ernstgård 2003b). Den toxikologiska betydelsen av dessa fynd är oklar. Fynden visar dock på att det kan finnas könsskillnader i extrahepatisk metabolism som inte upptäcks i konventionella toxikokinetiska studier, där man enbart analyserar blod.

Ett annat exempel på extrahepatisk metabolism är etanol. Biotillgängligheten⁸ för etanol är högre hos kvinnor än hos män. Detta anses bero på att kvinnor har lägre aktivitet av alkoholdehydrogenas i magslemhinnan (59% av männens aktivitet) och lägre first-pass metabolism⁹ (23% av männens) (Frezza 1990).

4.4 Förändringar med åldern

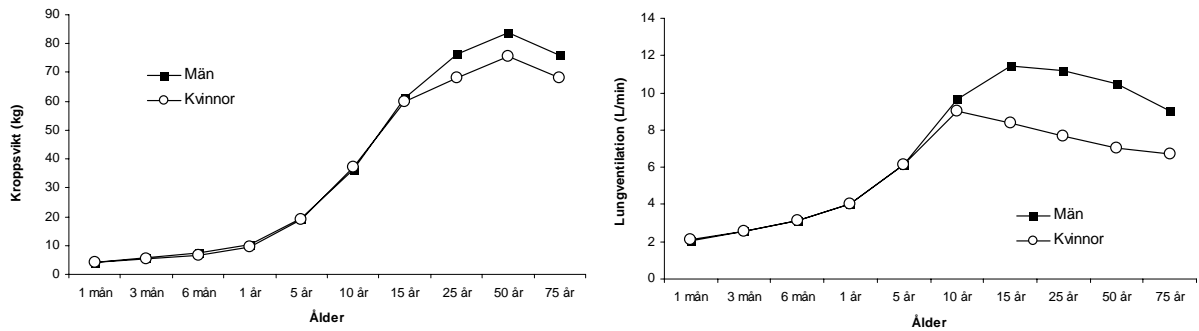
Inga uppgifter om könsskillnader i toxikokinetik under fosterstadiet har påträffats. Fram till puberteten finns heller ingen markant skillnad mellan flickor och pojkar i genomsnittlig kroppsvikt och kroppsbyggnad. I puberteten ökar kroppsvikten, och i ännu högre grad lungventilationen, snabbare hos pojkarna. Skillnaderna kvarstår livet ut (figur 4.1). Betydelsen av skillnader mellan vuxna kvinnor och män diskuteras i avsnittet kroppsbyggnad och upptag.

⁶ Extrahepatisk metabolism = metabolism som sker i andra organ än lever. Merparten av all biotransformation av främmande kemiska ämnen sker i levern.

⁷ Aceton är en metabolit till isopropanol som även bildas i den normala ämnesomsättningen.

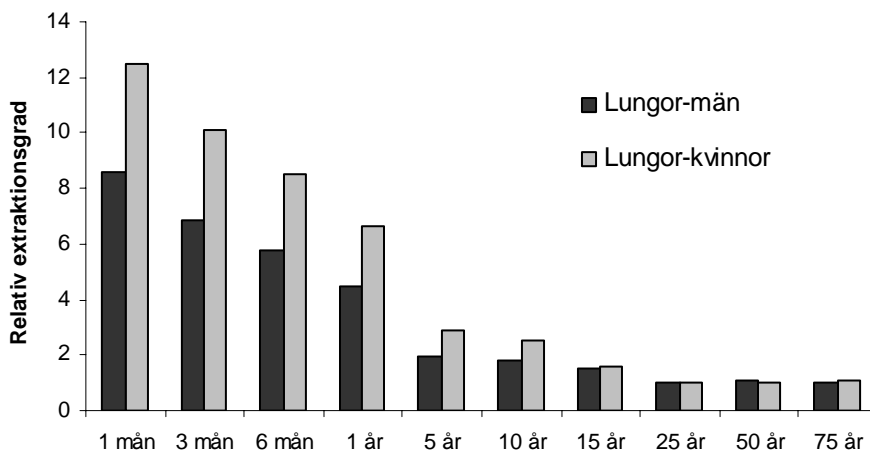
⁸ Biotillgänglighet = den andel av dosen som når den systemiska blodcirkulationen och därmed kan fördelas i kroppen.

⁹ First-pass metabolism = metabolism av ett ämne innan det når den systemiska blodcirkulationen (vid oralt upptag kan ske i mage-tarm och lever).



Figur 4.1. Genomsnittlig kroppsvikt och lungventilation hos flickor/kvinnor respektive pojkar/män. Figuren är baserad på data från Sarangapani (2003).

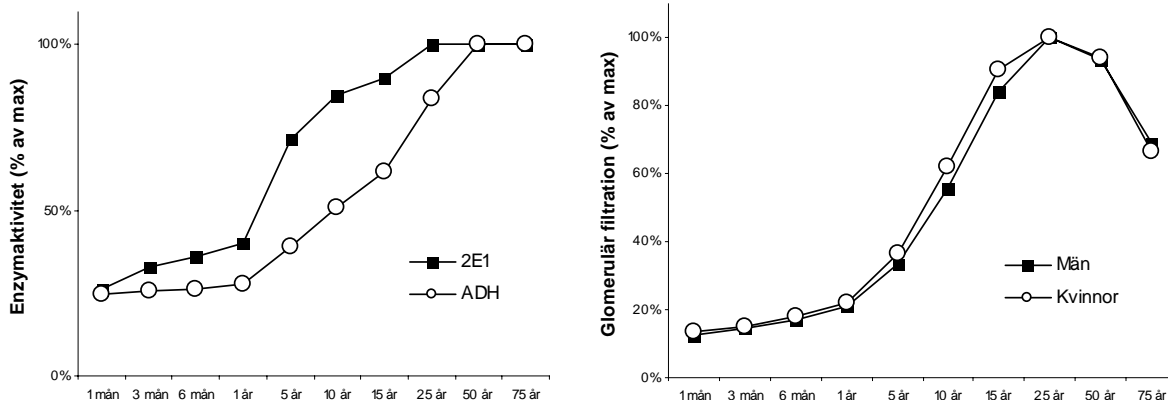
Beroende på anatomi och ventilationshastighet absorberas reaktiva gaser i olika hög grad i olika delar av andningsvägarna. Sarangapani et al (2003) har med hjälp av en toxikokinetisk modell beräknat extraktionsgraden av ozon, givet en konstant exponering. Enligt modellen är det relativa upptaget av ozon i övre luftvägarna upp till 4 gånger större hos nyfödda än hos vuxna och cirka 30% större hos pojkar än flickor i samma ålder. Skillnaderna i upptag är ännu större i lungorna, här är upptaget upp till cirka 10 gånger större hos nyfödda men cirka 50% större hos flickor (figur 4.2).



Figur 4.2. Könsskillnader i upptag av ozon i lungorna som funktion av ålder. Figuren är baserad på data från Sarangapani (2003).

Biotransformationsenzymerna är inte fullt utvecklade vid födelsen. Deras aktivitet ökar med åldern och detta sker med olika tidsförlopp för olika enzymer (figur 4.3) och i olika organ. Den glomerulära filtrationen ökar under uppväxten, för att sedan avta under ålderdomen.¹⁰

¹⁰ Glomerulär filtrationshastighet (GFR) anger hur snabbt blodplasma filtreras genom njurens glomeruli. GFR ger en indikation på hur väl njurarna fungerar och deras kapacitet att utsöndra främmande ämnen.

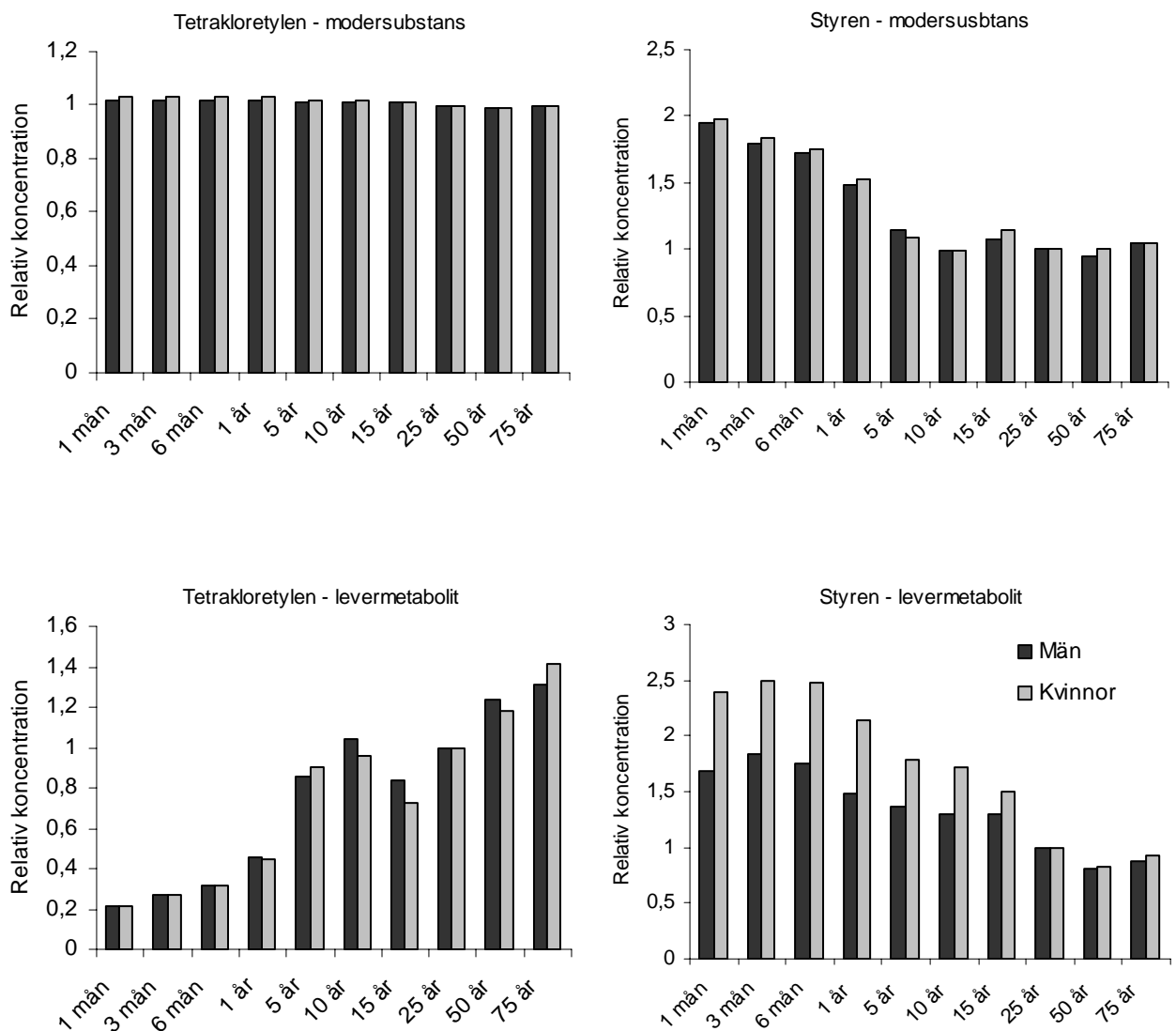


Figur 4.3. Utveckling av enzymaktivitet med åldern för två viktiga biotransformationsenzym (cytokrom P450 2E1 och alkoholdehydrogenas) och njurarnas glomerulära filtration. Figuren är baserad på data från Sarangapani (2003).

Sarangapani och medarbetare (2003) har med hjälp av en fysiologisk PBTK-modell, kombinerat med kunskap om förändringarna i fysiologi, anatomi och enzymaktivitet under uppväxten, beräknat inre dosmått vid inhalation av olika luftföroreningar (figur 4.4). Den yttre exponeringen antas vara konstant. För tetrakloretylen ses ingen skillnad i inre dos av modersubstansen, vare sig mellan könen eller med stigande ålder. Detta kan förklaras av ämnets låga löslighet i blod, vilket medför att jämvikt mellan luft och blod nås snabbt. För styren ses mer markanta skillnader. Den inre dosen av modersubstansen är ungefär dubbelt så hög hos nyfödda som hos vuxna. Skillnaden försvinner gradvis under uppväxten. Detta kan förklaras av ämnets högre löslighet i blod, vilket gör att förändringar i metabolismhastigheten ger större påverkan än i fallet med tetrakloretylen. I inget av fallen ses några skillnader mellan flickor och pojkar i samma ålder.

Bilden är annorlunda för den inre dosen av tetrakloretylen-metabolit, som stiger från omkring 20% av vuxenvärdet hos nyfödda till 140% hos äldre, i takt med att enzymkapaciteten av CYP2E1 utvecklas och utsöndringskapaciteten sjunker. Enligt modellen finns inte heller här någon påtaglig skillnad mellan könen.

Det omvända gäller för styrenmetabolismen, här sjunker den inre dosen från cirka 200% av vuxenvärdet hos nyfödda till 80% i medelåldern. Enligt modellen finns här en könsskillnad, där flickor utsätts för en cirka 30% högre inre dos än pojkar i samma ålder.



Figur 4.4 Könsskillnader i inre dos av tetrakloretylen, styren och deras metaboliter vid olika ålder. Figuren är baserad på data från Sarangapani (2003).

4.5 Graviditet

Tillväxten under graviditet medför succesivt ökad kroppsmassa, blod- och plasmavolym samt, i ännu högre grad, ökad ämnesomsättning. Detta medför bland annat ökad lungventilation, hjärtminutvolym och njurbloppflöde. Den största effekten ses på lungventilationen som ökar med omkring 75% (tabell 4.2). Andra förändringar som kan påverka upptag och omsättning är ökat pH i magen, minskad mängd plasmaproteiner. Graden av extrahepatisk metabolism (placenta, foster) ökar under graviditeten. Hudens genomblödning ökar, liksom dess hydreringsgrad, vilket innebär en ökad potential för hudupptag (Silvaggio 1994).

Tabell 4.2. Lungventilation under graviditet. Från Silvaggio 1994.

	Män	Kvinnor	Gravida
Lungventilation (L/min)	7,5	6,0	10,5
Relativ ventilation	1,25	1	1,75

Högre pH i magen och minskad tarm-motilitet under graviditeten kan teoretiskt ge förändrat upptag av kemiska ämnen. Begränsade försök med läkemedel har dock inte kunnat påvisa några sådana effekter (Anderson 2005b).

Foster och placenta kräver betydande mängder näringsämnen, varför den gravida kvinnans upptag av fr.a. essentiella mineraler uppregleras under graviditeten. Ökat upptag av järn medför även ökat upptag av andra metaller, framför allt kadmium, som binder till järntransportören (Åkesson et al, 2002, se vidare kapitel 7).

Under graviditeten ses ökad plasmavolym, minskad mängd plasmaproteiner och minskad proteinbindning. Detta medför ökad distributionsvolym (d.v.s. minskad maximal läkemedelsnivå vid en given dos), minskad clearance och/eller längre biologisk halveringstid för en del läkemedel (Anderson 2005b). Å andra sidan ökar njurbloedflödet och bildningen av primärurin, vilket innebär att läkemedel som utsöndras via njurarna (t.ex. litium, digoxin och en rad antibiotika) elimineras 20-65% snabbare.

Även metaboliseringshastigheten kan förändras under graviditeten. Begränsade studier antyder att aktiviteten av bland annat CYP3A4, 2D6 och 2C9 samt UGT1A4 och UGT2B7 ökar medan CYP1A2 och 2C19 minskar (Anderson 2005b). Flera olika metyleringsreaktioner ökar under graviditeten (Concha et al, 1998). Enligt en sammanställning av Dorne et al (2001) sjunker metabolisk clearance av koffein 1,7 – 3 gånger mot slutet av graviditeten.

Sammantaget kan dessa förändringar i anatomi, fysiologi, plasmaproteiner och enzymuttryck medföra påtagligt förändrad toxikokinetik. Förändringar i clearance i storleksordningen upp till en faktor 5 har påvisats för en del läkemedel, men vanligen ligger förändringarna inom en faktor 2 (Anderson 2005b). Betydelsen av dessa förändringar för miljöföroreningar är inte undersökt.

4.6 Menscykel, klimakterium, hormonbehandling

Aktiviteten av CYP1A2 minskar efter intag av p-piller, under graviditeten och under den follikulära fasen av menscykeln (Grosso 2005).

Etinylestradiol är det vanligaste använda östrogetet i p-piller, ofta kombinerat med progestiner. Etinylestradiol metaboliseras huvudsakligen via hydroxylering via CYP3A4. I försök med humana levermikrosomer inhiberade etinylestradiol kraftigt CYP2C9 och 2C19, men inte 3A4. Progestinerna gestodene och 3-ketodesogestrel inhiberade CYP3A4 och 2C19, men inte 2C9 (Laine 2003). En mindre uttalad inhibering av CYP3A4 sågs i en klinisk studie (Palovaara 2000).

Behandling av klimakteriebesvär hos kvinnor sker vanligen med estradiol och progestiner, dock i betydligt lägre doser än i p-piller. Hormonbehandling kan påverka enzymaktivitet i kroppen, t.ex. halveras aktiviteten av CYP2B6 (Palovaara 2003a). I samband med klimakteriet sker en minskning av bentätheten genom minskad benuppbbyggnad relativt bennedbrytning. Detta leder till frisättning av ämnen som lagrats in i skelettet, t.ex. bly, vilket

leder till ökad inre exponering (se vidare under metallavsnittet). Senare tids forskning har även visat att lång tids exponering för vissa hormonstörande ämen, t.ex. kadmium, kan leda till minskad bentäthet. Detta är speciellt oroande eftersom osteoporos, en sjukdom som karakteriseras av nedsatt bentäthet, förändrad mikroarkitektur och ökad risk för frakturer, har ökat flerfaldigt under de senaste 50 åren. Sjukdomen är betydligt vanligare i Sverige än i flertalet andra länder och vanligare bland kvinnor än män (se vidare kapitel 7).

4.7 Slutsatser

Män har ett ofta, på grund av sin större kroppsmassa, ett högre intag av främmande kemiska ämnen kopplat till en större kroppsmassa. Detta gör att skillnaderna mellan könen i exponering per kilo kroppsvikt är små, givet samma yttre exponering.

Det finns inget stöd för några markanta könsskillnader i transport, distribution eller cellulärt upptag av lösningsmedel och andra ”enkla” föreningar. Nivåerna av vissa transportproteiner skiljer sig dock mellan könen vilket kan vara av stor betydelse för vissa läkemedel och metaller. Relevansen för miljöföroreningar är okänd.

Det finns inga kända könsskillnader som beror på genetisk polymorfism av relevanta biotransformationsenzymer. Män har en högre genomsnittlig ”avgiftningsskapacitet”, beroende på den större kroppsmassan. Detta medför en liten eller försumbar skillnad mellan könen i inre exponering (måldos), givet samma yttre exponering. Både djurstudier och en del humanstudier visar dock på mer eller mindre uttalade skillnader i uttryck av flera biotransformationsenzymer.

Fysiologin ändras under graviditeten (genomblödning, lungventilation, enzymaktivitet etc). Detta har visat sig ge påtagliga förändringar i toxikokinetiken för en del läkemedel. Betydelsen för miljöföroreningar är dåligt undersökt.

Även om det saknas mycket kunskap tycks de skillnader mellan könen som påvisats vara små i jämförelse med variationen mellan individer. Viktiga undantag kan dock föreligga. Det kan t.ex. finnas könsrelaterade varianter i enstaka metabolismsteg och/eller i extrahepatisk metabolism som kan vara mycket betydelsefulla ur toxikologisk synpunkt, även om de medför obetydliga skillnader i total metabolism. Det finns ett stort behov av systematiska forskningsansatser för att klargöra den kvantitativa betydelsen av könsskillnader i biotransformationsförmåga.

Toxikokinetisk modellering av några få ämnen indikerar små eller försumbara könsrelaterade skillnader i inre dos. Däremot ses betydande åldersrelaterade förändringar fram till puberteten. Det är angeläget att modellera fler miljöföroreningar med detta tillvägagångssätt

4.8 Referenser

Anderson GD. 2005a. Pregnancy-induced changes in pharmacokinetics: a mechanistic-based approach. *Clin Pharmacokinet* 44:989-1008.

Anderson GD. 2005b. Sex and racial differences in pharmacological response: where is the evidence? *Pharmacogenetics, pharmacokinetics, and pharmacodynamics. J Womens Health (Larchmt)* 14:19-29.

Chen ML, Lee SC, Ng MJ, Schuirmann DJ, Lesko LJ, Williams RL. 2000. Pharmacokinetic analysis of bioequivalence trials: implications for sex-related issues in clinical pharmacology and biopharmaceutics. *Clin Pharmacol Ther* 68:510-21.

- Concha G, Vogler G, Nermell B, Vahter M. 1998. Low-level arsenic excretion in breast milk of native Andean women exposed to high levels of arsenic in the drinking water. *Int Arch Occup Environ Health* 71:42-6.
- DeLongchamp RR, Velasco C, Dial S, Harris AJ. 2005. Genome-wide estimation of gender differences in the gene expression of human livers: statistical design and analysis. *BMC Bioinformatics* 6 Suppl 2:S13.
- Donovan MD. 2005. Sex and racial differences in pharmacological response: effect of route of administration and drug delivery system on pharmacokinetics. *J Womens Health (Larchmt)* 14:30-7.
- Dorne JL, Walton K, Renwick AG. 2001. Uncertainty factors for chemical risk assessment. human variability in the pharmacokinetics of CYP1A2 probe substrates. *Food Chem Toxicol* 39:681-96.
- Ernstgård L, Sjögren B, Warholm M, Johanson G. 2003. Sex differences in the toxicokinetics of inhaled solvent vapors in humans 2. 2-propanol. *Toxicol Appl Pharmacol* 193:158-67.
- Ernstgård L, Sjögren B, Warholm M, Johanson G. 2003. Sex differences in the toxicokinetics of inhaled solvent vapors in humans 1. m-Xylene. *Toxicol Appl Pharmacol* 193:147-57.
- Ernstgård L, Warholm M, Johanson G. 2004. Robustness of chlorzoxazone as an in vivo measure of cytochrome P450 2E1 activity. *Br J Clin Pharmacol* 58:190-200.
- Frezza M, di Padova C, Pozzato G, Terpin M, Baraona E, Lieber CS. 1990. High blood alcohol levels in women. The role of decreased gastric alcohol dehydrogenase activity and first-pass metabolism. *N Engl J Med* 322:95-9.
- Gleiter CH, Gundert-Remy U. 1996. Gender differences in pharmacokinetics. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 21:123-8.
- Gochfeld M. 2006. Framework for gender differences in human and animal toxicology. *Environ Res*.
- Grosso LM, Bracken MB. 2005. Caffeine metabolism, genetics, and perinatal outcomes: a review of exposure assessment considerations during pregnancy. *Ann Epidemiol* 15:460-6.
- Hunt CM, Strater S, Stave GM. 1990. Effect of normal aging on the activity of human hepatic cytochrome P450IIE1. *Biochem Pharmacol* 40:1666-9.
- Johanson G. Toxicokinetics: Modelling disposition. In: *Comprehensive Toxicology*, vol 1 (Sipes IG MC, Gandolfi AJ, ed). New York:Elsevier, 1997;167-188.
- Kim RB, O'Shea D. 1995. Interindividual variability of chlorzoxazone 6-hydroxylation in men and women and its relationship to CYP2E1 genetic polymorphisms. *Clin Pharmacol Ther* 57:645-55.
- Koop DR. 1992. Oxidative and reductive metabolism by cytochrome P450 2E1. *Faseb J* 6:724-30.

- Laine K, Yasar U, Widen J, Tybring G. 2003. A screening study on the liability of eight different female sex steroids to inhibit CYP2C9, 2C19 and 3A4 activities in human liver microsomes. *Pharmacol Toxicol* 93:77-81.
- Lucas D, Menez C, Girre C, Berthou F, Bodenez P, Joannet I et al. 1995. Cytochrome P450 2E1 genotype and chlorzoxazone metabolism in healthy and alcoholic Caucasian subjects. *Pharmacogenetics* 5:298-304.
- Löf A, Johanson G. 1998. Toxicokinetics of organic solvents: a review of modifying factors. *Crit Rev Toxicol* 28:571-650.
- Ma J, Graves J, Bradbury JA, Zhao Y, Swope DL, King L et al. 2004. Regulation of mouse renal CYP2J5 expression by sex hormones. *Mol Pharmacol* 65:730-43.
- Marchand LL, Wilkinson GR, Wilkens LR. 1999. Genetic and dietary predictors of CYP2E1 activity: a phenotyping study in Hawaii Japanese using chlorzoxazone. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 8:495-500.
- Massafra C, Gioia D, De Felice C, Muscettola M, Longini M, Buonocore G. 2002. Gender-related differences in erythrocyte glutathione peroxidase activity in healthy subjects. *Clin Endocrinol (Oxf)* 57:663-7.
- Meza R, Luebeck EG, Moolgavkar SH. 2005. Gestational mutations and carcinogenesis. *Math Biosci* 197:188-210.
- Mojaverian P, Rocci ML, Jr., Conner DP, Abrams WB, Vlasses PH. 1987. Effect of food on the absorption of enteric-coated aspirin: correlation with gastric residence time. *Clin Pharmacol Ther* 41:11-7.
- Palovaara S, Kivisto KT, Tapanainen P, Manninen P, Neuvonen PJ, Laine K. 2000. Effect of an oral contraceptive preparation containing ethinylestradiol and gestodene on CYP3A4 activity as measured by midazolam 1'-hydroxylation. *Br J Clin Pharmacol* 50:333-7.
- Palovaara S, Pelkonen O, Uusitalo J, Lundgren S, Laine K. 2003. Inhibition of cytochrome P450 2B6 activity by hormone replacement therapy and oral contraceptive as measured by bupropion hydroxylation. *Clin Pharmacol Ther* 74:326-33.
- Rasmussen BB, Brix TH, Kyvik KO, Brosten K. 2002. The interindividual differences in the 3-demethylation of caffeine alias CYP1A2 is determined by both genetic and environmental factors. *Pharmacogenetics* 12:473-8.
- Rush JW, Sandiford SD. 2003. Plasma glutathione peroxidase in healthy young adults: influence of gender and physical activity. *Clin Biochem* 36:345-51.
- Sarangapani R, Gentry PR, Covington TR, Teeguarden JG, Clewell HJ, 3rd. 2003. Evaluation of the potential impact of age- and gender-specific lung morphology and ventilation rate on the dosimetry of vapors. *Inhal Toxicol* 15:987-1016.
- Sato A, Endoh K, Kaneko T, Johanson G. 1991. A simulation study of physiological factors affecting pharmacokinetic behaviour of organic solvent vapours. *Br J Ind Med* 48:342-7.

Sato A, Nakajima T, Fujiwara Y, Murayama N. 1975. Kinetic studies on sex difference in susceptibility to chronic benzene intoxication--with special reference to body fat content. *Br J Ind Med* 32:321-8.

Shimada T, Yamazaki H, Mimura M, Inui Y, Guengerich FP. 1994. Interindividual variations in human liver cytochrome P-450 enzymes involved in the oxidation of drugs, carcinogens and toxic chemicals: studies with liver microsomes of 30 Japanese and 30 Caucasians. *J Pharmacol Exp Ther* 270:414-23.

Silvaggio T, Mattison DR. 1994. Setting occupational health standards: toxicokinetic differences among and between men and women. *J Occup Med* 36:849-54.

Vahter M. 2002. Mechanisms of arsenic transformation. *Toxicology* 181-182:211-217.

Vinge E, Lindegård P, Nilsson-Ehle P, Grubb A. 1999. Relationships among serum cystatin C, serum creatinine, lean tissue mass and glomerular filtration rate in healthy adults. *Scand J Clin Lab Invest* 59:587-592.

Wolbold R, Klein K, Burk O, Nussler AK, Neuhaus P, Eichelbaum M et al. 2003. Sex is a major determinant of CYP3A4 expression in human liver. *Hepatology* 38:978-88.

Åkesson A, Berglund M, Schutz A, Bjellerup P, Bremme K, Vahter M. 2002. Cadmium exposure in pregnancy and lactation in relation to iron status. *Am J Public Health* 92(2):284-287.

5 Toxikodynamik

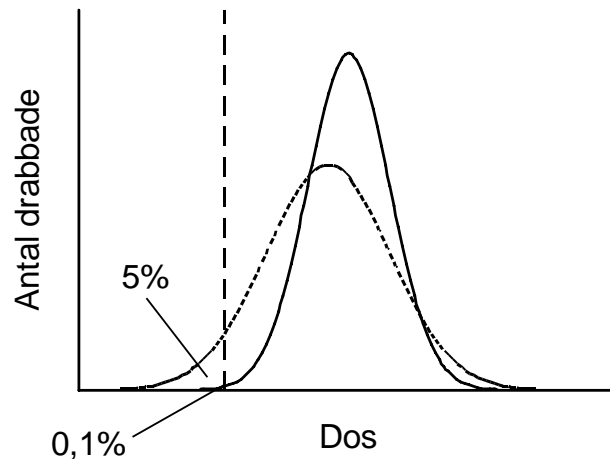
Med toxikodynamik avses sambandet mellan måldos och tidig biologisk effekt. Exempel på processer är bindning till och påverkan av cellmembraner, membranproteiner, transportproteiner, enzymer, receptormolekyler och DNA. Detta kan i sin tur leda till förändringar i den normala fysiologin i form av t.ex. cellulär dysfunktion, celledelning och apoptos.

Kvinnor är betydligt känsligare för leverskada av alkohol, gränsen anses gå vid omkring 20 gram ren etanol per dag hos kvinnor och 40 gram hos män. Skillnaden i kroppsstorlek (män har omkring 30 % mer fettfri kroppsmassa, se avsnitt 4.1) förklarar endast en mindre del av skillnaden. Eftersom färre kvinnor dricker alkohol och doserna är avsevärt lägre är ändå incidensen leverskador lägre än hos män (Mandayam et al, 2004).

Systematiska studier av könsskillnader i toxikodynamik saknas i stort sett i den vetenskapliga litteraturen (här bortses från uppenbara skillnaderna i könsspecifika organ såsom äggstockar och testiklar). Avsaknaden kan åtminstone delvis bero på att det är svårt att separera toxikodynamik från toxikokinetik, särskilt som det föreligger stor interindividuell variation i kinetik.

Ett annat problem är att toxikodynamiska analyser förutsätter att man känner till effektmekanismen. Detta kompliceras av att ett och samma ämne kan ge upphov till flera olika effekter. Det kan även vara så att en effekt, t.ex. hormonstörning, kan uppkomma via flera olika mekanismer. Ett hormonstörande ämne kan både hämma och öka såväl produktion som nedbrytning av kroppseget hormon. Det kan också binda till den (de) receptor(er) där hormonet normalt utövar sin verkan. Om det främmande ämnet binder starkt till receptorn så kan denna blockeras så att det kroppsegna hormonet inte ger någon effekt (antagonist). Ämnet kan också aktivera receptorn på samma sätt som hormonet (agonist). Detta innebär att man inte utan vidare kan jämföra nivåer av kroppsegna hormoner med tillskott av hormonlika ämnen, exempelvis fytoöstrogener, från miljön.

Det bör dock påpekas att även en mindre skillnad i känslighet kan innebära stora skillnader i hur många som drabbas vid en viss exponeringsnivå. Detta gäller främst i de fall då det endast finns en liten marginal mellan faktisk exponering och de nivåer där toxiska effekter uppkommer. I figur 5.1 nedan visas ett teoretiskt exempel där kurvan till höger illustrerar spridningen i känslighet i den grupp som riskbedömningen bygger på, t.ex. yrkesexponerade män, med något lägre känslighet och även något mindre variation mellan individerna. Kurvan till vänster illustrerar spridningen i känslighet i en annan grupp exponerade, t.ex. kvinnor i allmänbefolkningen, med något högre känslighet och något större individvariation. Vid den markerade exponeringsnivån skulle teoretiskt 0,1 % av de yrkesexponerade männen drabbas, medan så många som ca 5 % av kvinnorna drabbas.



Figur 5.1 Schematiskt samband mellan dos och antal drabbade av en toxisk effekt i två grupper (t.ex. kvinnor och män). De två kurvorna illustrerar att det trots liten skillnad i genomsnittlig känslighet och i variation i känslighet mellan grupperna kan finnas en betydande skillnad i hur stor andel som drabbas av en effekt vid en given dos. Vid den markerade dosen (streckad linje) drabbas 5% i den ena men endast 0,1% i den andra gruppen.

5.1 Narkosmedel

Det är sedan länge känt att kvinnor vaknar upp snabbare än män efter sövning med propofol. Hoymork och Raeder visade nyligen att halveringstiden är kortare hos kvinnor, men även att de har lägre plasmanivåer av propofol vid uppvaknandet (Hoymork 2005). Detta tyder på könsskillnader i både toxikokinetik och -dynamik.

Ädelgasen xenon har en narkotisk effekt som anses bero på inhibering av NMDA-glutamat-receptorer i centrala nervsystemet. En studie på äldre (över 64 år) japanska kvinnor och män antyder att kvinnorna behöver knappt 30% lägre MAC-nivåer¹¹ av xenon (fotnot här) för sövning (Goto et al 2002). Flera andra inhalationsanestetika anses utöva sin verkan via GABA-receptorer. Progesteron påverkar GABA-receptorers funktion. Progesteron produceras under graviditeten och gravida kvinnor behöver omkring 30% lägre MAC-nivåer av isofluran och enfluran för sövning (Gin 1994, Chan 1995, 1996). I andra studier av MAC-nivåer, inklusive retrospektiva meta-analyser av desfluran, sevofluran, metoxyfluran och halotan (Wadhwa et al 2003, Eger et al 2003), har man dock inte kunnat påvisa några skillnader i känslighet mellan könen.

5.2 Immunförsvar

Kvinnor i reproduktiv ålder har ett starkare immunsvaret än män. Generellt kan sägas att östrogen stimulerar medan det manliga könshormonet testosteron dämpar immunsvaret. Alkoholintag, både akut och kroniskt, aktiverar hypotalamus hos både kvinnor och män, vilket leder till ökad utsöndring av kortisol från binjurarna och dämpat immunsvaret. Alkohol dämpar även östrogenproduktionen, totalt innebär detta troligen en starkare etanolindicerad hämning av immunsvaret hos kvinnor än hos män (Kovacs and Messingham, 2002).

¹¹ MAC = Minimum Anesthetic Concentration, lägsta koncentration i utandningsluften vid tillräckligt narkosdjup.

Under graviditeten utvecklas immunförsvaret i två riktningar. Försvaret mot kroppsfrämmande celler dämpas för att förhindra avstötning av fostret, samtidigt förstärks försvaret mot infektioner (Luppi, 2003).

Vissa autoimmuna sjukdomar är ca fyra gånger vanligare hos kvinnor. Åtminstone i en del fall finns koppling till könshormoner. Höga nivåer av östrogen förefaller dämpa medan låga nivåer snarare stärker immunsvaret. Skov av multipel skleros avtar under sen graviditet (höga nivåer av östrogen och progesteron) och ökar dramatiskt efter förlossningen (Gochfeld 2006).

5.3 Andningsvägar

Lungorna utvecklas tidigare hos flickor än hos pojkar under foster- och nyföddhetsperioden och deras lungor är mer effektiva trots att de är mindre. Även risken för plötslig spädbarnsdöd är mindre hos flickor än hos pojkar. Skillnaderna kvarstår under barnaåren och försvinner först under och efter puberteten (Becklake 1999).

Bronkiell hyperreaktivitet är omkring 50% vanligare bland kvinnor än bland män i Sverige och Canada (Norrman 1998, Manfreda 2004). Skillnaden var störst bland rökare men förelåg även mellan icke-rökande kvinnor och män. Att bronkerna är känsligare hos kvinnor synes vara en effekt av att kvinnor har mindre lungor än män. Bronkiell hyperreaktivitet korrelerar starkt till astma och att astma, särskilt svår astma, är mer vanligt bland kvinnor är väl känt (Enfumosa, 2003, Becklake and Kauffmann 1999, de Marco et al. 2000). Mekanismen är oklar, men östrogen kan medverka till ökad inflammation i andningsvägarna (Haggerty et al. 2003, Mueller et al. 2003, Troisi et al. 1995). Det finns även data som talar för att kvinnor lättare får KOL (kronisk obstruktiv lungsjukdom) än män, vilket också kan vara en effekt av lungstorlek (Xu et al, 1994, Silverman et al, 2000). Man har även spekulerat över att kvinnor kan vara mer känsliga för cigarettök och andra miljöföroreningar (Leynaert et al. 1997).

Lungventilationen står även under hormonell påverkan. Ventilationsbehovet är cirka 30% högre under ägglossningen jämfört med den follikulära fasen och halten kväveoxid (en markör för luftvägsinflammation) i utandningsluften halveras. Astmaattacker hos astmatiker är allvarigare under den follikulära fasen och före klimakteriet. Astman förvärras vid hormonbehandling mot klimakteriebesvär. Under graviditet kan astma både förbättras och försämrats (Becklake 1999).

5.4 Foster

Hos kvinnor delar sig könscellerna under fosterperioden och flickor föds med sitt totala antal könsceller. Fortsatt delning och mognad inträffar dock inte förrän vid ägglossning. Mannens könsceller däremot börjar inte dela sig och mogna förrän i puberteten men fortsätter sedan hela livet ut. Eftersom celler är speciellt känsliga under delningen innebär det att den största risken för förändringar i könscellerna är under kvinnors och mäns fertila period. När det gäller kvinnors könsceller kan det även finnas en ökad risk under fosterperioden (Miljöhälsorapport, 2005).

5.5 Slutsatser

Systematiska studier av könsskillnader i toxikodynamik saknas i stort sett. En del data talar dock för att kvinnor kan vara känsligare än män för kemisk exponering. Kvinnor utvecklar leverskada vid lägre alkoholintag, erfordrar lägre doser av vissa narkosmedel, har ett kraftigare immunförsvaret, har känsligare bronker och utvecklar oftare astma än män.

Det bör även påpekas att redan en måttlig könsskillnad i toxikokinetik och/eller toxikodynamik kan innebära en avsevärd könsskillnad i risk drabbas av en toxisk effekt.

5.6 Referenser

Becklake MR, Kauffmann F. 1999. Gender differences in airway behaviour over the human life span. *Thorax* 54:1119-38.

Chan MT, Gin T. 1995. Postpartum changes in the minimum alveolar concentration of isoflurane. *Anesthesiology* 82:1360-3.

Chan MT, Mainland P, Gin T. 1996. Minimum alveolar concentration of halothane and enflurane are decreased in early pregnancy. *Anesthesiology* 85:782-6.

de Marco R, Locatelli F, Sunyer J, Burney P. 2000. Differences in incidence of reported asthma related to age in men and women. A retrospective analysis of the data of the European Respiratory Health Survey. *Am J Respir Crit Care Med* 162:68-74.

Eger EI, 2nd, Laster MJ, Gregory GA, Katoh T, Sonner JM. 2003. Women appear to have the same minimum alveolar concentration as men: a retrospective study. *Anesthesiology* 99:1059-61.

ENFUMOSA. 2003. The ENFUMOSA cross-sectional European multicentre study of the clinical phenotype of chronic severe asthma. European Network for Understanding Mechanisms of Severe Asthma. *Eur Respir J* 22:470-7.

Gin T, Chan MT. 1994. Decreased minimum alveolar concentration of isoflurane in pregnant humans. *Anesthesiology* 81:829-32.

Gochfeld M. 2006. Framework for gender differences in human and animal toxicology. *Environ Res*.

Goto T, Nakata Y, Morita S. 2002. The minimum alveolar concentration of xenon in the elderly is sex-dependent. *Anesthesiology* 97:1129-32.

Haggerty CL, Ness RB, Kelsey S, Waterer GW. 2003. The impact of estrogen and progesterone on asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 90:284-91; quiz 291-3, 347.

Hoymork SC, Raeder J. 2005. Why do women wake up faster than men from propofol anaesthesia? *Br J Anaesth* 95:627-33.

Kovacs EJ, Messingham KA. 2002. Influence of alcohol and gender on immune response. *Alcohol Res Health* 26:257-63.

Leynaert B, Bousquet J, Henry C, Liard R, Neukirch F. 1997. Is bronchial hyperresponsiveness more frequent in women than in men? A population-based study. *Am J Respir Crit Care Med* 156:1413-20.

Luppi P. 2003. How immune mechanisms are affected by pregnancy. *Vaccine* 21:3352-7.

Mandayam S, Jamal MM, Morgan TR. 2004. Epidemiology of alcoholic liver disease. *Semin Liver Dis* 24:217-32.

Manfreda J, Sears MR, Becklake MR, Chan-Yeung M, Dimich-Ward H, Siersted HC et al. 2004. Geographic and gender variability in the prevalence of bronchial responsiveness in Canada. *Chest* 125:1657-64.

- Mueller JE, Frye C, Brasche S, Heinrich J. 2003. Association of hormone replacement therapy with bronchial hyper-responsiveness. *Respir Med* 97:990-2.
- Norrman E, Plaschke P, Bjornsson E, Rosenhall L, Lundback B, Jansson C et al. 1998. Prevalence of bronchial hyper-responsiveness in the southern, central and northern parts of Sweden. *Respir Med* 92:480-7.
- Silverman EK, Weiss ST, Drazen JM, Chapman HA, Carey V, Campbell EJ et al. 2000. Gender-related differences in severe, early-onset chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 162:2152-8.
- Socialstyrelsen. Miljöhälsorapport 2005. Stockholm, 2005.
- Troisi RJ, Speizer FE, Willett WC, Trichopoulos D, Rosner B. 1995. Menopause, postmenopausal estrogen preparations, and the risk of adult-onset asthma. A prospective cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 152:1183-8.
- Wadhwa A, Durrani J, Sengupta P, Doufas AG, Sessler DI. 2003. Women have the same desflurane minimum alveolar concentration as men: a prospective study. *Anesthesiology* 99:1062-5.
- Xu X, Li B, Wang L. 1994. Gender difference in smoking effects on adult pulmonary function. *Eur Respir J* 7:477-83.

6 Hormonstörande ämnen

Under senare år har det uppmärksamats att olika kemikalier och miljöföroreningar kan påverka hormonsystem och därigenom störa en naturlig reglering av kroppscellernas utveckling och funktion. Framförallt har effekter på fortplantningen och den tidiga utvecklingen diskuterats. Hormonsystemet används för att styra cellernas utveckling och funktion och kemiska ämnen kan störa dessa styrmekanismer på flera sätt. Dels kan ämnen direkt aktivera eller hämma funktionen av specifika hormonreceptorer, och dels kan de påverka metabolismen av naturligt förekommande hormon. Dessutom finns exempel där ämnen påverkar hormoners transportprotein eller där genregleringen störs på ett sätt som påverkar hormonsystemet. I vissa fall är det moderssubstansen själv som orsakar effekten. Men ibland kan metaboliter orsaka effekten. Ett exempel på detta är en nedbrytningsprodukt av PCB som stör transporten av sköldkörtelhormon. Komplexiteten i effekter som kan uppstå samt interaktioner mellan olika hormonsystem försvårar tolkningen av effekter på hormonsystemet. Ytterligare faktorer som komplicerar bedömningen av dessa ämnen är interaktion och förhållande mellan kroppsegna och kroppsfrämmande hormonaktiva ämnen. Kroppen har också system (t.ex. bindningsproteiner) för att hantera de kroppsegna hormonerna, men dessa system behöver inte fungera även för de kroppsfrämmande hormonaktiva ämnena.

Biologiska skillnader mellan män och kvinnor regleras i mångt och mycket av hormonsystemen, och då framförallt könshormonerna. Kemikalier som stör dessa hormonsystem kan därför ge könsspecifika toxiska effekter. Bristen på kunskap inom detta område i kombination med avsaknaden av adekvata testmetoder försvårar möjligheten att riskbedöma hormonstörande kemikalier med avseende på bl a könsspecifika skillnader.

Det är oklart om den gängse bedömningen av dos-responssamband och antagande om säkra tröskelnivåer är användbara för dessa effekter, eftersom de kroppsegna hormonerna redan förekommer i nivåer som är fysiologiskt aktiva och tillskott utöver detta av kroppsfrämmande hormoner möjligen kan ge effekter redan vid mycket låga exponeringar. Eftersom bildning, nivåer och effekter av hormoner varierar mellan män och kvinnor påverkar hormonstörande ämnen män och kvinnor på olika sätt. Mer om hormonstörande ämnen finns beskrivet i Miljöhälsorapport 2001 och 2005 samt i en WHO-rapport (WHO/IPCS 2002). I det följande ges exempel på effekter på könshormonsystemet.

6.1 Störningar av könshormonsystemet

Flest studier har genomförts för att studera påverkan av kemiska ämnen på könshormonsystemet. Man har studerat östrogen och androgen aktivitet hos en del kemiska ämnen, men även andra hormonsystem kan påverkas som progestiner, sköldkörtelhormon, kortikosteroider och retinoider (vitamin A).

6.1.1 Direkta störningar av östrogen

En av de mest studerade grupperna av hormonstörande ämnen är ämnen med östrogen aktivitet som mekanistiskt och fysiologiskt verkar som de kroppsegna östrogenerna. Östrogen bildas av kolesterol från födan och utsöndras främst från äggstockarna hos kvinnor. De regleras via hormoner från hypotalamus och hypofysen. Östrogen verkar genom att binda till två olika former av östrogena kärnreceptorer i cellerna. Östrogen styr reproduktionen hos både män och kvinnor. Hos kvinnor genom att framför allt påverka äggföliklarna, äggledarna och livmoderslemlinjan. Dessutom styr östrogen bildningen av

mjölkkörtlar i bröstet. Under puberteten påverkas utvecklingen av bröst, livmoder och slida. Andra effekter är retention av salt och vatten före menstruation. Östrogen har också visat sig ha ett samband med flera av våra stora folksjukdomar som benskörhet, bröstcancer och depression. Östrogenliknande läkemedel används i stor omfattning av kvinnor som preventivmedel och för att motverka klimakterierelaterade besvär i samband med att östrogennivåerna sjunker drastiskt före menopaus. Östrogen har även viktiga funktioner hos män.

En stor grupp av kemikalier och miljöföroreningar har visats binda till östrogenreceptorerna och ge upphov till östrogenliknande effekter hos djur, som t.ex. livmodertillväxt, ökad risk för brösttumörer och nedsatt fertilitet. Exempel på ämnen med östrogen aktivitet är vissa former av DDT, PCB-metaboliter, flera klororganiska bekämpningsmedel, vissa ftalater, alkylfenoler och bisfenol A (se Tabell 6.1). Vid sidan om de organiska ämnena har man även visat att t.ex. kadmium och arsenik kan orsaka östrogenlika effekter (se vidare kapitel 7). Det bör dock påpekas att den östrogena aktiviteten varierar mycket inom de olika grupperna, t.ex. PCB eller ftalater. Senare års forskning tyder på att hanfoster kan vara speciellt känsliga för exponering för östrogena kemikalier, vilket kan leda till t.ex. minskad spermieproduktion i vuxen ålder (WHO/IPCS, 2002). Hos båda könen kan östrogena kemikalier ge ökad cancerrisk, även om cancerformerna kan vara olika (se även kapitel 7).

6.1.2 Indirekt störning av östrogen (dioxin-liknande ämnen)

Kemikalier kan även indirekt påverka könshormonreceptorer och deras funktion genom att inducera eller hämma aktiviteten av de enzymer som är inblandade i hormonmetabolismen.

En grupp av ämnen med hormonstörande effekter är dioxiner och dioxin-liknande PCB. De verkar genom att binda till en annan kärnreceptor, Ah-receptorn. Forskning visar att dioxiner främst ger upphov till antiöstrogena effekter, d.v.s. motverkar östrogens verkan. Nya studier tyder dock på att dioxiner i vissa fall även kan verka östrogen. Dioxiner ger upphov till en mängd olika effekter hos både djur och människor. Många av de känsligaste effekterna rör könsorganens funktion och reproduktionen samt minskad spermieproduktion efter fostrexponering. Dessa effekter är naturligtvis könsspecifika. I de fall båda könen är studerade har i vissa fall könsskillnader i cancerrisker hos djur och människor observerats. Vad gäller levertumörer hos råttor, vilket är en av de mest känsliga effekterna av dioxiner, har dessa visats ha ett starkt östrogenberoende och uppträder främst hos honor. Samma könsskillnad ses dock inte för andra tumörer eller hos mus och tolkningen ur hälsorisksynpunkt är därför osäker. En annan spektakulär könsskillnad är att åren efter dioxinolyckan i Seveso 1976 föddes endast flickor till de högst exponerade paren (Mocarelli et al, 2000). Förutom att pappans exponering hade störst betydelse har hittills ingen vetenskaplig förklaring till detta redovisats.

6.1.3 Störning av androgen

Androgener (testosteron) bildas från kolesterol i testiklar respektive äggstockar, samt i binjurarna. Likt östrogen verkar androgener via cellulära kärnreceptorer. Androgen styr bland annat bildandet av manliga reproduktionsorgan, tillväxt av prostata, sekundära manliga karaktärsdrag och spermieproduktionen. Testosteron är också förstadium till östrogen. Androgener är viktiga för upprätthållanden muskelmassa och missbrukas därför som dopingmedel.

Några kemiska ämnen har visats motverka androgens effekter och uppvisar därigenom liknande effekter som ämnen med östrogen aktivitet på hanfosters utveckling. Balansen

mellan östrogen och androgen är speciellt kritisk i vissa utvecklingsstadier. Kända antiandrogena ämnen är fungiciderna vinclozolin och procymidon och en nedbrytningsprodukt av DDT (p,p-DDE, dvs den vanligaste formen i miljön i Sverige).

6.2 Hälsoeffekter

De hälsoeffekter som oftast diskuterats för koppling till hormonstörande ämnen är utvecklingseffekter, påverkan på spermieproduktion och -kvalitet samt ökad cancerincidens. Några av dessa effekter är könsspecifika; hos män t.ex. testikelcancer, prostatacancer, hypospadi, kryptorkidism, och effekter på spermieproduktionen; hos kvinnor till exempel bröstcancer, livmodercancer, endometrios, förskjuten menstruationsdebut och menstruationsrubbing. Några konklusiva epidemiologiska data finns ännu inte för något samband mellan dessa effekter på människa och hormonstörande ämnen i miljön. Enstaka studier visar dock på samband. Ett exempel är en nyligen uppmärksammas amerikansk studie, som tyder på ett eventuellt samband mellan exponering för ftalater (plastmjukgörare) under fostertiden och störd könsutveckling hos pojkar (Swan et al, 2005). Liknande effekter har tidigare bara observerats i djurförsök.

De flesta studerade östrogenaktiva ämnen har i cellstudier och korttidsstudier på djur uppvisat en betydligt lägre östrogen potens än kroppseget östrogen. Vad som sker i målceller i människa, t.ex. i foster, är dock beroende av ämnenas kinetik och persistens. Betydelsen av exponering för dessa ämnen hos människa är för närvarande till stor del okänd.

Till skillnad från studier av människor finns gott om exempel på hormonstörande effekter från ekotoxikologisk forskning och kontrollerade djurförsök. I tabell 6.1. sammanfattas de hormonstörande effekterna av olika ämnen. Det bör dock påpekas att effekterna kan variera både kvalitativt och kvantitativt beroende på kön, ålder och organ.

Tabell 6.1 Kemikalier och miljökontaminanter som interagerar med könshormoner och/eller Ah-receptorn.

	Östrogen	Anti- östrogen	Anti- androgen	Ah-receptorn
DDT				
-o,p-DDT	+			
-p,p-DDE			+	
Lindan	+			
PCB				
- dioxinlika		+		+
- OH-metaboliter	+			
Dioxiner	+?	+		+
Vinclozolin			+	
Alkylfenoler	+			
Ftalater	+			
Kadmium	+			
Bisfenol A	+			

6.3 Kostråd

Foster verkar vara extra känsliga för hormonstörande ämnen, vilket leder till att exponeringen av kvinnor i barnafödande ålder blir en central målgrupp för att minska riskerna med

hormonstörande ämnen. När det gäller högpersistenta ämnen (t.ex. dioxiner, PCB) som ackumuleras i kroppen under lång tid så blir exponeringen av flickor speciellt viktig med avseende på framtida graviditet. För att minska exponeringen av hormonstörande miljökontaminanter som till exempel dioxin har därför Livsmedelsverket utfärdat kostråd som särskilt riktas till flickor och kvinnor i barnafödande ålder. Livsmedelsverket rekommenderar till exempel att vildfångad strömming och lax från Östersjön inte ska konsumeras oftare än en gång i månaden. Trots denna rekommendation exponeras 5-10 procent av kvinnorna i Sverige för mängder av dioxin, som inte bedöms som säkra för att skydda mot fosterpåverkan. Det finns dock även en problematik kring själva kostråden. Att fisk ofta pekas ut som en viktig föroreningskälla kan leda till att det totala intaget av fisk minskar vilket skulle kunna leda till ett mindre fördelaktigt näringsintag eftersom fisk innehåller många viktiga näringsämnen, ämnen som också flickor, kvinnor och foster behöver. En fråga som också diskuteras är om kostråd leder till en obefogad oro hos de kvinnor som nås av informationen. Ofta är mödravården den plats där dessa kostråd för första gången presenteras för kvinnor, vilket är för sent för att fostere exponeringen ska kunna påverkas. Kostråden till pojkar, män och äldre kvinnor vad gäller denna fisk är högst en gång i veckan, men Livsmedelsverket reviderar för tillfället kostråden för fisk.

6.4 Slutsatser

Den tillgängliga forskningsbasen visar att många kemikalier och miljöföroreningar kan ge upphov till hormonstörande effekter. Interaktioner med östrogen är vanligast, men även interaktioner med androgen har visats. Tillgängliga data tyder på att pojkfoster är den mest känsliga gruppen för dessa ämnen. I praktiken betyder det att exponeringen hos kvinnor i barnafödande ålder (och för persistenta ämnen även flickor) är den kritiska. Det bör dock påpekas att forskningsfokus har varit på dessa hormoner, effekter och grupper under den senaste 10-årsperioden och kunskapen om interaktioner med andra hormoner, andra effekter och hos flickor/kvinnor är betydligt mer begränsad. Det kan därför inte uteslutas att andra känsliga effekter av hormonstörande ämnen hos andra grupper ännu är oupptäckta.

Kroppens nivåer av hormoner, speciellt könshormon, varierar mellan könen, men även i olika faser av livet. Nivåerna kan även variera av andra orsaker, t.ex. fetma, anorexi, hormonläkemedel och doping. Fett behövs för naturlig bildning av könshormoner och anorexi hos flickor kan ge östrogenbrist medan fetma hos pojkar kan ge förhöjda halter av östrogen pga omvandling av androgen till östrogen i fettvävnad. Effekterna av hormonstörande kemikalier varierar troligen beroende på dessa nivåer av kroppsegna hormoner, men hur samspelet ser ut är idag i hög grad okänt.

Området hormonstörande ämnen har varit uppmärksammat som ett prioriterat område under de senaste 10 åren. Behovet av standardiserade testmetoder identifierades tidigt och OECD arbetar för att ta fram testmetoder för att kunna upptäcka hormonstörande egenskaper hos kemikalier. Ännu finns dock inga accepterade testmetoder vilket gör att denna typ av effekter oftast inte kan identifieras inom de befintliga teststrategierna och testkraven för kemikalier, växtskyddsmedel och biocider (se vidare Kapitel 11).

6.5 Referenser

Miljöhälso rapport 2001, Socialstyrelsen, Institutet för miljömedicin och miljömedicinska enheten vid Stockholms läns landsting, ISBN: 91-7201-495-4, Modin tryck, Stockholm januari 2001

- Miljöhälsorapport 2005, Socialstyrelsen, Institutet för miljömedicin och miljömedicinska enheten vid Stockholms läns landsting, ISBN: 91-7201-931-X, Edita Nordstedts tryckeri, Stockholm januari 2005
- Mocarelli P, Gerthoux PM, Ferrari E, Patterson DG, Kieszak SM, Brambilla P, Vincoli N, Signorini S, Tramacere P, Carreri V, Sampson EJ, Turner WE, Needham LL. 2000. Paternal concentrations of dioxin and sex ratio of offspring. *Lancet*. 355(9218):1858-1863
- Swan SH, Main KM, Liu F, Stewart SL, Kruse RL, Calafat AM, Mao CS, Redmon JB, Ternand CL, Sullivan S, Teague JL. 2005. Decrease in anogenital distance among male infants with prenatal phthalate exposure. *Environ health perspect*. 113(8):1056-1061
- WHO/IPCS. 2002. Global assessment of the state-of-the-science of endocrine disruptors. Geneva. WHO. Internetadress: whqlibdoc.who.int/hq/2002/WHO_PCS_EDC_02.2.pdf

7 Metaller

I det följande sammanfattas exempel på könsskillnader för de toxiska metallerna arsenik, bly, metylkvicksilver och kadmium. Mycket av informationen har hämtats från två sammanställningar rörande könsskillnader av exponering för och effekter av metaller: "Metals and women's health" (Vahter et al. 2002) och "Toxic metals and the menopause" (Vahter et al. 2004).

7.1 Arsenik

Oorganisk arsenik är en potent carcinogen (IARC 2004), som har haft många industriella användningar och därigenom spridits i miljön. Arsenik förekommer dessutom ibland i grundvatten. Globalt sett är flera hundra miljoner människor exponerade via dricksvattnet över WHO:s och EU:s rekommenderade gränsvärde om 10 µg/L, vilket motsvarar en betydande livstidsrisk för lung- och urinblåsecancer (ca 0,3 %) (NRC 2001). Könsskillnader i exponering för arsenik förekommer fr a inom olika industrier, t.ex. gruvor, smältverk, träimpregnering, och återvinningsanläggningar, som ofta har mest manliga arbetare, medan elektronikindustrier som använder gallium- och indium-arsenider ofta har både manliga och kvinnliga arbetare.

Ett flertal epidemiologiska studier har visat på starka samband mellan arsenikexponering och cancer i hud, lunga, urinblåsa, njure och lever (IARC 2004). Andra hälsoeffekter som ofta relateras till arsenikexponering är hyperkeratos (hudförtjockningar, fr a i händer och fotsulor), pigmenteringsförändringar, kronisk hosta, diabetes samt toxicitet i lever, hjärt-kärlsystem samt nervsystemet. Det finns endast ett fåtal studier som har fokuserat på könsskillnader vad gäller arsenikens hälsoeffekter. Sammantaget ger dock ett antal epidemiologiska studier, där könsspecifika data har redovisats men ej utvärderats, vissa indikationer på att män är mer känsliga för arsenikrelaterade hudeffekter än kvinnor (Chen et al. 2005; Guha Mazumder et al. 1998; Kadono et al. 2002; Tseng 1977; Watanabe et al. 2001). I pågående studier i Bangladesh, där ca 70% av de ca 10 miljoner brunarna innehåller arsenikhalter över WHO:s riktvärde, har vi nyligen kunnat beläggas att män har högre prevalens av hyperkeratoser och pigmenteringsförändringar än kvinnor (Rahman et al. 2006). Däremot kan hudeffekterna få större sociala konsekvenser för kvinnor än för män (Alam et al. 2002). Å andra sidan ger en granskning av publicerade rapporter rörande arsenikrelaterad cancer i njure, lunga och urinblåsa vissa indikationer på att kvinnor är mer känsliga än män (Chen et al. 2005; Guo et al. 2004; Mazumder et al. 2000; Smith et al. 1998; Steinmaus et al. 2003; Tsai et al. 1999). Det krävs dock studier som är designade att studera skillnader i känslighet mellan könen för att kunna dra säkra slutsatser.

Att det förekommer könsskillnader i känslighet för arsenik får stöd i nyligen utförda experimentella studier. Man fann mycket tydliga könsskillnader i tumörförekomst hos avkomman till möss som exponerats för arsenik i dricksvattnet (42 eller 85 mg/L) under 10 dagar av dräktigheten. Avkomman av honkön fick i vuxen ålder tumörer i lunga, livmoder, äggstockar och urinledare, medan hanarna fick tumörer i lever och binjuror (Waalkes et al. 2006; Waalkes et al. 2004) (se även kapitel 8). Undersökningar av genuttryck i lever från hanarna visade uppreglering av östrogenreceptorn (ER- α) (Liu et al. 2006). Även tidigare experimentella studier har visat att arsenik kan interagera med könshormoner, fr a östrogen (Chen et al. 2002; Sarkar et al. 2003), vilket skulle kunna förklara observerade könsskillnader.

I de riskbedömningar som publicerats under senare år (IARC 2004; NRC 2001; WHO/IPCS 2001) har eventuella skillnader i känslighet för arsenik mellan könen ej diskuterats.

Det synes även föreligga en könsskillnad i hur arseniken metaboliseras i kroppen. Oorganisk arsenik metaboliseras genom reduktion och metylering och huvudmetaboliter i urin är metylarsonsyra (MMA, ca 10-20%) och dimetylarsinsyra (DMA, ca 60-80%), förutom ca 10-30% ometaboliserad oorganisk arsenik. Intermediära former, fr a den reducerade formen av MMA (MMAIII) är mycket reaktiv och giftig och ansvarar troligen för stora delar av arsenikens toxicitet. Metyleringen av arsenik påverkas av exponeringsnivån, ålder, och nutrition, men även kön (Vahter 2002). Ofta uppvisar män högre andel MMA och lägre andel DMA i urinen än kvinnor. Dessutom ökar metyleringen till DMA under graviditeten (Concha et al. 1998).

Ett fåtal studier indikerar även vissa skillnader i hur arseniken distribueras i kroppen. Man har bl a sett en ansamling av arsenik i handjurens bitestiklar (Lindgren et al. 1982). Även om detta inte följts upp i senare undersökningar skulle det kunna vara stöd för indikationer på störd spermatogenes av arsenik i experimentella studier (Pant et al. 2001; Sarkar et al. 2003). Mer forskning krävs dock för en säker bedömning.

7.2 Bly

Kronisk blyexponering påverkar många organsystem i kroppen, speciellt utsatta är nervsystemet och blodbildningen. Bly passerar lätt över till fostret via placenta och det centrala nervsystemet är speciellt känsligt under utveckling

Män har generellt högre blodblyhalter än kvinnor (Apostoli et al. 2002; Baecklund et al. 1999). Detta kan huvudsakligen förklaras av högre exponering hos män men till viss del även av högre hematokritvärden jämfört med kvinnor. Studier av enäggs- och tvåäggstvillingar har visat att blodblyhalter hos kvinnor till stor del kan förklaras av genetiska faktorer (40%) medan blodblyhalter hos män styrs så gott som helt av omgivningsfaktorer (Bjorkman et al. 2000). Vilka genetiska faktorer som påverkar blodblyhalterna hos kvinnor är inte känt, men gener som reglerar absorption, distribution, retention eller utsöndring kan vara involverade.

Det föreligger troligen inga betydande könsskillnader i absorptionen av bly i tarmen. Dock kan könsskillnader förekomma i omsättningen av bly i kroppen. Bly ansamlas i skelettet och följer därmed den fysiologiska benomsättningen. Under perioder av ökad nedbrytning av ben, som t.ex. under amning och kring menopaus, ökar frisättningen av upplagrat skelettbly (Gulson et al. 1998; Manton et al. 2003; Symanski and Hertz-Picciotto 1995). Detta kan leda till relativt hög endogen exponering, speciellt hos kvinnor, under vissa perioder om exponeringen tidigare i livet varit hög. Ofta kan det vara fallet eftersom absorptionen i tarmen är högre hos barn än hos vuxna. Motsvarande accelererad bennedbrytning förekommer inte på samma sätt hos män. Kvinnor i fertil ålder har visats frisätta bly från ben långsammare än både kvinnor som slutat menstruera och män (Popovic et al. 2005).

Könsskillnader avseende effekter av bly är dåligt undersökta. Resultaten från en utvärdering av neuropsykologiska effekter hos ungdomar som exponerats för bly tidigt i livet, både under fosterperioden och efter födelsen, talar för ökad risk hos män (Ris et al. 2004). Effekter såsom försämrad neuropsykologisk funktion på grund av ökad endogen exponering hos äldre kvinnor är inte utvärderat.

Det yrkeshygieniska biologiska gränsvärdet för bly är lägre för kvinnor i fertil ålder (0,8 µmol/L blod) än för män och för kvinnor över 50 år (1,5 µmol/L blod) (18 § i AFS 2005:6)¹².

¹² De angivna gränserna avser krav på periodisk biologisk exponeringskontroll enligt 18 § i Arbetsmiljöverkets föreskrift om medicinska kontroller i arbetslivet (AFS 2005). En rad andra åtgärdsgränser anges i de följande paragraferna.

Detta baseras på att bly passerar över till fostret och nervsystemet under utveckling är speciellt känsligt.

7.3 Metylkviksilver

Exponeringen för metylkvicksilver beror av mängden fisk i födan. Den huvudsakliga exponeringen för metylkvicksilver sker via konsumtion av fisk som står högt i näringskedjan, t.ex. gädda, abborre och hälleflundra, eller via marina däggdjur. Metylkviksilver är neurotoxiskt och under fosterstadiet och de första levnadsåren är hjärnan speciellt känslig.

Två förgiftningskatastrofer med metylkvicksilver under 50- och 70-talet i Japan respektive Irak orsakade mycket allvarliga hjärnskador speciellt hos personer som exponerades under fostertiden. En senare studie indikerar att färre pojkar föddes som följd av katastrofen i Japan (Sakamoto et al. 2001).

Data från epidemiologiska studier på barn, liksom djurexperimentella studier, talar för större effekter på utvecklingen hos pojkar än flickor vid metylkvicksilverexponering (Gimenez-Llort et al. 2001; Grandjean et al. 1998; McKeown-Eyssen and Ruedy 1983). Mekanismerna som skulle kunna förklara en sådan skillnad är inte kända. Könrelaterade skillnader i antioxidantskyddet mellan män och kvinnor, vilket visats i djurexperimentella studier, tros ha betydelse för graden av oxidativ stress som i sin tur tros ha betydelse för uppkomsten av de neurologiska skador man sett (Bayir et al. 2004; Borrás et al. 2003; Sukocheva et al. 2005).

Skillnader i omsättning i kroppen av metylkvicksilver har också rapporterats, men data är inte konklusiva (Barregard et al. 1999; Hultman and Nielsen 2001; Thomas et al. 1987).

7.4 Kadmium

Kadmium är en toxisk metall som ansamlas fr a i njurarna. De första tecknen på en toxisk effekt är en påverkan på njurens tubulära del. Även effekter på skelettet såsom minskad bentäthet och ökad risk för frakurer har visats. Senare tids forskning tyder på att tidiga effekter på njure och ben uppstår vid de halter som förekommer i den allmänna befolkningen (Akeson et al. 2006; Akeson et al. 2005; Suwazono et al. 2006). Kadmium sprids till åkermark genom industriell bearbetning, förbränning av fossila bränseln och sopor samt via spridning av handelsgödsel och avloppsslam. Exponeringen sker via föda och tobaksrökning.

Eventuella könsskillnader i exponering beror av typ av kost och rökvanor. Sannolikt förekommer inga betydande könsskillnader i exponering.

Absorptionen av kadmium i tarmen är sannolikt starkt kopplad till järnabsorptionen (Akeson et al. 2002; Berglund et al. 1994), vilken styrs av kroppen järnbehov. På grund av generellt större järnförluster och därmed en större prevalens av järnbrist, har kvinnor oftare en ökad järnabsorption – vilken i sin tur leder till en ökad kadmiumabsorption.

Med största sannolikhet är det ökade upptaget av kadmium hos kvinnor jämfört med män orsaken till att kvinnor nästan undantagsvis har högre halter av kadmium i blod (som reflekterar pågående exponering), urin (som reflekterar kroppsbelastningen), och njurar (Vahter et al. 2002). Det är även ett större genetiskt inslag i variationen i blodkadmium hos kvinnor än hos män (Bjorkman et al. 2000). Det finns också ett samband mellan ökat antal graviditeter och ökad retention av kadmium (Akeson et al. 2002). Skillnaden i blodkadmium mellan kvinnor och män jämnas ut efter menopaus (Baecklund et al. 1999).

Historiskt sett var det nästan uteslutande kvinnor som drabbades av den allvarligaste formen av miljörelaterad kadmiumförgiftning – Itai-itai. Sjukdomen karakteriseras av multipla frakturer med mycket svåra smärtor samt njurskador. Orsaken till denna väldigt tydliga

könsskillnad är inte belagd men många graviditeter, minskad hormonproduktion i samband med och efter menopaus, dålig nutrition, bristande solljusexponering har framförts som bidragande orsaker.

Det är oklart huruvida det föreligger könsskillnader i känslighet i toxicitet av kadmium. På grund av kvinnors högre retention av kadmium jämfört med män har det legat närmare till hands att tro att kvinnor är utsatta för en ökad risk, och Nishijo och medarbetare bedömer, baserat på japanska data, att kvinnor löper ökad risk för kadmiuminducerad njurpåverkan jämfört med män (Nishijo et al. 2004). Å andra sidan har beräkningar av samband mellan låga doser och observerade njureffekter indikerat att män är känsligare än kvinnor (Jin et al. 2004; Kobayashi et al. 2006). Allvarligare effekter såsom uremi och mortalitet har huvudsakligen undersökts i Japan. En populationsbaserad studie i Kalmar län visade en signifikant ökad risk för uremi hos kvinnor men inte män som bodde inom två kilometer från en kontaminerande svensk batterifabrik (Hellstrom et al. 2001).

Avseende effekter av kadmium på ben i form av ökad risk för frakturer, finns det endast ett fåtal studier. En studie utförd i Belgien talar för ett tydligare samband (ökad risk) hos kvinnor (Staessen et al. 1999). När exponeringen i en svensk studie mättes som urinkadmium var sambandet med minskad bentäthet tydligare hos män medan när den mättes som blodkadmium var den tydligare hos kvinnor (Alfven et al. 2000; Alfven et al. 2002). Männerna var dock i betydligt högre utsträckning yrkesexponerade vilket försvårar jämförelserna.

Det är således svårt att dra definitiva slutsatser avseende könsskillnader i effekter av kadmium på ben. En djurstudie som utvärderat effekter på ben hos både hon- och hanrättor konkluderar dock att hanar är mindre känsliga (Brzoska and Moniuszko-Jakoniuk 2005).

Nyligen har man visat att kadmium kan ge upphov till tydliga östrogenlika effekter på både bröstvävnad och på livmoderslemhinna vid en låg engångsdos i råttor (Johnson et al. 2003). Kadmium orsakade ökad livmodertillväxt och ökad tillväxt av bröstkörtelvävnad. Effekten av kadmium liknade den för 17 β -östradiol och hämmades av antiöstroger. När kadmium gavs till dräktiga råttor blev avkomman av honkön tidigare könsmogna än kontrollerna. Hormoner som t.ex. östrogen kan påverka canceruppkomst hos människa genom stimulering av celltillväxt. Om kadmiumexponering kan ha betydelse för uppkomst av hormonrelaterad cancer såsom cancer i bröst och livmoder är helt outrett.

7.5 Slutsatser

Trots att könsskillnader i hälsoeffekter av metaller är ett dåligt utforskat område, visar vår genomgång av litteraturen exempel på att betydande skillnader i exponering för och toxiska effekter av metaller förekommer. För vissa metaller, t.ex. arsenik och kadmium, kan skillnaderna delvis förklaras av hormonstörande effekter, fr.a. av östrogen. Detta har hittills ej beaktats i hälsoriskbedömningen. Det finns ett stort behov av ytterligare kunskap inom detta område.

Arsenik är ett starkt cancerframkallande ämne som i djurförsök visats ge upphov till betydande skillnader i tumörform mellan hanar och honor vid exponering under fosterstadiet. Vissa epidemiologiska studier tyder på förekomst av könsskillnader även hos människa men bedömningen är osäker eftersom utförda studier sällan designats för att påvisa skillnader mellan könen. Det synes mer klart att arseniken metaboliseras olika hos män och kvinnor.

Män har generellt högre blodblyhalter än kvinnor och det finns indikationer på att könsskillnader föreligger vad gäller metabolism av bly. Könsskillnader avseende effekter av bly är dåligt undersökta, men en utvärdering av neuropsykologiska effekter hos ungdomar

som exponerats för bly tidigt i livet, både under fosterperioden och efter födelsen, talar för ökad risk hos män.

Metylkvikksilver är neurotoxiskt och hjärnan är speciellt känslig under utvecklingen. I samband med två förgiftningskatastrofer, då exponeringen för metylkviksilver var mycket hög, föddes barn som exponerats under fosterstadiet med grava hjärnskador. Det föddes också färre pojkar än flickor. Data från epidemiologiska studier vid lägre exponeringar samt experimentella djurstudier talar för att pojkar, både foster och födda, är känsligare för kviksilver än flickor. Orsaken till denna skillnad skulle kunna vara kopplad till skillnader i antioxidantskyddet mellan män och kvinnor och grad av oxidativ stress som tros ha betydelse för uppkomsten av de neurologiska effekterna.

Kvinnor har ofta högre absorption av kadmium i födan än män. Den historiskt sett allvarligaste formen av miljörelaterad kadmiumförgiftning drabbade nästan uteslutande kvinnor. Vissa studier talar för att kvinnor är känsligare än män även vid låg exponering, både avseende njur- och benefekter. Data är dock ej helt konklusiva.

7.6 Referenser

- AFS 2005. Medicinska kontroller i arbetslivet. Arbetsmiljöverkets författningssamling AFS 2005:6.
- Akesson A, Berglund M, Schutz A, Bjellerup P, Bremme K, Vahter M. 2002. Cadmium exposure in pregnancy and lactation in relation to iron status. *Am J Public Health* 92(2):284-287.
- Akesson A, Bjellerup P, Lundh T, Lidfeldt J, Nerbrand C, Samsioe G, et al. 2006. Cadmium-induced bone effects in environmentally exposed women. *Environ Health Perspect* 114(6):830-34.
- Akesson A, Lundh T, Vahter M, Bjellerup P, Lidfeldt J, Nerbrand C, et al. 2005. Tubular and glomerular kidney effects in Swedish women with low environmental cadmium exposure. *Environ Health Perspect* 113(11):1627-1631.
- Alam MG, Allinson G, Stagnitti F, Tanaka A, Westbrooke M. 2002. Arsenic contamination in Bangladesh groundwater: a major environmental and social disaster. *Int J Environ Health Res* 12(3):235-253.
- Alfven T, Elinder CG, Carlsson MD, Grubb A, Hellstrom L, Persson B, et al. 2000. Low-level cadmium exposure and osteoporosis. *J Bone Miner Res* 15(8):1579-1586.
- Alfven T, Jarup L, Elinder CG. 2002. Cadmium and lead in blood in relation to low bone mineral density and tubular proteinuria. *Environ Health Perspect* 110(7):699-702.
- Apostoli P, Baj A, Bavazzano P, Ganzi A, Neri G, Ronchi A, et al. 2002. Blood lead reference values: the results of an Italian polycentric study. *Sci Total Environ* 287(1-2):1-11.
- Baecklund M, Pedersen NL, Bjorkman L, Vahter M. 1999. Variation in blood concentrations of cadmium and lead in the elderly. *Environ Res* 80(3):222-230.
- Barregard L, Svalander C, Schutz A, Westberg G, Sallsten G, Blohme I, et al. 1999. Cadmium, mercury, and lead in kidney cortex of the general Swedish population: a study of biopsies from living kidney donors. *Environ Health Perspect* 107(11):867-871.
- Bayir H, Marion DW, Puccio AM, Wisniewski SR, Janesko KL, Clark RS, et al. 2004. Marked gender effect on lipid peroxidation after severe traumatic brain injury in adult patients. *J Neurotrauma* 21(1):1-8.
- Berglund M, Akesson A, Nermell B, Vahter M. 1994. Intestinal absorption of dietary cadmium in women depends on body iron stores and fiber intake. *Environ Health Perspect* 102(12):1058-1066.

- Bjorkman L, Vahter M, Pedersen NL. 2000. Both the environment and genes are important for concentrations of cadmium and lead in blood. *Environ Health Perspect* 108(8):719-722.
- Borras C, Sastre J, Garcia-Sala D, Lloret A, Pallardo FV, Vina J. 2003. Mitochondria from females exhibit higher antioxidant gene expression and lower oxidative damage than males. *Free Radic Biol Med* 34(5):546-552.
- Brzoska MM, Moniuszko-Jakoniuk J. 2005. Bone metabolism of male rats chronically exposed to cadmium. *Toxicol Appl Pharmacol* 207(3):195-211.
- Chen CJ, Hsu LI, Wang CH, Shih WL, Hsu YH, Tseng MP, et al. 2005. Biomarkers of exposure, effect, and susceptibility of arsenic-induced health hazards in Taiwan. *Toxicol Appl Pharmacol* 206(2):198-206.
- Chen GC, Guan LS, Hu WL, Wang ZY. 2002. Functional repression of estrogen receptor by arsenic trioxide in human breast cancer cells. *Anticancer Res* 22(2A):633-638.
- Concha G, Vogler G, Nermell B, Vahter M. 1998. Low-level arsenic excretion in breast milk of native Andean women exposed to high levels of arsenic in the drinking water. *Int Arch Occup Environ Health* 71(1):42-46.
- Gimenez-Llort L, Ahlbom E, Dare E, Vahter M, Ogren S, Ceccatelli S. 2001. Prenatal exposure to methylmercury changes dopamine-modulated motor activity during early ontogeny: age and gender-dependent effects. *Environ Health Perspect* 9(3):61-70.
- Grandjean P, Weihe P, White RF, Debes F. 1998. Cognitive performance of children prenatally exposed to "safe" levels of methylmercury. *Environ Res* 77(2):165-172.
- Guha Mazumder DN, Haque R, Ghosh N, De BK, Santra A, Chakraborty D, et al. 1998. Arsenic levels in drinking water and the prevalence of skin lesions in West Bengal, India. *Int J Epidemiol* 27(5):871-877.
- Gulson BL, Mahaffey KR, Jameson CW, Mizon KJ, Korsch MJ, Cameron MA, et al. 1998. Mobilization of lead from the skeleton during the postnatal period is larger than during pregnancy. *J Lab Clin Med* 131(4):324-329.
- Guo HR, Wang NS, Hu H, Monson RR. 2004. Cell type specificity of lung cancer associated with arsenic ingestion. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 13(4):638-643.
- Hellstrom L, Elinder CG, Dahlberg B, Lundberg M, Jarup L, Persson B, et al. 2001. Cadmium exposure and end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 38(5):1001-1008.
- Hultman P, Nielsen JB. 2001. The effect of dose, gender, and non-H-2 genes in murine mercury-induced autoimmunity. *J Autoimmun* 17(1):27-37.
- IARC. 2004. Volume 84. Some drinking-water disinfectants and Contaminants, including arsenic. Lyon:International Agency for Research on Cancer.
- Jin T, Wu X, Tang Y, Nordberg M, Bernard A, Ye T, et al. 2004. Environmental epidemiological study and estimation of benchmark dose for renal dysfunction in a cadmium-polluted area in China. *Biometals* 17(5):525-530.
- Johnson MD, Kenney N, Stoica A, Hilakivi-Clarke L, Singh B, Chepko G, et al. 2003. Cadmium mimics the in vivo effects of estrogen in the uterus and mammary gland. *Nat Med* 9(8):1081-1084.
- Kadono T, Inaoka T, Murayama N, Ushijima K, Nagano M, Nakamura S, et al. 2002. Skin manifestations of arsenicosis in two villages in Bangladesh. *Int J Dermatol* 41(12):841-846.
- Kobayashi E, Suwazono Y, Uetani M, Inaba T, Oishi M, Kido T, et al. 2006. Estimation of benchmark dose as the threshold levels of urinary cadmium, based on excretion of total protein, beta(2)-microglobulin, and N-acetyl-beta-d-glucosaminidase in cadmium nonpolluted regions in Japan. *Environ Res*.

- Lindgren A, Vahter M, Dencker L. 1982. Autoradiographic studies on the distribution of arsenic in mice and hamsters administered ⁷⁴As-arsenite or -arsenate. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)* 51(3):253-265.
- Liu J, Xie Y, Ducharme DM, Shen J, Diwan BA, Merrick BA, et al. 2006. Global gene expression associated with hepatocarcinogenesis in adult male mice induced by in utero arsenic exposure. *Environ Health Perspect* 114(3):404-411.
- Manton WI, Angle CR, Stanek KL, Kuntzleman D, Reese YR, Kuehnemann TJ. 2003. Release of lead from bone in pregnancy and lactation. *Environ Res* 92(2):139-151.
- Mazumder DN, Haque R, Ghosh N, De BK, Santra A, Chakraborti D, et al. 2000. Arsenic in drinking water and the prevalence of respiratory effects in West Bengal, India. *Int J Epidemiol* 29(6):1047-1052.
- McKeown-Eyssen GE, Ruedy J. 1983. Methyl mercury exposure in northern Quebec. I. Neurologic findings in adults. *Am J Epidemiol* 118(4):461-469.
- Nishijo M, Satarug S, Honda R, Tsuritani I, Aoshima K. 2004. The gender differences in health effects of environmental cadmium exposure and potential mechanisms. *Mol Cell Biochem* 255(1-2):87-92.
- Pant N, Kumar R, Murthy RC, Srivastava SP. 2001. Male reproductive effect of arsenic in mice. *Biometals* 14(2):113-117.
- Popovic M, McNeill FE, Chettle DR, Webber CE, Lee CV, Kaye WE. 2005. Impact of occupational exposure on lead levels in women. *Environ Health Perspect* 113(4):478-484.
- Rahman M, Vahter M, Sohel N, Yunus M, Streatfield PK, Ekström EC, et al. 2006. Arsenic exposure and age and gender-specific risk for skin lesions: a population based case-referent study in Bangladesh. *Environ Health Perspect*, in press.
- Ris MD, Dietrich KN, Succop PA, Berger OG, Bornschein RL. 2004. Early exposure to lead and neuropsychological outcome in adolescence. *J Int Neuropsychol Soc* 10(2):261-270.
- Sakamoto M, Nakano A, Akagi H. 2001. Declining Minamata male birth ratio associated with increased male fetal death due to heavy methylmercury pollution. *Environ Res* 87(2):92-98.
- Sarkar M, Chaudhuri GR, Chattopadhyay A, Biswas NM. 2003. Effect of sodium arsenite on spermatogenesis, plasma gonadotrophins and testosterone in rats. *Asian J Androl* 5(1):27-31.
- Smith AH, Goycolea M, Haque R, Biggs ML. 1998. Marked increase in bladder and lung cancer mortality in a region of Northern Chile due to arsenic in drinking water. *Am J Epidemiol* 147(7):660-669.
- Staessen JA, Roels HA, Emelianov D, Kuznetsova T, Thijs L, Vangronsveld J, et al. 1999. Environmental exposure to cadmium, forearm bone density, and risk of fractures: prospective population study. Public Health and Environmental Exposure to Cadmium (PheeCad) Study Group. *Lancet* 353(9159):1140-1144.
- Steinmaus C, Yuan Y, Bates MN, Smith AH. 2003. Case-control study of bladder cancer and drinking water arsenic in the western United States. *Am J Epidemiol* 158(12):1193-1201.
- Sukocheva OA, Yang Y, Gierthy JF, Seegal RF. 2005. Methyl mercury influences growth-related signaling in MCF-7 breast cancer cells. *Environ Toxicol* 20(1):32-44.
- Suwazono Y, Sand S, Vahter M, Falk Filipsson A, Skerfving S, Akesson A. 2006. Benchmark dose of cadmium in relation to renal effects, (In press). *Environ Health Perspect*.
- Symanski E, Hertz-Picciotto I. 1995. Blood lead levels in relation to menopause, smoking, and pregnancy history. *Am J Epidemiol* 141(11):1047-1058.

- Thomas DJ, Fisher HL, Sumler MR, Mushak P, Hall LL. 1987. Sexual differences in the excretion of organic and inorganic mercury by methyl mercury-treated rats. *Environ Res* 43(1):203-216.
- Tsai SM, Wang TN, Ko YC. 1999. Mortality for certain diseases in areas with high levels of arsenic in drinking water. *Arch Environ Health* 54(3):186-193.
- Tseng WP. 1977. Effects and dose--response relationships of skin cancer and blackfoot disease with arsenic. *Environ Health Perspect* 19:109-119.
- Waalkes MP, Liu J, Ward JM, Powell DA, Diwan BA. 2006. Urogenital carcinogenesis in female CD1 mice induced by in utero arsenic exposure is exacerbated by postnatal diethylstilbestrol treatment. *Cancer Res* 66(3):1337-1345.
- Waalkes MP, Ward JM, Diwan BA. 2004. Induction of tumors of the liver, lung, ovary and adrenal in adult mice after brief maternal gestational exposure to inorganic arsenic: promotional effects of postnatal phorbol ester exposure on hepatic and pulmonary, but not dermal cancers. *Carcinogenesis* 25(1):133-141.
- Vahter M. 2002. Mechanisms of arsenic biotransformation. *Toxicology* 181-182:211-217.
- Vahter M, Berglund M, Akesson A. 2004. Toxic metals and the menopause. *J Br Menopause Soc* 10(2):60-64.
- Vahter M, Berglund M, Akesson A, Liden C. 2002. Metals and women's health. *Environ Res* 88(3):145-155.
- Watanabe C, Inaoka T, Kadono T, Nagano M, Nakamura S, Ushijima K, et al. 2001. Males in rural Bangladeshi communities are more susceptible to chronic arsenic poisoning than females: analyses based on urinary arsenic. *Environ Health Perspect* 109(12):1265-1270.
- WHO/IPCS. 2001. Environmental Health Criteria 224, Arsenic and Arsenic Compounds (second edition). Geneva:World Health Organization

8 Luftföroreningar

De hälsoeffekter som förknippats med exponering för luftföroreningar sträcker sig från störningar av dagliga aktiviteter, främst pga luftvägsbesvär, försämringar av lungfunktionen och ökad medicinerings hos astmatiker, över förhöjt antal sjukhusinläggningar för sjukdomar i hjärta, kärl och luftvägar, till förhöjd risk för död i hjärt-kärlsjukdom och lungcancer. Påverkan kan vara både akut och långsiktig samt härröra från källor både i inomhusmiljön och i utomhusmiljön. De studier som betraktar de långsiktiga effekterna innefattar även nettoeffekten av de kortsiktiga effekterna och anses mest relevanta ur folkhälsoperspektiv. Väsentlig information om möjliga mekanismer och känsliga grupper fås dock främst från korttidsstudier av allmänna befolkningen och av utvalda paneler samt från experimentella studier.

8.1 Möjliga orsaker till könsskillnader

Könsskillnader i den observerade relationen mellan en viss luftkvalitet och en viss hälsopåverkan kan uppkomma av olika anledningar, t.ex. genom skillnader i personlig exponering eller upptag mellan män och kvinnor, genom skillnader i känslighet eller genom skillnader i grundrisk mellan könen.

Skillnader i hälsoeffekter som beror på skillnader i *personlig exponering* (se vidare kapitel 3) skulle upptäckas i första hand i befolkningsstudier. I många länder finns mycket stora skillnader mellan könen vad gäller total personlig exponering för luftföroreningar, då de högsta halterna återfinns inomhus vid matlagning på fastbränsle drivna eldstäder utan rökång. I Sverige kan skillnader i personlig exponering uppkomma genom att kvinnor och män har olika livsmönster som leder till olika fördelning av uppehållstid i miljöer med olika haltnivåer. Nivåerna av luftföroreningar som sprids i den yttre miljön är som regel högre utomhus än inomhus, t.ex. högre i trafikmiljöer än i bostadsmiljöer och högre i tätbebyggda områden än i mer glest bebyggda. För Sverige bedöms dock skillnaderna i mäns och kvinnors personliga exponering som små.

Effekter av skillnader i *upptag* (se vidare kapitel 4) skulle kunna iaktas i såväl befolkningsstudier som experimentella studier. Sådana skillnader kan dels härröra från konstitutionella skillnader mellan könen, dels i skillnader i fysiskt arbete som leder till skillnader i andningsbehov.

Effekter av skillnader mellan könen i *känslighet* (se vidare kapitel 5) skulle påverka resultaten av såväl befolkningsstudier som experimentella studier.

Effekter som beror på skillnader i *bakgrundsrisk* mellan könen ter sig olika i befolkningsstudier beroende på hur relationen mellan exponeringen och risken uttrycks. Om exponeringen och den relativa riskökningen är lika mellan könen, men bakgrundsrisk (d.v.s. för en oexponerad) är olika, kommer de absoluta riskökningarna att vara olika för könen. Det kön som har den största bakgrundsrisk kommer också att ha den största absoluta riskökningen och även det största antalet förebyggbara fall. Detta trots att den iakttagna relativa riskökningen kommer att observeras som lika (i en korrekt utförd studie). Om i stället de absoluta riskökningarna befinner sig vara likartade mellan könen men bakgrundsriskerna olika, blir de relativa riskökningarna olika vid lika exponering. Det kön som har den största bakgrundsrisk måste ha en lägre relativ risk än det andra könet för att en sådan situation skall uppkomma.

8.2 Iakttagna skillnader mellan kvinnor och män

8.2.1 Korttidsstudier av dödlighet

Det finns ett stort antal moderna studier av tillfälligt förhöjda halter av luftföroreningar som visar samband med dödlighet som kan iaktas inom några dygn. Uppdelning på kön saknas dock som regel. I de enstaka fall där sådan uppdelning gjorts visar den olika mönster för olika dödsorsaker. För dödlighet associerad med variationer i nivån PM10 (luftburna partiklar med diameter <math><10 \mu\text{m}</math>) sågs inga generella skillnader mellan könen i en nyligen rapporterad studie av 20 städer i Nordamerika (Zeka et al 2006). För diagnoserna stroke och hjärtinfarkt var dock effekten av luftföroreningar på dödligheten större bland kvinnor än bland män. Stroke visade den största skillnaden, där var luftföroreningseffekten 0,59% ökning av antalet fall per $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ PM10 bland kvinnorna, men endast 0,11% bland männen. Trots studiens storlek (1,9 miljoner dödsfall) var inte dessa skillnader mellan män och kvinnor statistiskt säkerställda. Ett intressant fynd var att vad gäller effekter av luftföroreningar på risken att dö i hjärtsjukdom, så hade kvinnor och män över 60 års ålder ungefär samma relativa riskökning, medan yngre kvinnor tenderade att ha en lägre riskökning än yngre män. Detta kan tolkas som att hormonell status kan modifiera hur luftföroreningar påverkar risken för hjärtsjukdom. Ett fynd som också pekar i denna riktning är att luftföroreningars påverkan på halspulsåderns kärlvägg (CIMT, Carotid Intima Media Thickness), ett mått på graden av atheroskleros, i en studie var som starkast för kvinnor över 60 (Künzli et al 2005).

8.2.2 Korttidsstudier av sjukhusinläggningar

Som regel rapporteras inte heller i korttidsstudier av sjukhusinläggning eventuella skillnader mellan könen. Det gäller både studier från Nordamerika och Europa. I en nyligen rapporterad Nordamerikansk studie (Wellenius et al 2006) av relationen mellan luftföroreningsnivå och inläggning för hjärtsvikt gjordes dock en uppdelning på kön. Ingen skillnad kunde ses.

8.2.3 Långtidsstudier av dödlighet

De två viktigaste nordamerikanska långtidsstudierna har utsatts för omfattande förnyade analyser, bland annat för att undersöka eventuella skillnader mellan könen (Krewski et al 2003). För den stora American Cancer Society kohorten (ACS; 1,2 miljoner personer följda under ca 16 år) sågs inga könsskillnader i relationen mellan PM2.5 (luftburna partiklar med diameter <math><2,5 \mu\text{m}</math>) och dödlighet i omanalysen. I den mindre Six Cities Study var den relativa effekten på dödligheten av $18,6 \mu\text{g}/\text{m}^3$ PM2.5 starkare bland män (RR = 1.33, 95% CI: 1.08–1.63) än bland kvinnor (RR = 1.20, 95% CI: 0.94–1.53). Man bör då betänka att män har en högre dödlighet än kvinnor redan innan den extra (relativa) risken från luftföroreningar läggs på, vilket gör att de absoluta skillnaderna i risk är större än de relativa. Absoluta riskskillnader beräknades dock inte i omanalysprojektet.

8.2.4 Långtidsstudier av lungcancer

I en svensk fall-kontrollstudie av lungcancer inkluderades enbart män eftersom förekomsten av sjukdomen vid tidpunkten för materialinsamlingen var betydligt lägre för kvinnor och följaktligen svårare att studera (Nyberg et al 2000). I ACS sågs en association mellan PM2.5 och lungcancer enbart bland män (Pope et al 2002). Bland kvinnor sågs inte ens en tendens till samband. I en nyligen rapporterad uppföljningsstudie inom en europeisk kohort fanns lungcancerfall bland såväl män som kvinnor (Vineis et al 2006). Det gjordes dock ingen analys av eventuella könsskillnader, möjligen pga det ringa antalet fall (271 lungcancerfall sammantaget).

8.2.5 Långtidsstudier av hjärt-kärlsjuklighet

Det finns bara ett mycket begränsat antal studier av sambandet mellan lång tids exponering för luftföroreningar och hjärt-kärlsjuklighet, varav en nyligen från Stockholm (Rosenlund et al 2006). I den sågs ett samband mellan långtidsexponering för luftföroreningar från trafik i området där man bor och risken att drabbas av en dödlig hjärtinfarkt. Det fanns en icke statistiskt säkerställd tendens till att luftföroreningar medför en större (relativ) riskökning för kvinnor än för män.

8.2.6 Långtidsstudier av luftvägsbesvär hos barn

Det är välkänt att allergisk sjukdom i luftvägarna före puberteten är vanligare bland pojkar än bland flickor, vilket föreslagits bero på att pojkars luftvägar är trängre i förhållande deras lungvolym (Young et al 2000, se även avsnitt 5.3). I en svensk studie av barn upp till 8 år har också visats att flickor diagnostiseras med astma i lägre utsträckning än pojkar med motsvarande symptom (Hallberg et al 2006), vilket kan vara en alternativ förklaring till skillnaderna i unga år. Förekomsten (prevalensen) ökar sedan snabbare med åldern hos tonårsflickor och unga kvinnor, än hos tonårspojkar och unga män (Dodge et al 1980; Mandhabe et al 2005). Bland vuxna är därför allergisk luftvägssjukdom vanligare bland kvinnor än bland män. Sambandet mellan luftföroreningar från trafik och luftvägssjukdom förefaller också i vissa studier vara starkare (högre relativ risk) för flickor än för pojkar (Pershagen et al 1995; Oosterlee et al 1996). Andra har inte noterat någon skillnad mellan könen (Langkullen et al 2006), eller det omvända förhållandet, att pojkar är mer känsliga (Peters et al 1999). I en studie från Kalifornien sågs en sämre utveckling av lungfunktionen i åldrarna 10-18 år för barn i områden med högre luftföroreningshalter (Gauderman et al 2004). Det var dock ingen skillnad i (relativ) försämring mellan könen.

8.2.7 Luftvägsbesvär hos vuxna

I en enkätstudie av miljö och hälsa i Sverige rapporterade kvinnor i större utsträckning besvär från luftvägarna, med undantag för besvär från näsan (Miljöhälsorapport 2001). Kvinnor tenderade också att i något högre utsträckning än män rapportera att de trodde att besvären berodde på miljön. Kvinnor tenderade även i högre utsträckning än män att ange att de känt sig besvärade av bilavgaser och lukt från industrier, medan män tenderade i högre utsträckning än kvinnor att ange vedeldningsrök och löveldningsrök som besvärskällor. Dessa skillnader mellan män och kvinnor var emellertid små i jämförelse med skillnader mellan grupper med olika bostadslägen eller med olika upplevd hälsa. I rapporten konstateras att "Det är viktigt att kunna skilja mellan personer som verkligen har miljöorsakade symtom och andra som rapporterar symtom av andra anledningar. Sambanden är dock komplexa mellan å ena sidan människors sociala relationer och position, deras hälsa och livsstil och å andra sidan deras exponering för miljöförhållanden." Enkätstudier är dock inte väl lämpade att reda ut komplexa samband.

I rapporten om motsvarande enkätstudie till barn beskrivs inte eventuella skillnader i besvär mellan pojkar och flickor (Miljöhälsorapport 2005).

8.2.8 WHO:s sammanställningar av litteraturen

I WHO:s regi har litteraturen om hälsoeffekter av luftföroreningar i den yttre miljön sammanställts och värderats vid flera tillfällen de senaste åren. Den mest omfattande genomgången syftade till att ge EU råd om eventuell revidering av direktiv om gränsvärden för partiklar, ozon och kvävedioxid (WHO 2004). Slutsatsen var att det inte fanns konsekventa belegg för några skillnader mellan män och kvinnor i känslighet för luftföroreningar. De tendenser till skillnader som noterades i vissa studier tolkades som

effekter av skillnader i exponering snarare än i skillnader i känslighet. Inga slutsatser om könsskillnader i känslighet för luftföroreningar drogs i en separat sammanställning om luftföroreningars hälsoeffekter på barn (WHO 2005).

8.3 Slutsatser

Eventuella skillnader mellan män och kvinnor vad gäller känslighet för luftföroreningar i den yttre miljön är inte väl beskrivna i den internationella litteraturen. Om det beror på att sådana skillnader inte finns eller inte studerats går för närvarande inte att avgöra. En komplikation i sammanhanget är att studierna i regel inte är tillräckligt stora för att göra en uppdelning med avseende på kön, även om de flesta studier omfattar såväl män som kvinnor. I vissa fall har dock eventuella skillnader mellan män och kvinnor studerats och rapporterats av författarna.

De skillnader som redogörs för i enstaka studier är en större känslighet för utveckling av luftvägsbesvär hos flickor än hos pojkar samt en förhöjd känslighet hos äldre kvinnor jämfört med äldre män för hjärt-kärlsjukdom. Yngre kvinnor förefaller tvärtom kunna ha ett visst skydd mot luftföroreningars effekter på hjärta och kärl, jämfört med jämnåriga män. Det finns en uppenbar risk för att rapporteringen av könsskillnader i dessa enstaka studier betingats av slumpvis uppkomna ”intressanta” resultat. Endast en mer systematisk rapportering av eventuella könsskillnader kan ligga till grund för generella slutsatser.

8.4 Referenser

Bell ML, Davis DL. 2001. Reassessment of the lethal London fog of 1952: novel indicators of acute and chronic consequences of acute exposure to air pollution. *Environ Health Perspect* 109 (Suppl 3):389-394.

Dodge RR, Burrows B. 1980. The prevalence and incidence of asthma and asthma-like symptoms in a general population sample. *Am Rev Respir Dis* 122:567-575.

Gauderman WJ, Avol E, Gilliland F, Vora H, Thomas D, Berhane K, McConnell R, Kuenzli N, Lurmann F, Rappaport E, Margolis H, Bates D, Peters J. 2004. The effect of air pollution on lung development from 10 to 18 years of age. *N Engl J Med* 351:1057-1067.

Hallberg J, Anderson M, Wickman M, Svartengren M. 2006. Sex Influences on Lung Function and Medication in Childhood Asthma. *Acta Paediatrica*, in press.

Krewski D, Burnett RT, Goldberg MS, Hoover BK, Siemiatycki J, Jerrett M, Abrahamowicz M, White WH. 2003. Overview of the reanalysis of the Harvard Six Cities Study and American Cancer Society Study of Particulate Air Pollution and Mortality. *J Toxicol Environ Health A* 66(16-19):1507-1551.

Künzli N, Jerrett M, Mack WJ, Beckerman B, LaBree L, Gilliland F, Thomas D, Peters J, Hodis HN. 2005. Ambient air pollution and atherosclerosis in Los Angeles. *Environ Health Perspect* 113(2):201-216.

Langkulsén U, Jinsart W, Karita K, Yano E. Respiratory symptoms and lung function in Bangkok school children. *Eur J Public Health*. 2006 in press.

Mandhane PJ, Greene JM, Cowan JO, Taylor DR, Sears MR. 2005. Sex differences in factors associated with childhood- and adolescent-onset wheeze. *Am J Respir Crit Care Med* 172:45-54.

Miljöhälsorapport 2001. Stockholm: Socialstyrelsen 2001.

Miljöhälsorapport 2005. Stockholm: Socialstyrelsen 2005.

Nyberg F, Gustavsson P, Jarup L, Bellander T, Berglind N, Jakobsson R, Pershagen G. 2000. Urban air pollution and lung cancer in Stockholm. *Epidemiology* 11(5):487-495.

Oosterlee A, Drijver M, Lebet E, Brunekreef B. 1996. Chronic respiratory symptoms in children and adults living along streets with high traffic density. *Occup Environ Med.* 53(4):241-247.

Pershagen G, Rylander E, Norberg S, Eriksson M, Nordvall SL. 1995. Air pollution involving nitrogen dioxide exposure and wheezing bronchitis in children. *Int J Epidemiol.* 4:1147-1153.

Peters JM, Avol E, Navidi W, London SJ, Gauderman WJ, Lurmann F, Linn WS, Margolis H,

Pope CA 3rd, Burnett RT, Thun MJ, Calle EE, Krewski D, Ito K, Thurston GD. 2002. Lung cancer, cardiopulmonary mortality, and long-term exposure to fine particulate air pollution. *JAMA* 287(9):1132-1141.

Rappaport E, Gong H, Jr, Thomas DC. 1999. A study of twelve Southern California communities with differing levels and types of air pollution: I. Prevalence of respiratory morbidity. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:760-767.

Rosenlund M; Berglind N; Pershagen G; Hallqvist G; Jonson T; Bellander T. 2006. Long-Term Exposure to Urban Air Pollution and Myocardial Infarction. *Epidemiology* 17(4):383-90.

Vineis P, Hoek G, Krzyzanowski M, Vigna-Taglianti F, Veglia F, Airoidi L, Autrup H, Dunning A, Garte S, Hainaut P, Malaveille C, Matullo G, Overvad K, Raaschou-Nielsen O, Clavel-Chapelon F, Linseisen J, Boeing H, Trichopoulou A, Palli D, Peluso M, Krogh V, Tumino R, Panico S, Bueno-De-Mesquita HB, Peeters PH, Lund EE, Gonzalez CA, Martinez C, Dorronsoro M, Barricarte A, Cirera L, Quiros JR, Berglund G, Forsberg B, Day NE, Key TJ, Saracci R, Kaaks R, Riboli E. 2006. Air pollution and risk of lung cancer in a prospective study in Europe. *Int J Cancer* 119(1):169-174.

Wellenius GA, Schwartz J, Mittleman MA. 2006. Particulate air pollution and hospital admissions for congestive heart failure in seven United States cities. *Am J Cardiol* 97(3):404-408.

World Health Organisation, Health aspects of air pollution with particulate matter, ozone and nitrogen dioxide. Report on a WHO working group. WHO, Bonn, Germany. EUR/03/5042688.

9 Cancer

9.1 Riskfaktorer

Cancer har i hög grad naturliga orsaker och ålder är en klart dominerande faktor. Även kosten, livsstil, virus och t.ex. kronisk inflammation spelar stor roll (se t.ex. Kolonel et al. 2004). Man brukar säga att starkast enskild riskfaktor, räknat som relative risk, är medfödda anlag för en del s.k. mono-genetiska sjukdomar (se tex. (Ji and Hemminki 2006; Ji and Hemminki 2006)). Många av de vanligaste cancerformerna är klart könsrelaterade, såsom bröst- och prostata-cancer, och detta torde bero på att endogent bildade könshormoner har ett starkt inflytande på cancerrisken (Anisimov et al. 2005).

Exogena substanser kan dock påskynda cancerutveckling för många individer och ca 150 kemiska ämnen, exponeringar eller processer har listats av IARC som cancerframkallande för människa eller sannolikt cancerframkallande för människa (<http://www.iarc.fr/>). Störst skada torde den självvalda rökningen ge, men även ofrivillig exponering för t.ex. arsenik eller aflatoxiner ger många förtida cancerfall världen över. I fallet aflatoxin spelar samverkan med hepatitvirus stor roll.

9.2 Könsskillnader

Ambitionen att påvisa könsskillnader i känslighet för kemiska carcinogener har inte varit särskilt framträdande i forskningen, trots att specifikt manliga eller kvinnliga organ ofta drabbas av cancer hos såväl människa som försöksdjur. En faktor som försvårar jämförelser mellan könen är att skillnaden i cancerincidens mellan könen varierar med åldern. Således löper kvinnor större risk att få cancer än män i ålderskategorin 30–55 år. Skillnaderna är små men stabila (Anisimov et al. 2005). Kvinnors incidens ligger på ca 450/100.000 och männens på ca 300/100.000 vid 45 års ålder i USA (Anisimov et al. 2005). Detta kan sannolikt tillskrivas effekter av könshormoner. I högre åldrar löper män större risk än kvinnor. Denna åldersrelaterade skillnad i känslighet för cancer är mycket lite studerad hos försöksdjur, men tycks i viss mån också finnas där (Anisimov et al. 2005).

9.3 Arbetsmiljörelaterad cancer

Historiskt har exponeringen i arbetsmiljön och dess cancereffekter spelat stor roll för kunskapsutvecklingen på området (se IARC). Många epidemiologiska cancerstudier är därför i huvudsak inriktade på män som exponerats i sitt arbete. Med den kunskapen som bas har omfattande strategier för testning av carcinogen aktivitet utvecklats men teststrategierna kan sägas vara könsneutrala (se National Toxicology Program: <http://ntp-server.niehs.nih.gov/>). Även kunskapen från dessa tester har varit betydelsefull för vår förståelse av cancer. Testverksamheten har hög ambitionsnivå och betraktas i dag som en förebild för hur man skall testa för andra typer av effekter orsakade av kemikalier.

I flertalet av dagens cancertester på möss och råttor används således både han- och hondjur och resultaten presenteras separat. Det är väl känt att vissa ämnen ger cancer i specifikt kvinnliga organ och andra i specifikt manliga organ. På så sätt framstår ibland honor som mer känsliga än hannar eller tvärtom (<http://www.iarc.fr/>).

Vid riskbedömning beaktas mest känsligt kön. Så om riskbedömningar och gränsvärden eller lågrisknivåer baseras på djurtester torde i flertalet fall det mest känsliga könet ha styrt processen. Någon analys av huruvida honor eller hannar har varit mest dominant i de tester som genomförts i världen har ej påträffats. Då ca 400 kemikalier/processer bedömts vara

positiva i cancertest på djur av IARC innebär det ett omfattande arbete att genomföra en sådan analys. Man måste också ställa beakta relevansen för humancancer; en omfattande analys av dynamiska och kinetiska skillnader behövs sannolikt för de olika kemikalierna för att en extrapolering till människa skall bli meningsfull.

Nyligen genomfördes en riskbedömning av 1,3-butadien på IMM (Finnberg et al. 2004). I litteraturen fanns dels positiva djurdata och dels humandata om leukemi. Vi valde humandata som bas för lågdosextrapolering, men enbart män hade blivit exponerade i den använda kohorten, och data utesluter inte att kvinnor är känsligare än män. Djurstudierna anger inga stora skillnader i känslighet mellan könen, men honor drabbades av såväl ovarie- som brösttumörer och risken att den typen av tumörer uppkommer vid lägre nivåer än leukemi hos människa inkluderades ej i riskestimatet. I slutsatsen diskuterades att en säkerhetsfaktor skulle kunna kompensera för denna osäkerhet.

Mesoteliom är en tumörsjukdom som i högre grad drabbar män än kvinnor, men även denna skillnad torde kunna förklaras med att män har varit mer exponerade. Dessa två exempel kan belysa en generell tendens att män dominerat riskestimat eftersom högdos-exponeringarna i arbetslivet ofta får stor betydelse i många riskbedömningar. Med andra ord, epidemiologiska studier som styr riskestimat speglar ofta mäns risk och kvinnors kanske genuint könsrelaterade större känslighet kan missas.

Östrogenbehandling är ett exempel där kvinnor är mer exponerade än män. Detta är förknippat med ökad bröstcancerrisk. Tamoxifen är ett annat exempel där kvinnor är mer exponerade. Det ges som kemoprevention mot bröstcancer, men ger samtidigt en viss ökad risk för livmodercancer.

9.4 Fosterexponering

Ett område som är dåligt utforskat med dagens tekniker är transplacental exponering och risker för fostret. Det finns begränsad kunskap från djurförsök som anger att hanfoster oftare än honfoster drabbas av levercancer av potenta transplacentala carcinogener som dibens[a,l]pyren (Yu et al. 2006), 3-metylcholantren (Miller et al. 1989) och arsenik (Liu et al. 2006). Även vuxna hanmöss är ofta känsliga för levercancer (Ghebraniou and Sell 1998). Detta tycks även gälla människa (De Maria et al. 2002).

Även vissa andra data talar för ökad cancerrisk vid exponering under fosterstadiet, vilket innebär att gravida kvinnor bör betraktas som speciellt riskutsatt grupp (Perera et al. 2006). T.ex. antyder nya studier att barnleukemi kan relateras till en hög känslighet för PAH hos fostret. Från djurstudier vet man att nivåerna av PAH hos fostret blir en 10-del av honans, men nya humandata visar att fosterblod innehåller lika många eller fler PAH-addukter som mammans blod (Perera et al. 2005). Detta har tolkats som att fostret kan vara 10 gånger känsligare än den vuxne att drabbas av tex. PAH-inducerad leukemi (Perera et al. 2005; Perera et al. 2006). Att just leukemi hamnat i fokus beror på att analyser visar att 1 % av alla nyfödda uppvisar en kromosomal translokation (t(12;21)) som predisponerar för just barnleukemi (Mori et al. 2002; Perera et al. 2006; Pui et al. 2004). Vad translokationen beror på är oklart men PAH-exponering av mamman är förknippad med ökad mängd kromosomaberrationer hos det nyfödda barnet, och PAH-exponering ses som en möjlig förklaring (Perera et al. 2006). Även om någon könsskillnad hos fostren inte diskuteras väcker dessa data frågor om inte fertila kvinnor bör betraktas som känsligare än man tidigare räknat med.

9.5 Slutsatser

Cancerinsjuknande är i hög grad styrd av hormonell påverkan, inte minst av könshormoner, och många av de vanligaste cancerformerna drabbar könsspecifika organ. Vi har dock inte funnit någon studie som analyserat eventuella könsskillnader vad avser känslighet för kemiska carcinogener. Cancer hos människa har oftast påvisats i yrkesepidemiologiska studier där endast män ingår. När det gäller testning i djurstudier ingår regelmässigt båda könen och mest känsligt kön brukar styra riskbedömningen. En systematisk analys av sådana testdata med aseende på könsskillnader är angelägen.

9.6 Referenser

- Anisimov VN, Ukraintseva SV, Yashin AI. 2005. Cancer in rodents: does it tell us about cancer in humans? *Nat Rev Cancer* 5(10):807-819.
- De Maria N, Manno M, Villa E. 2002. Sex hormones and liver cancer. *Mol Cell Endocrinol* 193(1-2):59-63.
- Finnberg N, Gustavsson P, Högberg J, Johanson G, Sällsten G, Warholm M, et al. 2004. Kortfattad riskbedömning av 1,3-butadien. IMM-rapport(1/04).
- Ghebranious N, Sell S. 1998. Hepatitis B injury, male gender, aflatoxin, and p53 expression each contribute to hepatocarcinogenesis in transgenic mice. *Hepatology* 27(2):383-391.
- Ji J, Hemminki K. 2006. Incidence of multiple primary malignancies among patients with bone cancers in Sweden. *J Cancer Res Clin Oncol* 132(8):529-35 .
- Ji J, Hemminki K. 2006. Second primary malignancies among patients with soft tissue tumors in Sweden. *Int J Cancer* 4(7):840-45.
- Kolonel LN, Altshuler D, Henderson BE. 2004. The multiethnic cohort study: exploring genes, lifestyle and cancer risk. *Nat Rev Cancer* 4(7):519-527.
- Liu J, Xie Y, Ducharme DM, Shen J, Diwan BA, Merrick BA, et al. 2006. Global gene expression associated with hepatocarcinogenesis in adult male mice induced by in utero arsenic exposure. *Environ Health Perspect* 114(3):404-411.
- Miller MS, Jones AB, Chauhan DP, Park SS, Anderson LM. 1989. Differential induction of fetal mouse liver and lung cytochromes P-450 by beta-naphthoflavone and 3-methylcholanthrene. *Carcinogenesis* 10(5):875-891.
- Mori H, Colman SM, Xiao Z, Ford AM, Healy LE, Donaldson C, et al. 2002. Chromosome translocations and covert leukemic clones are generated during normal fetal development. *Proc Natl Acad Sci U S A* 99(12):8242-8247.
- Perera F, Tang D, Whyatt R, Lederman SA, Jedrychowski W. 2005. DNA damage from polycyclic aromatic hydrocarbons measured by benzo[a]pyrene-DNA adducts in mothers and newborns from Northern Manhattan, the World Trade Center Area, Poland, and China. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 14(3):709-714.
- Perera FP, Orjuela MA, Bocskay KA, Tang D, Whyatt RM, Greaves M, et al. 2006. Prenatal exposures and childhood cancer. *AACR Meeting Abstracts*, April 1, 2006; 2006(1):1356 - 1357.
- Pui CH, Relling MV, Downing JR. 2004. Acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 350(15):1535-1548.
- Yu Z, Loehr CV, Fischer KA, Louderback MA, Krueger SK, Dashwood RH, et al. 2006. In utero exposure of mice to dibenzo[a,l]pyrene produces lymphoma in the offspring: role of the aryl hydrocarbon receptor. *Cancer Res* 66(2):755-762.

10 Lukt och sensorisk irritation

10.1 Inledning

Lukt är en sensorisk upplevelse (perception) som uppstår vid kemisk stimulering av receptorceller i luktepitelet i näsan. *Sensorisk irritation* är en upplevelse som förmedlas av ansiktetsnervens (nervus trigeminus) öppna nervändar i näsa, mun och ögon vid kemisk stimulering. Dessa båda sinnen samverkar, vilket medför att det är svårt att urskilja exakt vad som är lukt och vad som är sensorisk irritation i den enhetliga förmannelsen av till exempel luktande inomhusluft eller luktande emission från byggnadsmaterial.

Lukttröskel är den lägsta koncentrationen av ett ämne som är förmännbar för människan. För varje enskilt lukämne kan skillnaden i tröskel mellan olika individer vara mycket stor (några tiopotenser i koncentration). Lukttrösklarna för olika ämnen är dessutom mycket olika med en variationsvidd på upp till nio tiopotenser i koncentration. Luktintensiteten för ett ämne ökar med koncentrationen, men i allt lägre takt ju högre koncentrationen är.

Sensorisk irritationströskel är den lägsta koncentrationen av ett ämne vid vilken sensorisk irritation är förmännbar för människan. Irritationströskeln är vanligtvis högre än lukttröskeln. Upplevd intensitet av en sensorisk irritant ökar med ökad koncentration. Ökningen kan accelerera med ökad koncentration.

För många kemiska ämnen i arbetsmiljön är sensorisk irritation kritisk effekt, d.v.s. den effekt som först ses vid stigande halter i luften. Omkring 40% av de svenska yrkesygieniska gränsvärdena är baserade på sensorisk irritation (Edling 2000).

WHO har baserat sina riktvärden för utomhusluft för formaldehyd, koldisulfid och styren på absoluta detektionströsklar för lukt eller sensorisk irritation (WHO 2000).

10.2 Sensorisk analys

Sensorisk analys baseras på användning av människor som mätinstrument. De viktigaste attributen för perception som kan mätas med luktsinnet och det kemiska hudsinnet är: detektion (tröskel), diskriminering (skillnad) och upplevd styrka (intensitet). Dessutom upplevd kvalitet (karaktär) och värdering (bra-dålig).

10.3 Könsskillnader i sensoriska effekter

Biologiska faktorer påverkar luktsinnets känslighet och därmed lukttröskeln. Viktigast är att luktkänsligheten avtar med åldern. Några stora könsskillnader finns inte rapporterade. Det finns dock en del studier där man har undersökt skillnader mellan könen avseende luktperception men slutsatserna kan ofta vara motsägande eller osäkra (Brand, & Millot, 2001). I de fall man konstaterat skillnader mellan könen, i trösklar eller förmåga att diskriminera och kategorisera lukter, har kvinnorna alltid varit känsligare. Vad gäller sensorisk irritation tycks det inte vara något större skillnad i känslighet mellan könen i detektion eller upplevd intensitet.

Däremot har upplevd kvalitet, värdering och upplevda besvär av lukt och sensorisk irritation visats vara olika för män och kvinnor. Flera studier visar att kvinnor ofta är mer känsliga för eller besvärade än män av lukt och sensorisk irritation i vardagsmiljön. En rad studier med kontrollerad exponering av friska frivilliga försökspersoner för lösningsmedelsångor har utförts vid Arbetslivsinstitutet och Institutet för Miljömedicin. I dessa studier användes sk VAS-skalor (Visual Analog Scale) för självskattning av upplevda irritationsbesvär och centralnervös påverkan. Oavsett exponeringsnivå tenderade kvinnorna att skatta något högre

på skalan (dvs högre grad av besvär) än männen (Ernstgard et al., 2005; Ernstgård et al., 2002; Ernstgård et al., 2006a; Ernstgård et al., 2006b). I en svensk epidemiologisk studie visas att luktintolerans – oförmåga att uthärda lukt – är ett utbrett problem i samhället och att det är ungefär dubbelt så vanligt hos kvinnor än hos män (Johansson et al 2005).

I flera studier bland kontorsarbetare med hälsobesvär relaterade till inomhusmiljön har man funnit signifikant fler rapporterade symptom (t.ex. huvudvärk) bland kvinnor än bland män (Skov et al 1989, Jaakkola et al 1991, Zweers et al 1992). Skillnaderna kvarstår även vid korrigering för yttre faktorer som arbetsmiljö, arbetsbelastning och position. Resultaten talar för att de observerade skillnaderna i rapporterad symptomförekomst bland kvinnor och män är verkliga och beroende av faktorer utanför arbetsmiljön, dels biologiska faktorer och/eller andra risker och dels psykosociala förhållanden (Stenberg och Wall 1995, Brasche et al 2001).

Det finns studier som visar att kvinnor blir mer luktkänsliga vid graviditet, men dessa baseras oftast på intervjuer och frågeformulärsundersökningar. I en svensk studie har man med hjälp av CSERPs (chemosensory event-related potentials) undersökt gravida kvinnors känslighet för den luktande irritanten pyridin (Olofsson et al 2005). Resultaten antyder att ökad känslighet förmodligen mest har att göra med kognitiva snarare än sensoriska processer.

10.4 Beaktande av könsskillnader vid mätning av sensoriska effekter

Det finns ännu inte tillräckligt underlag för att fastställa någon rekommendation för när man ska vidta åtgärder då människor upplever besvär av dålig luftkvalitet i bostäder eller allmänna lokaler. Av praktiska skäl använder man därför hur människor upplever luftkvalitet som vägledning för åtgärder. Detta görs med hjälp av frågeformulärsundersökningar, intervjuer och i enstaka fall med sensorisk analys.

För att kunna mäta sensoriska effekter av luftkvalitet eller emissioner från material måste man använda människor. Kemisk analys av emission ger oftast inte tillräckligt underlag för att förutsäga hur den kommer att upplevas av människan. Dessutom är kemiska metoder för karakterisering vanligen olämpliga eller otillräckliga för att integrera olika typer av sensoriska exponeringar och effekter.

Det har skapats flera standards för att bestämma upplevd luktstyrka av enskilda ämnen eller blandningar av ämnen (t.ex. materialemissioner) med hjälp av paneler av försökspersoner. Föreskrivna kriterier för val av försökspersoner fokuseras främst på antal personer och deras förmåga att detektera lukt och bedöma intensitet. Betydelsen av kön och ålder hos försökspersonerna förbises ofta. Till exempel har ASTM en standard för bestämning av upplevd luktstyrka med 1-butanol som referens (ASTM 1993). Den är avsedd att användas för att bestämma luktstyrka hos material, särskilt byggmaterial. I de i övrigt noggrant detaljerade kriterierna för panelens sammansättning anges inga riktlinjer beträffande åldersfördelning eller kön.

I en Europeisk rapport om utvärdering av flyktiga organiska ämnen från byggnadsmaterial (ECA 1997) ges några riktlinjer för testmetoder för sensorisk irritation, lukt och upplevd luftkvalitet. Vid val av personer i panelen skall beaktas att olika människor är olika känsliga. Däremot ger man ingen rekommendation om köns- eller åldersfördelning.

I en annan rapport inom EU har man gjort en utredning om hur sensoriska effekter av inomhusluftkvalitet skall kunna utvärderas med hjälp av försökspersoner (ECA 1999). Där framhålls att det är viktigt att man har försökspersoner som är representativa för gruppen av tilltänkta användare av den testade miljön beträffande ålder, kön, geografisk tillhörighet, nationalitet, religion, utbildning och arbete.

Danska (Wiitersenh och Winther Funch 2003), norska och finska (Saarela et al 2002) system för inneklimatmärkning och materialklassificering hanterar materialprov enligt liknande procedur och emissionen analyseras kemiskt och sensoriskt enligt liknande metoder. Men endast i den danska testmetoden föreskrivs att det i testpanelen för den sensoriska analysen skall vara en jämn fördelning mellan könen.

En omfattande översikt av alla märkningssystem för byggnadsmaterial som används inom Europa återfinns i en nyligen utgiven rapport från "European Collaborative Action" (ECA 2005). Här framhålls vikten av att skapa en harmonisering av de olika systemen så att de kan godkännas och användas inom alla europeiska länder. Värdet av att systemen även innehåller sensoriska tester betonas, men man har inga speciella synpunkter på att hänsyn skall tas till könsskillnader.

10.5 Slutsatser

Biologiska faktorer påverkar luktsinnets känslighet och därmed luktröskeln. Viktigast är att luktkänsligheten avtar med åldern. Några stora könsskillnader finns inte rapporterade. Inte heller känslighet för detektion och upplevd intensitet av sensorisk irritation verkar vara könsberoende.

Det har visats att kvinnor ofta är mer besvärade av lukt och sensorisk irritation i vardagsmiljön. I flera studier av sjuka hus-sjuka bland kontorsarbetare har man funnit signifikant fler symptom (t.ex. huvudvärk, trötthet, slemhinneirritation, torr hud) bland kvinnor än bland män. Skillnaderna kvarstår även vid korrigering för yttre faktorer som arbetsmiljö, arbetsbelastning och position.

Det finns flera standardiserade metoder för att mäta sensoriska effekter av luftkvalitet och av emissioner från byggmaterial med hjälp av försökspersoner. Men endast en metod där man kräver jämn fördelning mellan könen medan övriga har mer betoning på antal personer och faktorer som känslighet och representativitet för användargrupperna.

10.6 Referenser

ASTM.(1993). Standard practices for referencing suprathreshold odor intensity ASTM E544 - 75: ASTM International, 1993.

Brand G, Millot JL. 2001. Sex differences in human olfaction: Between evidence and enigma. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology* 54B:259-270.

Brasche S, Bullinger M, Morfeld M, Gebhardt HJ, Bischof W. (2001). Why do women suffer from Sick Building Syndrome more often than men? - Subjective higher sensitivity versus objective causes. *Indoor Air* 11:217-222.

ECA. (1997). Evaluation of VOC emissions from building products. Solid flooring materials Report No 18, EUR 17334 EN. Luxembourg: European Collaborative Action "Indoor Air Quality and its Impact on Man." Office for Official Publications of the European Communities.

ECA. (1999). Sensory evaluation of indoor air quality Report no 20, EUR 18676 EN. Luxembourg: European Collaborative Action "Indoor Air Quality & its Impact on Man." Office for Official Publications of the European Communities.

- ECA. (2005). Harmonisation of indoor material emissions labelling systems in the EU. Inventory of existing schemes Report No 24, EUR 21891 EN. Luxembourg: European Collaborative Action "Indoor Air Quality & its Impact on Man." Office for Official Publications of the European Communities.
- Edling, C., and Lundberg, P. (2000). The significance of neurobehavioral tests for occupational exposure limits: an example from Sweden. *Neurotoxicology* 21, 653-658.
- Jaakkola JJK, Heinonen OP, Seppänen O. (1991). Mechanical ventilation in office buildings and the sick building syndrome. An experimental and epidemiological study. *Indoor Air* 2:111-121.
- Ernstgård L, Gullstrand E, Löf A, Johanson G. (2002). Are women more sensitive than men to 2-propanol and m-xylene vapours? *Occupational and Environmental Medicine* 59:759-767.
- Ernstgård L, Shibata E, Johanson G. (2005). Uptake and disposition of inhaled methanol vapor in humans. *Toxicol Sci* 88:30-38.
- Ernstgård L, Sjögren B, Iregren A, Johanson G. (2006a). Acute effects of exposure to vapours of acetic acid in humans. *Toxicol lett*, 165(1):22-30.
- Ernstgård L, Sjögren B, Iregren A, Svedberg U, Johanson G. (2006b). Acute effects of exposure to vapours of hexanal in humans. *J Occup Environ Med*, 48(6):573-80.
- Johansson Å, Brämerson A, Millqvist E, Nordin S, Bende M. (2005). Prevalence and risk factors for self-reported odour intolerance: the Skövde population-based study. *International Journal of Occupational and Environmental Health* 78:559-564.
- Olofsson JK, Broman DA, Wulff M, Martinkauppi M, Nordin S. (2005). Olfactory and chemosomatosensory function in pregnant women assessed with event-related potentials. *Physiology & Behavior* 86:252-257.
- Saarela K, Tirkkonen T, Björkroth M, Kukkonen E, Seppänen O, Tuomainen M. (2002). Emission classification of building materials: protocol for chemical and sensory testing of building materials. Helsinki: The Building Information Foundation RTS (Rakennustietosäätiö RTS) www.rts.fi.
- Skov P, Valbjørn O, Pedersen BV. (1989). Influence of personal characteristics, job-related factors and psychosocial factors on the sick building syndrome. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health* 15:286-295.
- Stenberg B, Wall S. (1995). Why do women report 'sick building symptoms' more often than men? *Social Science & Medicine* 40:491-502.
- WHO. (2000). Air quality guidelines for Europe Second edition. WHO Regional Publications, European Series, No. 91. Copenhagen: World Health Organization Regional Office for Europe Copenhagen.
- Witterseh T, Winther Funch L. (2003). Standard test method for determination of the indoor-relevant time-value by chemical analysis and sensory evaluation 2nd edition. Taastrup,

Denmark: Danish Society of Indoor Climate and Danish Technological Institute
www.dsic.org.

Zweers T, Preller L, Brunekreef B, Boleij JSM. (1992). Health and indoor climate complaints of 7043 office workers in 61 buildings in the Netherlands. *Indoor Air* 2:127-136.

11 Testkrav för kemikalier

11.1 Regelverk

Olika kemikalier regleras genom olika lagstiftning. Industrikemikalier delas inom EU för närvarande in i två grupper, existerande ämnen och nya ämnen, med avseende på om de var anmälda och upptagna på EINECS inventory (European INventory of Existing Commercial Substances) före 1981 eller ej. I framtiden kommer båda dessa grupper att regleras inom EU:s nya kemikalielagstiftning, REACH (Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals; Konkurrenskraftsrådets överenskommelse 13 dec 2005, 15920/05 samt 15921/05). Generellt sett krävs mer tester för ämnen där man kan förutse en hög exponering av människor. Enligt dagens regler för ”nya” ämnen och i REACH-förslaget är det framförallt produktionsvolymen som styr vilka tester som ska göras. Därutöver finns särskilda testkrav för biocider och växtskyddsmedel. Reglerade riskbedömningskrav finns även för tillsatser i mat, läkemedel och kosmetiska produkter (dessa grupper omfattas dock inte av denna genomgång). En ämnesgrupp som helt saknar reglerade testkrav är oavsiktligt bildade ämnen, t.ex. miljöföroreningar som förbränningsprodukter och klorerade dioxiner.

All riskbedömning av kemikalier startar med en faroidentifiering, där man med hjälp av testbatterier försöker identifiera vilka negativa hälsoeffekter en kemikalie kan orsaka. Majoriteten av dessa tester sker på råttor och möss. En faroidentifiering kan innefatta kunskap om exponering och exponeringsvägar och tester för akut toxicitet, subakut toxicitet (28 dagar), subkronisk toxicitet (90 dagar), kronisk toxicitet, reproduktionstoxicitet, genotoxicitet, carcinogenicitet, hudsensibilisering, hud- och ögonirritation, samt i vissa fall fördröjd neurotoxicitet. Dessutom behövs studier av hur ämnet tas upp, distribueras, metaboliseras och utsöndras (toxikokinetik). Kraven för vilka tester som ska utföras varierar dock mellan olika typer av kemikalier och produktionsvolymen (Tabell 11.1). I många fall krävs endast ett batteri av enklare korttidstester. I den avslutande riskbedömningen utgår man från den kritiska effekten hos det känsligaste könet. När det gäller bedömningen av biocider och växtskyddsmedel skiljer man på aktiv substans, som har stränga testkrav och produkter där endast vissa tester är nödvändiga (Tabell 11.2 och 11.3). Det bör noteras att i dag saknas standardiserade testmetoder för att upptäcka hormonstörande ämnen (se vidare kapitel 6).

Kemikalier regleras idag av olika europeiska förordningar och direktiv (<http://ecb.jrc.it/>, http://ec.europa.eu/food/plant/protection/evaluation/index_en.htm). Nya notifierade ämnen (Rådets direktiv 92/32/EEG), prioriterade existerande ämnen (Rådets förordning (EEG) nr 793/93), samt biocidprodukter (Europaparlamentets och Rådets direktiv 98/8/EG) följer dock samma riktlinjer för hur de toxikologiska testerna ska utföras (Rådets direktiv 67/548/EEG, Annex V). Växtskyddsmedel regleras i det så kallade växtskyddsmedelsdirektivet (91/414/EEG). I framtiden kommer reglerna för existerande och nya ämnen att succesivt ersättas med en ny kemikalielagstiftning (REACH). I Tabell 11.4 ges en översikt av riktlinjer för toxikologisk testning enligt OECD Guidelines med angivande av i vilken mån båda könen ingår i testerna (http://www.oecd.org/document/55/0,2340,en_2649_34377_2349687_1_1_1_1,00.html).

Tabell 11.1. Datakrav för farobedömning av "nya" och prioriterade "existerande ämnen" enligt EUs regelverk (Direktivet 92/32/EEG, Rådets förordning (EEG) nr 793/93 och Bilaga 7 A och 8 nivå 1 och 2 till Direktiv 67/548/EEG).

Test	Nya ämnen (ton/år per tillverkare)						Prioriterade existerande ämnen
	0,01-0,1	0,1-1	1-10	10-100 ¹⁾ nivå 1	100-1000 ²⁾ nivå 1	>1000 ³⁾ nivå 2	
	Akut toxicitet	a	a	a	a	a	
Irritation	-	a	a	a	a	a	a
Korrosion	-	-	a	a	a	a	a
Hudsensibilisering	-	a	a	a	a	a	a
Subakut	-	-	a	a	a	a	a
Subkronisk/kronisk	-	-	-	b ⁴⁾	c ⁴⁾	d ⁵⁾	-
Carcinogenicitet	-	-	-	-	-	d	-
Mutagenicitet/ Genotoxicitet	-	a	a	b ⁶⁾	b ⁶⁾	d	a
Reproduktion	-	-	a ⁷⁾	b	c	d	a ⁷⁾
Fosterskadande	-	-	-	b	c	d	-
Toxikokinetik	-	-	-	b	c	d	-

¹⁾ eller då den totala kvantiteten på marknaden uppgår till 50 ton per år och tillverkare

²⁾ eller då den totala kvantiteten på marknaden uppgår till 500 ton per år och tillverkare

³⁾ eller då den totala kvantiteten på marknaden uppgår till 5000 ton per år och tillverkare

⁴⁾ subkronisk eller kronisk toxicitet

⁵⁾ kronisk toxicitet

⁶⁾ Ytterligare mutagenicitetstester och/eller screeningstester avseende cancerframkallande egenskaper kan krävas

⁷⁾ screening

a Data krävs om det inte är tekniskt möjligt eller inte framstår som nödvändigt på vetenskapliga grunder att lämna vissa uppgifter. Skälen för detta skall klart anges och godkännas av den behöriga myndigheten.

b Kompletterande uppgifter och tester krävs om det inte är tekniskt möjligt eller inte framstår som nödvändigt på vetenskapliga grunder att lämna vissa uppgifter. Skälen för detta skall klart anges och godkännas av den behöriga myndigheten.

c Data krävs av behörig myndighet

d Data krävs, om det inte finns starka och väl underbyggda skäl som talar för att studien inte behöver utföras.

Tabell 11.2. Datakrav för farobedömning av växtskyddsmedel enligt växtskyddsdirektivet (91/414/EG).

Test	Aktiv substans	Produkt
Toxikokinetik	X	-
Akut toxicitet	X	X
Irritation	X	-
Hudsensibilisering	X	-
Subakut och subkronisk toxicitet	X	-
Mutagenicitet	X	-
Kronisk toxicitet och cancer	X	-
Reproduktionstoxicitet	X	-
Neurotoxicitet (i vissa fall)	X	-

Tabell 11.3. Datakrav för farobedömning av biocider enligt biociddirektivet (98/8/EG)

Test	Aktiv substans	Produkt
Akut toxicitet	X	X
Irritation	X	X
Hudsensibilisering	X	X
Subakut och subkronisk toxicitet	X	-
Mutagenicitet	X	-
Kronisk toxicitet och cancer	X	-
Reproduktionstoxicitet	X	-

11.2 Tester på ett kön

En genomgång visar att majoriteten av testkraven innebär att tester utförs på såväl honor som hanar. Detta gäller dock inte för tester av akut toxicitet, vissa genotoxicitetstester, test som visar på eventuell fördröjd neurotoxicitet, ett av hudsensibiliseringstesterna (Local Lymph Node Assay; LLNA) samt test av toxikokinetik.

Normalt testas endast honor för akut toxicitet. Detta motiveras i direktivet 67/548/EEG av att klassiska LD50-test visar att det i allmänhet är små skillnader i känslighet mellan könen och att i de fall då endera könet har större känslighet det oftast rör sig om honorna med hänvisning till Lipnick et al. (1995). En pikant detalj är att Lipnick-studien verkar vara den enda som visar på motsatt skillnad. Av 20 kemikalier var könen lika känsliga i 18 fall, för övriga 2 var hanar känsligare. Övriga publikationer som studerat könsskillnader och akut toxicitet tyder på att det generellt inte finns några könsskillnader och att i de fall skillnader existerar så är honor oftast känsligare, men inte alltid (Tabell 11.5 och 11.6). Ett exempel är kloroform, som är njurtoxiskt i hanmöss, men inte i honmöss; kloroform omvandlas i njurarna till en reaktiv metabolit betydligt snabbare hos hanar än honor (Sipes and Gandolpho, 1991). Det finns fler exempel där könsspecifik känslighet hänger samman med biotransformation (se kapitel 4).

Tabell 11.5. Könsskillnader med avseende på medelvärden av letal dos (LD50).^a

Författare	Antal	Typ av kemikalier	LD50 (mg/kg)	
			Honor	Hanar
DePass et al.(1984)	91	Alifatiska kolväten	2130	2470
Weil et al. (1953)	143		8960	8360

^a Data enligt Lipnick et al., 1995

Tabell 11.6. Signifikanta könsskillnader med avseende på letal dos (LD50)^a

Författare	Antal	Typ av kemikalie	LD50		
			Ingen könsskillnad	Honor mest känsliga	Hanar mest känsliga
Bruce et al. (1985)	48	Detergenter, antiperspiranter, schampoo m.m.	35	13	0
EPA (1991)	79	Pesticider	65	11	3
Lipnick et al. (1995)	20	Olika typer	18	0	2
Muller and Kley (1982)	170	Läkemedel	147	17	6

^a Data enligt Lipnick et al., 1995

Mutagenicitetstester kan vara specifikt utformade för ett visst kön, till exempel test av kromosomaberrationer i hanliga könsceller (OECD TG 483) och translokationstest (OECD TG 485), som normalt testas på hanlig avkomma men där analys av vissa effekter även kan ses på honlig avkomma. Dessa test används främst för att följa upp ämnens mutagena potential utifrån positiva *in vitro*-tester. Andra mutagenicitetstester öppnar för möjligheten att testa endast på ett kön om man i förväg har data som visar på små könsskillnader. Det är dock oklart om könsskillnader är konstanta mellan olika effekter. Om exponeringen hos människor är könsspecifik (ex. vissa läkemedel) kan också vissa tester begränsas till ett kön.

Organofosfater har ibland visats ha en fördröjd neurotoxisk effekt. Därför används två tester på honor för denna ämnesgrupp. Varför just honor lämpar sig för dessa test framför tuppar framgår inte av riktlinjerna.

Ett av hudsensibiliseringstesterna (LLNA) finns bara utvecklat för mushonor, men direktivet öppnar för möjligheten att testet kan komma att utvecklas även för hanar. De andra hudsensibiliseringstesterna Guinea-Pig Maximization Test (GPMT) och Buehler's test har bara krav på att testas i ett kön, oklart vilket.

När det gäller toxikokinetik är valet av kön på försöksdjuren oklart. Endast om man känner till könsskillnader i toxicitet behöver båda könen testas. Det är dock oklart om man bör vänta med test av toxikokinetik tills man utvärderat toxicitetstesterna.

11.3 Miljöföroreningar

Det sker en ständig exponering av människor för olika miljöföroreningar. Vissa är oavsiktligt bildade ämnen. Andra produceras och används inte eller är sedan länge förbjudna, men kan ändå finnas i miljön eftersom de är svårnedbrytbara. För att bedöma riskerna med dessa ämnen är man hänvisad till den öppna vetenskapliga litteraturen som publicerar resultat från i huvudsak oberoende forskare. Det innebär att tillgången och kvaliteten på data varierar beroende på vilka metoder som används, vilka områden som prioriteras av finansierare m.m. Fördelen är att detta ger en flexibilitet i metodval (man kan till exempel ta hänsyn till hormonstörande effekter) med en strävan att ständigt hitta nya bättre metoder. Nackdelarna är framförallt att försöken är svåra att kvalitetsgranska (följer sällan GLP), baserar sig på få djur och ofta omfattar endast ett kön.

11.4 Slutsatser

De flesta riktlinjer som reglerar hur kemikalier ska testas kräver att båda könen testas. Undantaget är akuttoxiska effekter och vissa tester som bara är utformade utifrån ett kön (t.ex. test av genetisk toxicitet i hanliga könsceller). Det finns oklarheter i vilka fall toxikokinetiska test ska utföras på båda könen. Det verkar endast finnas små skillnader i akuttoxicitet mellan hanar och honor. I de fall då skillnader föreligger är oftast honor känsligast, men det finns exempel på motsatsen. I vilken utsträckning ett test av akuttoxicitet på det minst känsligaste könet skulle leda till skillnader i klassificering och riskbedömning är okänt. Det finns idag inga testmetoder i riktlinjerna för testning för att upptäcka hormonstörande ämnen. Miljökontaminanter är en ämnesgrupp där riskbedömning görs helt utifrån den vetenskapliga litteraturen. Detta medför en större flexibilitet i metodval, men försöken görs ofta bara på ett kön och är svåra att kvalitetsgranska.

Tabell 11.4. Översikt av riktlinjer för testning (OECD TG) med avseende på könsskillnader
http://www.oecd.org/document/55/0,2340,en_2649_34377_2349687_1_1_1_1,00.html

Typ av test	Krav m.a.p. kön	OECD guideline
<i>Toxikokinetik</i>		
Toxikokinetik	Inga utgångskrav men om könsskillnader observeras ska båda kön testas	OECD TG 417
<i>Akut toxicitet</i>		
Akut toxicitet (oralt) <i>Fixed dose</i>	Ett kön företrädesvis honor Om hanar krävs motivering	OECD TG 420
Akut toxicitet (oralt) <i>Class method</i>	Ett kön företrädesvis honor Om hanar krävs motivering	OECD TG 423
Akut toxicitet (oralt) <i>Up-and-down procedure</i>	Ett kön företrädesvis honor Om hanar krävs motivering	OECD TG 425
Akut toxicitet (inhalation)	Honor och hanar	OECD TG 403
Akut toxicitet (dermalt)	Ett kön Känsligaste könet	OECD TG 402
<i>Irritation</i>		
Hudirritation	Oklart	OECD TG 404
Ögonirritation	Oklart	OECD TG 405
<i>Hudabsorption</i>		
Hudabsorption (in vivo metod)	Ett kön företrädesvis hanar	OECD TG 427
Hudabsorption (in vitro metod)	Oklart	OECD TG 428
<i>Hudkorrosion</i>		
Hudkorrosion (in vitro TER)	Honor eller hanar	OECD TG 430
Hudkorrosion (in vitro human skin model test)	Oklart	OECD TG 431
<i>Hudsensibilisering</i>		
Hudsensibilisering – lymfnod (LLNA)	Honor	OECD TG 429
Hudsensibilisering (GPMT)	Ett kön	OECD TG 406
<i>Subakut toxicitet</i>		
Upprepad dosering – 28 d (oralt)	Honor och hanar	OECD TG 407
Upprepad dosering – 28 d (inhalation)	Honor och hanar	OECD TG 412
Upprepad dosering – 28 d (dermalt)	Honor och hanar	OECD TG 410

<i>Mutagenicitet och gentoxicitet</i>		
Mutagenicitet (kromosomaberration i benmärg)	Honor och hanar Om data visar på små skillnader kan ett kön väljas Om exponeringen är könsspecifik kan ett kön väljas	OECD TG 475
Mutagenicitet (microkärntest i erythrocyter)	Honor och hanar Om data visar på små skillnader kan ett kön väljas Om exponeringen är könsspecifik kan ett kön väljas	OECD TG 474
Genetisk toxikologi (Drosophila melanogaster)	Honor och hanar Effekt mäts på 2-generationens hanar.	OECD TG 477
Dominant letaltest	Hanar exponeras och effekt mäts på foster	OECD TG 478
Kromosomaberration i spermieceller	Hanar exponeras och effekt mäts på spermieceller	OECD TG 483
Spot-test i mus	Honor exponeras och effekt mäts på avkomman	OECD TG 484
Translokationstest i mus	Exponering av honor Effekt mäts normalt på hanlig avkomma, men även honlig avkomma kan analyseras.	OECD TG 485
Unscheduled DNA syntethesis (UDS) test	Honor och hanar Om data visar på små könsskillnader testas företrädesvis bara på hanar Om exponeringen är könsspecifik kan ett kön väljas	OECD TG 486
<i>Subkronisk toxicitet</i>		
Subkronisk toxicitet – 90 d (gnagare oralt)	Honor och hanar	OECD TG 408
Subkronisk toxicitet – 90 d (ej gnagare oralt)	Honor och hanar	OECD TG 409
Subkronisk toxicitet – 90 d (gnagare dermalt)	Honor och hanar	OECD TG 411
Subkronisk toxicitet – 90 d (gnagare inhalation)	Honor och hanar	OECD TG 413
<i>Kronisk toxicitet och carcinogenicitet</i>		
Kronisk toxicitet	Honor och hanar	OECD TG 452
Carcinogenicitet	Honor och hanar	OECD TG 451
Kombinerad kronisk/carcinogenicitet	Honor och hanar	OECD TG 453

<i>Reproduktionstoxicitet</i>		
1-generations reproduktion	Honor och hanar exponeras (1:1) Effekt mäts på honlig och hanlig avkomma	OECD TG 415
2-generations reproduktion	Honor och hanar exponeras (1:1 eller 2:1) Effekt mäts på honlig och hanlig avkomma	OECD TG 416
Teratogenicitet	Exponering av honor Effekt mäts på avkomma	OECD TG 414
Teratogenicitet/utvecklings-toxicitet	Honor och hanar Effekt mäts avkomma	OECD TG 421
Kombinerad upprepad dosering/reproduktion/utvecklingstoxicitet	Honor och hanar Effekt mäts på avkomma.	OECD TG 422
<i>Neurotoxicitet</i>		
Fördröjd neurotoxicitet av organofosfater (akut)	Honor	OECD TG 418
Fördröjd neurotoxicitet av organofosfater (28 d)	Honor	OECD TG 419
Neurotoxicitet	Honor och hanar	OECD TG 424

11.5 Referenser

Lipnick RL, Cotruvo JA, Hill RN, Bruce RD, Stitzel KA, Walker AP, Chu I, Goddard M, Segal L, Springer JA, Myers RC. 1995. Comparison of the up-and-down, conventional LD50, and fixed-dose acute toxicity procedures. *Fd Chem. Toxic.* 33(3):223-231

Sipes IG, Gandolfo AJ. Biotransformation of toxicants. Ur Casarett and Doull's Toxicology. Pergamon press. New York. Andra utgåvan (1991)

12 Osäkerhetsfaktorer, riktvärden och gränsvärden

Vid riskbedömning av kemiska ämnen vägs all tillgänglig dokumentation om toxiska effekter ihop. Det saknas emellertid speciella regler och riktlinjer om riskbedömning och könsskillnader för industrikemikalier både i nuvarande lagstiftning och i REACH-förslaget.

12.1 Osäkerhetsfaktorer

Osäkerhetsfaktorer används vid riskbedömning av ämnen som bedöms ha en tröskel under vilken toxiska effekter inte uppkommer. För genotoxiska (mutagena) cancerframkallande ämnen antar man vanligen att det inte finns någon sådan tröskel, utan antar att cancerrisken minskar ju lägre dosen är.

För att få ett mått på tröskeldosen fastställs den högsta dos som använts i en studie utan att ge upphov till en statistiskt säkerställd ökning av effekt (No Observed Adverse Effect Level, NOAEL). Alternativt beräknas en s.k. benchmarkdos (utifrån den dos som motsvarar en viss respons) med hjälp av dos-responsmodellering. Om det föreligger resultat från både han- och hondjur så används oftast den mest känsliga gruppen för att beräkna NOAEL. NOAEL-värdet eller benchmarkdosen divideras därefter med en osäkerhetsfaktor. I många sammanhang utgår man från en faktor på 100, där en faktor 10 är tänkt att täcka in skillnader i känslighet mellan försöksdjur och människa, och en faktor 10 för skillnad i känslighet mellan individer. Dessa 10-faktorer har vidare föreslagits delas upp på faktorer som avser skillnader i toxikokinetik respektive –dynamik (skillnader i verkningsmekanism i målorganet). För skillnaden mellan individer är dessa subfaktorer 3,2 x 3,2. Därtill kan läggas faktorer baserade på hur lång studien är, exponeringssätt, effektens allvarlighetsgrad m.m.

Kemikalieinspektionen och IMM har gjort en genomgång av det vetenskapliga underlag som finns för dessa osäkerhetsfaktorer (KemI, 2003). En övergripande slutsats var att faktorn 100 inte täcker alla skillnader mellan arter och mellan människor. För skillnader mellan människor ansågs en faktor 15 (i stället för 10) vara ett minimum, som dock inte inkluderar särskilda riskgrupper såsom spädbarn, personer med vissa sjukdomar eller personer med viss genetisk polymorfism (se kapitel 4). Om den toxikologiska databasen är otillräcklig för att belysa risker för foster och barn rekommenderades en extra säkerhetsfaktor. Vissa organsystem är särskilt känsliga under sin utveckling, varför påverkan på hormonsystemet, könsorganen, immunsystemet och nervsystemet ansågs särskilt viktigt. Det poängterades att risken för gravida kvinnor alltid ska beaktas särskilt vid riskbedömning av kemikalier.

I rapporten diskuterades också olika köns-specifika faktorer som kan påverka riskbedömningen. Förutom skillnader i exponeringsmönster, så kan främst fysiologiska skillnader och kinetiska skillnader påverka känsligheten för kemikalier. Exempel på detta har lämnats i tidigare avsnitt. Stora skillnader kan också förväntas om ett ämne har en köns-specifik verkningsmekanism, såsom påverkan på regleringen av könshormoner eller påverkan på könsceller, se tidigare avsnitt.

Dorne, Renwick och medarbetare har i en serie arbeten sammanställt toxikokinetiska data från frivilliga försökspersoner för framför allt läkemedel i syfte att undersöka hur stor spridningen kan vara för ämnen med olika huvudsakliga metabolismvägar. Syftet var att få fram ett underlag för att bedöma om osäkerhetsfaktorn för kinetik (3,2) täcker in hela eller endast delar av befolkningen. De första av dessa arbeten finns refererade i den nämnda rapporten (KemI, 2003). Förutom genetiska skillnader i enzymuppsättning (polymorfism) i olika befolkningsgrupper, så framstod nyfödda, småbarn, äldre och patienter med lever- och njursjukdomar som känsliga grupper som behöver en högre faktor än 3,2. I dessa arbeten

finns inte någon könsuppdelning och det framgår inte heller hur stor andel av mätvärdena som härrör från kvinnor. I ett av arbetena (Dorne et al, 2001) visas dock att utsöndringen av koffein är nedsatt hos gravida jämfört med icke-gravida, särskilt i slutet av graviditeten, och att bedömningsfaktorn 3,2 är otillräcklig för att täcka in denna grupp. Detta är alltså ett exempel på att graviditet kan medföra en ökad känslighet inte bara för fostret utan även för kvinnan.

Som framgått av tidigare kapitel så finns det väldigt lite information om skillnader i känslighet mellan män och kvinnor, särskilt vad gäller kvantitativa skillnader. Det är därför svårt att ange en osäkerhetsfaktor för könsskillnader. Om man har indikationer på att det finns specifika sådana skillnader för en viss kemikalie kan detta dock kompenseras genom en extra faktor vid riskbedömningen.

12.2 Riktvärden

Riskbedömningen kan utmyнна i en bedömning av vilken dos (i mg/kg kroppsvikt och dag) som människor kan utsättas för dagligen under en livstid utan risk för hälsoeffekter (ADI, TDI). Dessa doser kan överföras till riktvärden för t.ex. halter i dricksvatten eller i olika födoämnen under antagande av att högst en viss andel av dosen ska få komma via just den exponeringsvägen. Om riskbedömningen bygger på djurförsök används i allmänhet data från det mest känsliga djurslaget och könet.

Halterna av vissa föroreningar är så höga i vissa livsmedel att kostrekommendationer har bedömts nödvändiga. För t.ex. kvicksilver, dioxiner och PCB är den kritiska effekten påverkan på fostret och/eller det ammade barnet som kan påverka barnets utveckling negativt (se tidigare avsnitt). Livsmedelsverket har därför utfärdat särskilda rekommendationer om intag av kust- och insjöfisk för kvinnor i barnafödande åldrar, som i detta fall inte avser skydd av kvinnan utan av barnet.

Vad gäller reglerade ämnen som livsmedelstillsatser och bekämpningsmedel så tillåts i regel inte sådana som klassificerats som cancerframkallande, som ger missbildningar eller påverkar fortplantningsförmågan eller som kan ge upphov till ärftliga mutationer (i ämnesdirektivets, Dir 67/548/EG, kategori 1 eller 2).

För utomhusluft finns det mycket epidemiologiskt underlag för att göra riskbedömningar. I de fall de epidemiologiska undersökningarna är gjorda på allmänbefolkningen täcks personer med hjärt-och lungsjukdomar in, liksom gamla och svårt sjuka, eftersom det är sådana känsliga grupper som i första hand drabbas. Både kvinnor och män ingår normalt i sådana studier, se kapitel 8. I yrkesepidemiologiska studier ingår dock ofta endast män. Om sådana studier varit underlag för riskbedömningen har riktvärden för allmänbefolkningen oftast satts utan någon särskild diskussion om kvinnors eventuellt större känslighet. I IMMs egna förslag till hälsobaserade riktvärden för utomhusluft har heller inte ingått någon diskussion om könsskillnader, förutom i den senaste riskbedömningen som gäller 1,3-butadien (Finnberg et al, 2004). Butadien är en genotoxisk (mutagen) carcinogen, och en lågrisknivå beräknades genom linjär extrapolering av risken för leukemi hos manliga arbetare i tillverkning av styren-butadiengummi ner till den dos som teoretiskt motsvarar en livstidsrisk på 1 på 100 000. Detta värde föreslogs dock divideras med en faktor på 2-10, bl.a. med hänsyn till att butadien framkallat även andra cancerformer i djurförsök och att det fanns en farhåga att kvinnor är känsligare än män för butadien.

Det finns dock även fall där kvinnliga arbetare har studerats särskilt. Som exempel kan nämnas att riktvärdet för toluen i WHO's Air quality guidelines for Europe delvis baseras på studier som visat en förhöjd risk för spontanaborter och störd menstruationscykel hos kvinnliga arbetare (WHO, 2000).

Riskbedömning av dioxiner baseras numera på den mest känsliga gruppen, d.v.s. foster. Innan känsligheten hos denna grupp var känd var cancer den kritiska effekten och riskbedömningen baserades på levertumörer hos honråttor som är betydligt mer känsliga för denna effekt än hanråttor (Ahlborg et al. 1988). Denna könsskillnad har visats bero på att tumörerna är östrogenberoende.

12.3 Gränsvärden

Gränsvärden är vanligen administrativt satta, lagligen bindande värden som inte får överskridas. Det innebär att tekniska och ekonomiska aspekter vägs in när gränsvärdet sätts, även när det baseras på hälsomässigt baserade riktvärden. Gränsvärdena kan därför vara högre än riktvärdena, men de kan också vara lägre. För bekämpningsmedel och livsmedelstillsatser finns allmänna bestämmelser om att inte använda större mängder än vad som krävs för ändamålet, vilket kan göra att gränsen för resthalter kan bli lägre än vad som är toxikologiskt motiverat. Gränsvärdena för dricksvatten är i många fall lägre än motsvarande riktvärden från WHO, vilket sannolikt beror på en allmän önskan om att dricksvatten bör vara så rent som möjligt. Å andra sidan är gränsvärdena för t.ex. radon i inomhusluft och för buller betydligt högre än vad som vore hälsomässigt motiverat. För de få luftföroreningar i utomhusluft som har gränsvärden, så är dessa gränsvärden i de flesta fall högre än t.ex. IMMs rekommendationer, vilka grundas enbart på hälsoeffekter.

Yrkeshygieniska gränsvärden för luftföroreningar i arbetsmiljön är betydligt högre än för utomhusluft, bl.a beroende på att exponeringen endast sker under en del av dygnet och livet samt att variationsbredden i känslighet antas vara betydligt mindre bland arbetare än bland allmänbefolkningen. Även tekniska och ekonomiska aspekter är betydelsefulla när de yrkeshygieniska gränsvärdena sätts. Det biologiska gränsvärdet för bly är det enda som har olika värden för kvinnor och män. Det lägre gränsvärdet för fertila kvinnor beror på fostrets höga känslighet (se avsnitt 7.2).

12.4 Slutsatser

Vid riskbedömning av kemiska ämnen vägs all tillgänglig dokumentation om toxiska effekter samman. Beroende bland annat på olika testkrav för olika grupper av kemikalier (se kapitel 11), så kan underlaget variera från ämne till ämne. Data från det mest känsliga könet i djurförsök används i allmänhet både för riskbedömningen och för hälsomässigt baserade riktvärden. Någon systematisk belysning av eventuella könsskillnader har dock sällan gjorts.

Det är osäkert i vilken mån de utförda toxikologiska testerna har möjlighet att upptäcka specifika könsrelaterade effekter. Detta beror på vilka datakrav som ställs för olika kemikaliegrupper (se kapitel 11) och på de toxikologiska testernas möjlighet att upptäcka sådan effekter. Bland annat är antalet försöksdjur och dosintervall viktigt. I dag saknas också standardiserade testmetoder för att upptäcka hormonstörande ämnen.

Om riskbedömningen utgår från djurförsök och data saknas för ett kön bör denna databrist särskilt beaktas, t.ex. med en extra osäkerhetsfaktor.

Om riskbedömningen görs utifrån effekter på manliga arbetare, och allmänbefolkningen exponeras för nivåer som närmar sig de yrkesmässiga, så är det uppenbart att eventuella skillnader i känslighet blir kritisk, vilket måste beaktas.

Olika aspekter vägs ihop när bindande gränsvärden sätts. I allmänhet har inte eventuellt ökad känslighet hos endera könet varit någon faktor som hittills diskuterats, vare sig för yrkeshygieniska gränsvärden eller gränsvärden för t.ex. föroreningar i luft och vatten.

12.5 Referenser

Ahlborg UG, Håkansson H, Wærn F and Hanberg A. 1988. Nordisk Dioxinriskbedömning. Nordiska Ministerrådet, 1988:7. Köpenhamn, Special-Trykkeriet Viborg a-s, ISBN (DK) 87 7303 100 2, (S) 91 7996 054 5.

Dorne JLCM, Walton K, Renwick AG. 2001. Uncertainty factors for chemical risk assessment: human variability in the pharmacokinetics of CYP1A2 probe substrates. *Food Chem Toxicol* 39:681-696.

Finnberg N, Gustavsson P, Högberg J, Sällsten G, Warholm M, Victorin K, 2004. Kortfattad riskbedömning av 1,3-butadien. IMM-rapport 1/04, Institutet för Miljömedicin

KemI 2003. Risk assessment factors. In: Human health risk assessment. Proposals for the use of assessment (uncertainty) factors. Application to risk assessment for plant protection products, industrial chemicals and biocidal products within the European Union. Kemikalieinspektionen, Rapport nr 1/03, 2003.

WHO, 2000. Air quality guidelines for Europe. World Health Organization, Copenhagen

13 Förslag till åtgärder

Det framgår klart av den genomförda litteraturgranskningen att det saknas mycket kunskap om könsskillnader i exponering och hälsoeffekter av kemikalier, men att det finns exempel på betydande sådana skillnader. Det synes också klart att det inte föreligger några generella eller enkla mekanismer bakom könsskillnaderna. Därför är det svårt att identifiera åtgärder som snabbt kan säkerställa jämställdhet i skyddet mot kemikaliers toxiska effekter.

De åtgärder som i första hand vore angelägna är sådana som kan förbättra kunskapsunderlaget vad gäller könsskillnader. Forskningen om hälsoeffekter av kemikalier och miljöföroreningar har hittills varit inriktad på att med hjälp av djurförsök och epidemiologiska studier undersöka risker för människor. De har inte varit inriktade på att fånga upp eventuella könsskillnader. Förutom forskning inriktad på att belysa könsskillnader vore det också mycket angeläget att på ett systematisk sätt analysera redan existerande data från djurförsök och epidemiologiska studier med avsikt att belysa eventuella könsskillnader.

För att påskynda ökad forskning inom området bör forskningsråden instrueras att i fortsättningen ställa krav på att båda könen alltid beaktas i såväl experimentell forskning, även in vitro, som epidemiologiska studier. Undantag är naturligtvis frågeställningar som endast berör ett kön eller då studier av enbart män eller kvinnor är särskilt motiverade, t.ex. på grund av brist på data för ett kön. Studier av hälsoeffekter bör så långt det är möjligt vara balanserade med avseende på kön och kön-ålder. Data bör analyseras och presenteras för varje kön snarare än att kontrollera för, eller utesluta, det ena könet. Detta innebär att tillräcklig statistisk styrka (power) måste säkerställas för båda könen. Om tillräcklig power inte kan uppnås ska detta tydligt framgå.

Uppenbart behövs mer kunskap om olika kemikaliers hormonpåverkan samt underliggande mekanismer för sådana effekter. På grund av komplexiteten i de hormonella systemen är det angeläget att inkludera studier av effekter av exponering under tidig utveckling (fosterperioden och tidig barndom), sannolikt även puberteten, för sjukdomsuppkomst senare i livet, liksom i kommande generationer.

Avsaknad av könsskillnader i känslighet hos försöksdjur betyder inte med automatik att så är fallet hos människa. Det omvända gäller också. Bättre kunskap om både fysiologiska processer och toxikologiska verkningsmekanismer, samt jämförelser mellan arter, behövs för att kunna göra säkrare extrapoleringar. Vi vill påpeka att en eventuell övergång till toxicitetstester in vitro avsevärt kommer att försvåra möjligheten att upptäcka könsskillnader.

För ytterligare precisering och prioritering av forskningsbehoven krävs en mer systematisk sammanställning av litteraturen och befintlig kunskap. En sådan genomgång behövs även för bedömning om, och i vilken utsträckning, befintligt regelverk (gränsvärden etc.) ger olika skydd för män och kvinnor vad gäller hälsorisker vid exponering för kemikalier.

Vid all riskbedömning är det angeläget att analysera eventuella könsskillnader avseende exponering och hälsoeffekter. Även brist på sådan kunskap bör kommenteras. Det är viktigt att vägledningsdokument för riskbedömning, inte minst inom EUs REACH-, växtskydd- och biocidprogram, tydligt markerar vikten av att utvärdera eventuella könsskillnader.