

- Dit deelrapport maakt deel uit van het *Eindrapport Milieu en Gezondheid 2021, Subsidieproject* in opdracht van de Vlaamse Overheid, Departement Omgeving, Vlaams Planbureau Omgeving
Referentie: Verheyen V., Govarts E., Loots I., Nelen V., Den Hond E., Baeyens W., Belova L., Bijmens E., Braeken R., Bruckers L., Coertjens D., Colles A., Covaci A., De Decker A., De Henauw S., Engelen L., Fernandez, S., Franken C., Gabaret I., Geerts R., Gilles L., Gilissen L., Godderis, L., Jeong Y., Kestens A., Kim D., Koppen G., Leermakers M., Morrens B., Nawrot T., Pauwels S., Poma G., Remy S., Roggeman M., Van Larebeke N., Vandenbroek S., Vandermoere F. en Schoeters G. (2022), *Eindrapport Milieu en Gezondheid 2021, Subsidieproject* in opdracht van de Vlaamse Overheid, Departement Omgeving, Vlaams Planbureau Omgeving, 172 p.
- Het deelrapport is een printscreen uit dit hoofdrapport waarbij de nummering en paginanummers uit het hoofdrapport overgenomen werden.

4.2.2 Metalen en metalloïden

4.2.2.1 Achtergrond en doelstellingen

Tijdens FLEHS IV werden een beperkt aantal geselecteerde metalen, metalloïden en niet metalen gemeten in bloed en urine van adolescenten gemeten. FLEHS II en III omvatte een meer uitgebreide reeks elementen, maar er zijn een heel reeks elementen die kunnen aanzien worden als opkomende polluënten door hun toenemend gebruik in elektronische en optische toepassingen; waaronder de zeldzame aard metalen (REEs); door hun toepassingen als katalysator in de autoindustrie en medische toepassingen in de chemotherapie (waaronder de platinum groep elementen (PGEs)). De toenemende vraag en korte levensduur van elektronica genereert een grote hoeveelheid elektronische afval met hoge concentraties aan metalen nog niet gemeten in de FLEHS studies. Metalen worden ook in toenemende mate gebruikt als nanopartikels, waaronder aluminium (Al), ijzer (Fe), Cobalt (Co), Titanium (Ti), Coper (Cu), Zilver (Ag), Cerium (Ce), Platinium (Pt), Goud (Au), bismuth (Bi), Wolfram (W) and Hafnium (Hf). Nanopartikels worden gebruikt omwille van hun catalytische en antibacteriële eigenschappen met toepassingen in textile, geneesmiddelen, radiotherapie, elektronica en optica.



Metalen verhogen het risico op verschillende ziektes, waaronder kanker (Wang & Yang, 2019), cardiovasculaire ziektes (Cosselman et al., 2015), chronische obstructieve longziekte (Soyseth et al., 2013), nierziekten (Sabath & Robles-osorio, 2012), neurologische ziektes (Jakubowski, 2011) maar ook diabetes (Ludvigsson et al., 2019), osteoporosis (James et al., 2013), onvruchtbaarheid (Jurkowska et al., 2019) en allergieën (Schmidt & Goebeler, 2015).

De doelstellingen binnen dit werkpakket zijn:

- Op punt stellen van de analytische methode voor de analyse van een reeks nieuwe metalen (met prioriteit aan REE, PGEs en elementen uit de prioriteitenlijst van ATSDR en PARC)
- Metingen van nieuwe metalen in geselecteerde biobankstalen van FLEHS IV. 84 biobankstalen van FLEHS IV werden geselecteerd. Op dezelfde stalen worden ook de non-target screening van organische pollutanten (4.2.1) uitgevoerd, om een maximum aan informatie uit de dataset te halen.
- Studie van de determinanten van blootstelling en gezondheidseffecten van de metalen gemeten in de FLEHS IV studie op alle deelnemers
- Studie van de determinanten van blootstelling en gezondheidseffecten van de nieuwe metalen gemeten in de selectie van deelnemers uit de FLEHS IV studie

4.2.2.2 Benadering

1. Analytische methode ontwikkeling

Spoorelementen worden bepaald met behulp van Inductief Gekoppeld Plasma Sector Field Massa Spectrometrie (ICP-SF-MS). In een eerste fase wordt de analysemethode geëvalueerd en geoptimaliseerd. In eerste instantie wordt de methode die in de FLEHS I tot IV studies gebruikt werd geëvalueerd voor de nieuwe metalen. Mogelijke alternatieven staalvoorbereidingsmethodes worden onderzocht alsook het belang van interferenties en verwijdering van interferenties. Accuraatheid, precisie, LOD en LOQ worden bepaald. De methodeontwikkeling wordt uitgevoerd met gepoolde stalen en gecertificeerde referentiematerialen.

Volgende elementen worden in deze fase geëvalueerd:

- -Zeldzame aard metalen (rare earth elements (REE): Lanthanum (La), cerium (Ce), praeodymium (Pr), neodymium (Nd), samarium (Sm), gadolinium (Gd), dysprosium (Dy), Erbium (Er), Ytterbium (Yb).
- Platinum Groep elementen (PGEs): platinum (Pt), palladium (Pd), rhodium (Rh), iridium (Ir), Ruthenium (Ru)
- -andere metalen:- lithium (Li), molybdeen (Mo), antimoon (Sb), cesium (Cs), barium (Ba), titanium (Ti), hafnium (Hf), wolfram (W), bismuth (Bi), uranium (U), zilver (Ag), aluminium (Al), vanadium (V), chroom (Cr), Cobalt (Co), nikkel (Ni), koper (Cu), zink (Zn)

Van deze elementen zijn referentiematerialen met ofwel gecertificeerde waarden ofwel richtwaarden voorhanden. Enkel de elementen die met voldoende accuraatheid en precisie kunnen gemeten worden gemeten worden in de biobank stalen.

2. Metingen van nieuwe metalen in bloed en urine van geselecteerde deelnemers van FLEHS IV

In de tweede fase werd de methode die op punt gesteld werd in fase 1, gebruikt worden om de analyses uit te voeren in 84 geselecteerde deelnemers van FLEHS IV. Voor bloedstalen worden de resten van de stalen van FLEHS IV voorzien voor metaalanalyses uit het VUB lab gebruikt en voor urine worden biobank stalen van dezelfde deelnemers gebruikt. Op dezelfde geselecteerde deelnemers worden ook de organische pollutanten gescreend (4.2.1). Enkel elementen die voldoen aan de kwaliteitscontroles van fase 1 worden gemeten. Een aantal elementen werden ook in FLEHS II en FLEHS III gemeten en kunnen dienen als tijdstrends.



3. Studie van de determinanten van blootstelling en gezondheidseffecten van de metalen gemeten in alle deelnemers van de FLEHS IV

Een gedetailleerde statistische analyse van de associaties tussen interne blootstelling en alle relevant nutritionele, gedrags- en omgevingsparameters die beschikbaar zijn in FLEHS IV alsook de associaties tussen de metalen/niet metalen en gezondheidsseffecten zal uitgevoerd worden.

4. Studie van de determinanten van blootstelling en gezondheidseffecten van de nieuwe metalen gemeten in de selectie van deelnemers uit de FLEHS IV studie

Een gedetailleerde statistische analyse van de associaties tussen interne blootstelling en alle relevant nutritionele, gedrags- en omgevingsparameters die beschikbaar zijn in FLEHS IV alsook de associaties tussen de nieuwe metalen en gezondheidsseffecten werd uitgevoerd.

4.2.2.3 Resultaten

Methodie ontwikkeling

a. Methodes voor bloed en urine

De methodes die hier beschreven worden zijn deze die uiteindelijk gebruikt werden bij de bepaling van de stalen. In fase 1 werden verschillende digestiemethodes uitgetest om de detectielimiet voor de zeldzame aardmetalen (REEs) te verbeteren maar dit leverde niet de gewenste resultaten. Van de REEs kon alleen Ce met voldoende accuraatheid en precies bepaald worden en van de PGEs enkel Pt. Het gevolgde digestie protocol voor bloed is een aanpassing van de methode voorgesteld door Schroijen et al. (2008). Samengevat werd 500 µL bloed met behulp van 500 µL 65% HNO₃ (Fischer Optima) gedigereerd in een Sarstedt 15 mlPE tube in een oven aan 70°C gedurende 16h. Na digestie werd 4 mL Milli Q water toegevoegd aan de stalen vooraleer de analyse met de ICP-SF-MS werd uitgevoerd.

In urine werden de metalen volgens de methode beschreven door Heitland en Köster (2004), maar een 10-voudige dilutie werd toegepast in plaats van een 1/5 verdunning. 500 µL urine werd verdund met 4,5 ml 2% HNO₃ (Fisher Optima).

De analyses worden uitgevoerd in dezelfde tubes als de digestie. Standaard additie kalibratie en een interne standaard (indium) werden gebruikt voor kwantificatie. Analyses worden uitgevoerd met de Thermo Scientific Element II gekoppeld aan een ESI SC-Fast autosampler.

Een concentrische vernevelaar, gekoelde cyclonische vernevelingskamer, skwarts injector en toorts en Ni-cones werden gebruikt als staalnameintroductiesysteem. Grondige reiniging van alle onderdelen van het introductiesysteem is essentieel om de blanco's laag te houden en voor de start van de analyse wordt gedurende 1 uur een 10% HNO₃ oplossing (zelfde matrix als digestiematrix) opgezogen.

b. Procedurele blanco's en detectie-/kwantificatielimieten

Onderstaande tabel geeft de gemiddelde procedurele blanco in ng/L (op basis van 20 blanco's) van de verschillende geanalyseerde elementen. Er werd gebruik gemaakt van de interkwartielafstand (IKA) om extreme blancowaarden te bepalen en uit te sluiten. De 25^{ste} en 75^{ste} percentielen (P25 en P75) werden berekend. Het verschil tussen beiden vormt de IKA, welke de middelste 50% van alle waarden bevat. Deze IKA wordt vermenigvuldigd met 1.5 en aan beide kanten van het interval toegevoegd zoals onderstaande formules weergeven:

- Onderste waarschuwinglimiet = 25^{ste} percentiel – 1.5*IKA
- Bovenste waarschuwinglimiet = 75^{ste} percentiel + 1.5*IKA

Blanco waarden die buiten dit interval vielen werden beschouwd als extreme waarden en werden uitgesloten.



De detectielimieten (LOD) en kwantificeerlimieten (LOQ) werden bepaald door respectievelijk drie en tien maal de standaard deviatie (SD) te nemen van de procedurele blanco. Dit resultaat werd vermenigvuldigd met de dilutiefactor (10) om de detectielimiet uit te drukken in µg per liter bloed. Een overzicht van de LOD's en LOQ's van de verschillende metalen in ng/L bloed en urine wordt ook weergegeven in de tabel.

	urine				blood			
	n=20				n=20			
	average	stdev	LOD	LOQ	average	stdev	LOD	LOQ
	ng/L	ng/L	ng/L	ng/L	ng/L	ng/L	ng/L	ng/L
Ag	0,84	0,17	5,2	17,3	0,48	0,16	4,7	15,7
Al	74,88	26,18	785	2618	421,28	46,09	1383	4609
Ba	5,22	0,90	27	90	4,93	0,58	17,5	58,2
Bi	0,18	0,04	1,2	3,9	0,19	0,05	1,6	5,3
Cd	1,17	0,17	5,2	17,2	0,78	0,16	4,7	15,7
Ce	0,28	0,06	1,9	6,2	0,41	0,14	4,2	14,0
Co	0,54	0,16	4,7	15,8	0,79	0,30	8,9	29,8
Cr	7,70	2,94	88	294	20,76	7,44	223	744
Cu	12,35	2,84	85	284	80,58	42,02	1261	4202
Hf	0,07	0,04	1,2	4,1	0,12	0,07	2,2	7,4
Li	40,40	16,67	500	1667	2,77	0,99	30	99
Mn	5,15	2,05	62	205	7,81	4,40	132	440
Ni	37,97	3,40	102	340	6,83	0,95	28	95
Mo	0,02	0,01	0,4	1,4	28,70	3,01	90	301
Pb	1,86	0,43	13	43,2	1,87	1,00	30	100
Pt	0,06	0,01	0,3	29,7	0,06	0,02	0,6	2,0
Sb	1,47	0,41	12	40,7	2,60	1,76	53	176
Ti	3,54	2,35	70	235	39,63	10,62	319	1062
Tl	1,13	0,31	9,3	31,1	0,04	0,01	0,3	0,9
U	0,12	0,05	1,6	5,5	0,09	0,05	1,5	5,1
V	0,66	0,27	8,2	27,4	0,73	0,40	12	40
W	1,29	0,54	16	54	6,77	1,41	42	141
Zn	78,70	36,66	1100	3666	71,1	30,9	927	3092

c. Recoveries referentiematerialen

Om de ontwikkelde methode te valideren werd referentiemateriaal geanalyseerd (Seronorm Level 1 en 2 voor urine, Seronorm Level 1 voor bloed, ClinCheck Level 1). De resultaten hiervan werden vergeleken met de gecertificeerde waarden door de producent van het referentiemateriaal (Sero A.S., Noorwegen en Recipe, Duitsland) meegegeven. Voor een aantal elementen zijn geen gecertificeerde waarden weergegeven, maar enkel indicatieve waarden.

In onderstaande tabellen worden de gemeten en gecertificeerde waarden in urine en bloed weergegeven. De bekomen gemiddelde waarden (n=3) vallen voor de geselecteerde elementen binnen het betrouwbaarheidsinterval van de gecertificeerde waarden. Voor de elementen met enkel richtwaarden zijn deze vergelijkbaar.



CRM URINE										
	SERONORM 1				CLINCHECK 1			SERONORM 2		
	results		CERTIF	95% CI	result	CERTIF		result	CERTIF	95% CI
Ag	7,0	ng/L	<2	indic	<LOD			6,4	<2	indic
Al	11484,7	µg/L	11100,0	5500-16600	38353,6	33000,0	26400-39600	143032,6	107000	85000-128000
Ba	41,5	ng/L	55,0	indic	10,3	11100,0	8800-13300	52,0	50,000	indic
Bi	5,0	ng/L	5,0	44379,0	27,0			19051,0	21700	17300-26000
Cd	248,0	ng/L	190,0	120-270	2436,6	2460,0	1970-2950	4381,2	4900	3900-5800
Ce	33,0	ng/L	34,0	indic	0,8			26,7	27	indic
Co	833,0	ng/L	800,0	640-970	1936,9	2030,0	1630-2440	10048,4	10100	8100-12200
Cr	8405,6	ng/L	9500,0	7600-11400	3888,0	4070,0	3260-4890	28478,2	30100	24000-36100
Cu	18,0	µg/L	20,0	16-24	34,0	36,7	29,4-44,1	49,5	56,3	44,9-67,6
Hf	1,6	ng/L	<0,5	indic	0,1			0,8	<0,5	indic
Li	103,3	ng/L	96,0	indic	7,6			99,5	100	indic
Mn	1373,4	µg/L	1380,0	1100-1660	3756,5	3910,0	3130-4690	9448,8	9300	7400-11200
Mo	49,5	ng/L	47,1	37,6-56,6	25,2	23,9	19,1-28,7	48,2	48	indic
Ni	1287,5	ng/L	1600,0	1270-1920	5438,5	5920,0	4730-7100	35136,3	40700	32500-48800
Pb	577,3	ng/L	720,0	360-1080	20318,1	24000,0	19200-28800	77464,8	80100	64000-96200
Pt	2,9	ng/L	5,0	indic	40,8			3,3	6	indic
Sb	7450,4	µg/L	7200,0	5000-9400	9917,5	11100,0	7740-14400	85756,6	103000	85000-128000
Ti	15481,1	µg/L	19900,0	indic	211,7			13995,0	16100	eindic
Tl	149,8	ng/L	140,0	120-170	6720,8	7240,0	5790-8690	8697,4	8600	6870-10300
U	62,8	ng/L	69,0	indic	1,3			28,2	29	indic
V	820,9	ng/L	830,0	660-990	20669,8	20200,0	16200-24300	26779,5	26000	20700-31200
W	169,7	ng/L	230,0	indic	34,2			165,3	230	indic
Zn	339,5	mg/L	347,0	277-417	187,6	204,0	163-245	1107,7	1281	1023-1538

CRM BLOOD								
	SERONORM 1				CLINCHECK 1			
	result		CERTIF	95% CI	result		CERTIF	95% CI
Ag	76,1	ng/L	75,0	indic	1483,5	ng/L	1890	1520-2270
Al	11,2	µg/L	11,6	5,8-17,5	8,3	µg/L		
Ba	470,9	ng/L	457,0	indic	0,7	ng/L		
Bi	4,8	ng/L	<5	indic	2,7	ng/L		
Cd	253,5	ng/L	280,0	170-400	1168,3	ng/L	1190	948-1420
Ce	100,1	ng/L	88,0	indic	7,0	ng/L		
Co	169,5	ng/L	200,0	120-280	1326,1	ng/L	1530	1140-1910
Cr	606,9	ng/L	450,0	270-630	1219,1	ng/L	1250	941-1570
Cu	619,2	µg/L	640,0	510-760	684,5	µg/L	679	543-815
Hf	11,3	ng/L	7,0	indic	2,3	ng/L		
Li	478,7	ng/L	360,0	indic	3248,4	ng/L		
Mn	15,8	µg/L	18,4	14,7-22,1	6,6	µg/L	8,01	6,41-9,61
Mo	528,3	ng/L	510,0	410-610	2382,9	ng/L	2170	1740-2610
Ni	1277,9	ng/L	1380,0	1100-1660	1517,7	ng/L	1930	1540-2310
Pb	10,6	ng/L	9,9	7,9-11,9	57,8	ng/L	59,1	47,3-70,9
Pt	7,6	ng/L	5,2	indic	1852,5	ng/L	1670	1330-2000
Sb	1,5	µg/L	1,3	1,06-1,60	4,6	µg/L	1	0,8-1,2
Ti	15,2	µg/L	10,3	indic	65,1	µg/L		
Tl	8,3	ng/L	7,0	3_11	977,6	ng/L	840	672-1010
U	194,3	ng/L	180,0	indic	2,4	ng/L		
V	1026,9	ng/L	970,0	580-1350	18,5	ng/L		
W	36,0	ng/L	60,0	indic	<LOD	ng/L		
Zn	5,0	mg/L	4,3	3,4-5,2	5,4	mg/L	4,68	3,75-5,62

Concentraties aan nieuwe metalen in bloed en urine van selectie van FLEHS IV populatie

De concentraties gemeten in urine en bloed in de 84 geselecteerde deelnemers worden weergegeven in onderstaande tabellen. Cd, Tl in urine en Cd, Pb, Cu, Mn en Zn in bloed werden gemeten in alle deelnemers en werden niet opgenomen in deze tabellen. Voor Ce, Hf en W in bloed zijn de concentraties beneden de detectielimiet. Deze elementen konden wel in urine gemeten worden. In onderstaande tabel wordt de detecteerbaarheid, mediaan, min, max, P25, P75 en LOD van de gemeten elementen in bloed en urine weergegeven.

	URINE									BLOOD							
	% <LOD	Min	Max	Median	P25	P75	LOD	Unit		% <LOD	Min	Max	Median	P25	P75	LOD	Unit
Ag	3	<LOD	190	10,50	6,85	27,6	3,5	ng/L	Ag	0	10,29	638	26,4	20,80	35,6	4,72	ng/L
Al	0	1,59	36,4	2,84	2,21	4,53	0,8	µg/L	Al	0	3,25	35,9	13,7	11,50	16,3	1,38	µg/L
Ba	0	0,55	17,4	2,92	1,65	4,64	0,03	µg/L	Ba	0	0,25	2,1	0,9	0,48	1,14	0,02	µg/L
Bi	6	0,32	977	5,09	3,13	12,2	1,0	ng/L	Bi	0	1,02	53,7	4,3	2,80	6,5	1,60	ng/L
Ce	32	0,34	13,3	2,21	1,3	3,76	0,6	ng/L	Ce	100	<LOD						
Co	0	23,61	4497	589	384	1186	5,7	ng/L	Co	0	73,68	1066	219,0	178	288	8,93	ng/L
Cr	38	87,51	477	162	111	229	88	ng/L	Cr	13	<LOD	2177	331,5	217	541	150	ng/L
Cu	0	1,74	39,0	8,89	7,1	11,8	0,1	µg/L	Cu		FLEHS IV						
Hf	0	0,16	8,2	0,95	0,65	1,38	0,6	ng/L	Hf	100	<LOD						
Li	0	3,40	378	26,4	18,7	37,2	0,6	µg/L	Li	0	0,27	8,3	0,7	0,537	1,05	0,03	µg/L
Mn	41	<LOD	746	91,2	63,2	181	40	ng/L	Mn		FLEHS IV						
Mo	0	8,90	161	50,9	33,2	73,4	0,4	µg/L	Mo	0	364,97	2975	591	511	701	28,4	ng/L
Ni	1	109,16	8716	1270	739	2266	100	ng/L	Ni	32	<LOD	1640	196,4	145	329	90,4	ng/L
Pb	0	80,30	1909	431	286	687	12	ng/L	Pb		FLEHS IV						
Pt	1	<LOD	3,6	0,72	0,48	1,19	0,1	ng/L	Pt	57	<LOD	4,4	1,0	0,76	1,41	0,61	ng/L
Sb	1	<LOD	721	47,5	28,6	68,8	11	ng/L	Sb	0	2,56	7,7	3,9	3,28	4,56	0,05	µg/L
Ti	0	115,19	658	247,4	207	297	70	ng/L	Ti	1	<LOD	59,1	4,0	3,06	4,65	0,30	ng/L
U	2	<LOD	86,8	3,56	2,4	6,15	0,5	ng/L	U	2	<LOD	25,7	3,1	2,64	3,96	1,54	ng/L
V	6	<LOD	110	24,55	15,6	34,4	8	ng/L	V	3	<LOD	108	17,5	12,8	22,5	12,0	ng/L
W	1	<LOD	1196	225	145	324	31	ng/L	W	100	<LOD					42,7	ng/L
Zn	0	52,60	2774	436	273	659	1,0	µg/L	Zn		FLEHS IV						

Tijdstrends

In onderstaande tabel worden de elementen die reeds in vorige FLEHS studies gemeten werden vergeleken om tijdstrends vast te stellen. Om een vergelijking mogelijk te maken werden enkel de adolescenten van de vorige FLEHS studies vergeleken. De concentraties worden ook vergeleken met andere recente humane biomonitoringscampagnes en met waarden gemeten in de Belgische volwassenenbevolking (Hoet et al. 2013, 2021). Waar gegevens beschikbaar zijn voor adolescenten worden deze gegevens gebruikt in de vergelijking. Cadmium, thalium en jodium in urine; cadmium, lood, koper, thalium en mangaan in bloed werden gemeten op alle deelnemers. De overige elementen werden enkel gemeten in de geselecteerde deelnemers.

Voor Cd en Pb in bloed zijn al gegevens sinds 2000 beschikbaar. Een duidelijke dalende trend voor zowel Pb als Cd is merkbaar. De concentraties aan Cd en Pb in bloed en urine zijn lager in de adolescenten van FLEHS IV dan in de volwassenbevolking (Hoet et al., 2013, 2021) maar zijn hoger dan de waarden gemeten in de adolescenten van de VS. Voor Cd zijn de waarden in bloed en urine ook nog hoger dan bij de jongeren gemeten in biomonitoringstudie in Duitsland. Thalium concentraties in bloed van adolescenten vertonen ook een verlaging van 2007 tot 2020, maar de concentraties in urine blijven in dezelfde range. De concentraties van Tl in de adolescenten zijn hoger dan deze gemeten in de volwassenen in België en hoger dan gemeten bij adolescenten in de VS. Ook voor Ni, Cr en Sb zien we een daling in concentraties tussen FLEHS II en FLESHS IV. De concentraties zijn vergelijkbaar met deze gemeten in andere biomonitoringstudies in Canada, VS en Duitsland.

Koper is een essentieel element en gezondheidseffecten kunnen zich voordoen bij zowel te lage als te hoge concentraties. Een tekort aan Cu is geassocieerd met anemie, neutropenie en botafwijkingen, maar klinische bewijzen zijn zeldzaam. Chronische blootstelling veroorzaakt levercirrose, hemolyse, en schade aan nieren, hersenen en andere organen (Gaetke, 2003). Cu concentraties in bloed van adolescenten van de FLEHS studies vertonen geen systematische veranderingen in de tijd. De concentraties in urine gemeten in FLEHS IV zijn wel lager dan deze in FLEHS II.

Ook mangaan is een essentieel element dat als cofactor dient voor verschillende enzymen, maar bij hogere concentraties schadelijk voor het zenuwstelsel. Ook voor Mn kan men geen systematische veranderingen tussen de FLEHS studies waarnemen. De concentraties in bloed van de adolescenten zijn vergelijkbaar met de concentraties gemeten in de volwassenpopulatie in België, maar de concentraties in urine iets hoger.

	FLEHS I	FLEHS II	FLEHS III	FLEHS IV	Belgium ^{ab}	Canada ^c	USA ^d	Germany ^e	Germany ^f
	2001-2006 adolescents GM (95% CI) µg/L	2007-2011 adolescents GM (95% CI) µg/L	2012-2015 adolescents GM (95% CI) µg/L	2016-2020 adolescents GM (95% CI) µg/L	2010-2016 18-70y P50 µg/L	2007-2017 GM µg/L	2015-2016 12-19y GM	adults GM	2014-2017 3-17y GM
B-Cd	0,337 (0,320-0,355)	0,212 (0,549-0,689)	0,185 (0,175-0,197)	0,182 (0,176-189)	0,68	0,28 *	0,133		<0,06
U-Cd		0,344 (0,331-0,358)		0,259 (0,248-0,271)	0,276	0,17 **	0,055	0,16	0,072
B-Cu		821 (810-831)	888 (873-903)	816 (804-829)	795	894 **			
U-Cu		13 (12,6-13,4)		9,04 (8,10-10,10)	8,18	11 ***			
B-Pb	21,3 (20,7-22)	13,8 (13,4-14,3)	9,26 (8,89-9,64)	7,99 (7,72-8,26)	11,1	9,3**	4,67		9,47
U-Pb				0,45 (0,39-0,52)	0,872	0,51 ***	0,196	0,59	
B-Mn		9,86 (9,64-10,1)	10,4 (10,1-10,7)	9,37 (9,13-9,60)	9,24	9,97 **	10,5		
U-Mn				0,113 (0,092-0,138)	<0,02				
B-Tl		0,0303 (0,0297-0,0309)	0,0286 (0,028-0,0293)	0,0275 (0,0270-0,0281)	<0,01				
U-Tl		0,269 (0,260-0,278)		0,293 (0,281-0,307)	0,211	0,23 ***	0,168	0,21	
B-Ni		1,2 (1,16-1,24)		0,225 (0,189-0,267)	<0,33	0,45**			
U-Ni		2,67 (2,54-2,81)		1,28 (1,06-1,56)	2,05	1,3 ***		1,4	
B-Cr		0,291 (0,275-0,308)		0,295 (0,278-0,357)			<0,41		
U-Cr		0,345 (0,322-0,369)		0,165 (0,145-0,188)	0,134				0,393
U-Sb		0,085 (0,0834-0,0983)		0,047 (0,040-0,055)	0,04	0,06 **			

a. Hoet et al; Clin Chem Lab 2013

b. Hoet et al. Clin Chem Lab Med 2021

c. Saravanabhavan et al IJHEH 2017

* 2016-2017: 3-79y

d. Haines et al; IJHEH 2017

**2007-2009, 12-19y

e. Schmied, Chemosphere 2021

***2009-2011, 3-79y

f. Vogel et al IJHEH 2021

Vergelijking met literatuurwaarden

De bekomen concentraties aan nieuwe elementen werden vergeleken met de meest recent beschikbare literatuur waarden. Zink in bloed en Iodium in urine werden in alle deelnemers van FLEHS IV gemeten, de overige elementen enkel in de geselecteerde deelnemers. De waarden werden vergeleken met Belgische studies op volwassenen (Hoet et al., 2013, 2021), humane biomonitoringsstudies van Canada, VS en Duitsland en andere publicaties. Enkel de publicaties die geen betrekking hadden op beroepsblootstelling werden beschouwd.

Zink concentraties in bloed zijn vergelijkbaar met deze gemeten in de volwassen Belgische bevolking en iets lager dan het gemiddelde in de totale Canadese populatie hetgeen kan verklaard worden door de stijging van de Zn concentratie in het bloed met de leeftijd (Saravanabhavan et al. (2017)). Zink is een essentieel mineraal en is na ijzer, het meest voorkomend metaal in het menselijk lichaam. Een tekort aan zink kan tot veel gezondheidsproblemen leiden, onder meer vertraagde groei, vertraagde seksuele ontwikkeling, een verhoogde gevoeligheid aan infectie en diarree en kan ook leiden tot zware psychische depressie. Een teveel aan zink is ook schadelijk voor de gezondheid en kan onder meer leiden tot stoornissen in het zenuwstelsel met verstoorde bewegingscoördinatie, abnormale vermoeibaarheid en een zwaar gebrek aan energie, en een tekort aan koper. Een teveel aan zink kan ook een ongunstig effect hebben op het lipidenmetabolisme. (Plum, Rink & Haase, 2010; Wazir & Ghobrial, 2017). Richtwaarden voor de hoogst wenselijke waarden i.v.m. blootstelling aan zink zijn 6682 µg/L voor bloed en 903 µg/L in urine (Podalgoda et al., 2019). De gemeten waarden in urine in de adolescenten van FLEHS IV hoger dan in de volwassenbevolking in België maar dit kan ook een leeftijdseffect zijn.

Molybdeen is ook een essentieel element, een co-factor in verschillende enzymen. Voeding is de voornaamste bron maar in de buurt van molybdeen-verwerkende of -producerende industrie, of verbrandingsbronnen, kan de hoeveelheid molybdeen in lucht en water verhoogd zijn. Gezondheidseffecten bij lage dosissen zijn weinig gekend. Langdurige blootstelling aan hoge concentraties tot meer urinezuur in serum en een ziekte die lijkt op jicht. (Kovalskii et al., 1961; U.S. EPA, 1993). De waargenomen concentraties in bloed van de adolescenten van FLEHS IV zijn lager dan in de volwassenbevolking en de concentraties in urine zijn hoger. De concentraties in bloed komen goed overeen met deze gevonden in adolescenten van de VS en een daling van de concentraties in urine in functie van de leeftijd werd ook gerapporteerd in de VS (CDC, 2015).

Cobalt is ook een essentieel element als bestanddeel van Vit B12. Cobalt heeft talrijke industriële alsook medische toepassingen en verhoogde blootstelling kan leiden tot diverse gezondheidseffecten. Blootstelling aan hoge concentraties kan leiden tot neurologische, cardiovasculaire, hormoon versturende en carcinogene effecten (Leysens et al., 2017). Ge gemeten concentraties in bloed van de adolescenten zijn hoger dan deze van de Belgische volwassenpopulatie alsook de adolescentenpopulatie in de VS maar vergelijkbaar met waarden gevonden in Canada. Ook Co in urine van de adolescenten (recente blootstelling) was hoger dan de volwassenenpopulatie in België maar vergelijkbaar met de waarden van adolescenten in de VS.

Jodium is een essentieel element voor de normale fysiologische functie van het lichaam. Het komt voornamelijk voor in de schildklier (70 tot 80 %) en speelt er via de vorming van schildklierhormonen een belangrijke rol in het energiemetabolisme en bij verschillende fysiologische functies zoals embryogenese, groei en ontwikkeling. De voorbije decennia werd een jodiumdeficiëntie wereldwijd beschouwd als een van de meest prevalentie nutritionele problemen. Het is het gevolg van een ontoereikende jodiuminname en gaat gepaard met een breed spectrum van klinische ziektesymptomen door te weinig productie van schildklierhormonen (hypothyroïdie). Ter preventie van 'Iodine Deficiency Disorders' (IDD) en jodium-geïnduceerde thyreotoxicose heeft de Hoge Gezondheidsraad in België richtlijnen opgesteld voor een adequate inname (AI) en een maximale toelaatbare inname (MTI) van jodium. Een te grote jodiuminname kan eveneens potentieel schadelijk zijn en leiden tot een jodiumgeïnduceerde thyreotoxicose of een verhoogde aanwezigheid van schildklierhormonen in het bloed. Thyreotoxicose wordt gekenmerkt door onder meer een verhoogd basaal metabolisme, excessief zweeten, tachycardie, hartritmestoornissen, vermoeidheid en vermagering. In België zijn granen en graanproducten, melk en melkproducten, vlees en vleesvervangers, vis, schaal- en schelpdieren de belangrijkste voedingsbronnen van jodium. Slechts in uitzonderlijke omstandigheden kan een voeding die hoofdzakelijk bestaat uit vis, zeevruchten en zeewier tot een te hoge blootstelling aan jodium leiden. Het is vooral een overdreven jodiumsupplementatie via voedingsadditieven die tot een te hoge inname van jodium kan leiden. Volgens EFSA stemt een urinaire concentratie van minstens 100 µg/L overeen met een inname van jodium die optimaal is voor de schildklierfunctie. Vanaf een urinaire concentratie van 200 tot 299 µg/L aan jood in urine is er echter kans op schadelijke effecten. Dit geldt niet voor zwangere vrouwen. Vanaf 300 µg/L jood zullen er schadelijke effecten optreden waarbij de gezondheid in gevaar komt. Dit geldt voor de volledige populatie. (Mizéhoun-Adissoda, et al., 2015). De waargenomen mediaanwaarden komen overeen met een adequate jodiuminname; 10% heeft een waarde <50µg/L en 38% een waarde <100µg/L, hetgeen wijst op een tekort terwijl 20% een waarde boven de 200µg/L heeft waarvan 5% een waarde boven de 300µg/L heeft. In kinderen van de lagere school in België (Vandevijvere et al., 2012) werden gelijkaardige concentraties waargenomen.

Zilver wordt in toenemende mate gebruikt in de textiel-, voeding-, cosmetische-en farmaceutische industrie zowel in ionische als nanopartikels omwille van zijn antimicrobiële eigenschappen. Recent werd echter aangetoond dat zilver nanodeeltjes doorheen de bloed-hersenbarriere kan migreren en werden neurotoxische eigenschappen vastgesteld (Antsiferova et al., 2018).



Metingen van zilver in bloed zijn een goede indicator van blootstelling. Ag wordt voornamelijk via de faeces geëlimineerd waardoor de concentraties in urine lager zijn. In de Canadese humane biomonitoring 2009-2011 werd mediaanwaarde van 0,066 µg/L en P95 van 0,27 gemeten. De concentraties gemeten in de FLEHS IV adolescenten zijn iets lager en vergelijkbaar met concentraties gevonden in een beperkte studie in Sweden (Rodishkin et al., 2018).

Lithium heeft talrijke industriële toepassingen (batterijen, katalysator in chemische reacties, aluminium productie, enz.), maar ook in de geneeskunde als behandeling tegen depressies. Voornaamste bron van Li voor de algemene bevolking is drinkwater en voeding met grote regionale verschillen. Lithium wordt voornamelijk geëlimineerd via de nieren. Lithium wordt gemeten in bloed, plasma of urine, maar bloed en plasma zijn een betere bio-indicator want Li-toxiciteit tast de nierenwerking aan waardoor de eliminatie vermindert (Ramoju et al., 2020). Er zijn weinig biomonitoringsgegevens van Li beschikbaar voor de referentiepopulatie maar de gemeten concentraties in bloed zijn zeer vergelijkbaar met de waarden gemeten in Italië en de waarden in urine vergelijkbaar met de volwassenbevolking in België.

Barium verbindingen worden gebruikt in olie en gasindustrie, in consumptiegoederen (glas, tegels, verf, rubber, rattenvergif,...) alsook in de geneeskunde als contraststof. De blootstellingswegen voor de algemene bevolking is door voeding, drinkwater en lucht. Eliminatie gebeurt voornamelijk via de faeces. Gezondheidseffecten bij lage dosis zijn slecht gekend. Urinary Ba concentraties zijn een indicator voor recente blootstelling. De gemeten waarden in urine van de adolescenten waren gemiddeld hoger dan deze gemeten in de volwassenenpopulatie van België alsook hoger dan in de adolescenten van de VS. Er zijn weinig gegevens over Ba in bloed beschikbaar. De gemeten waarden lager lager dan metingen in Italië.

Wolfram heeft talrijke industriële toepassingen gebruikt in electronica, verlichting, legeringen (W-Co acrbide). Blootstelling voor de algemene bevolking is doorgaans door lucht, voeding en drinkwater. Wolfram kan aanzien worden al seen opkomende pollutant daar ecotoxicologische studies aangeven dat verhoogde blootstelling kan leiden to cardiovasculaire en cerebrovasculaire ziektes. Daarenboven kan W in de vorm van WO_4^{3-} het fosfaat en molybdaat metabolisme verstoren alsook de toxische effecten van Co verhogen. Er zijn weinig biomonitoringsgegevens beschikbaar. De gevonden concentraties lagen iets hoger dan de concentraties gevonden bij de adolescenten in Canada.

Aluminium. Mensen staan via verschillende bronnen bloot aan aluminium: voedsel, persoonlijke verzorgingsproducten, schoonmaakmiddelen, bodemdeeltjes en stofdeeltjes. Aluminium zit ook in sommige vaccins en medicijnen, zoals bepaalde maagzuurremmers. De laatste jaren bestaan er zorgen in de samenleving dat het gebruik van aluminium in persoonlijke verzorgingsproducten, zoals deodorant, een te hoge blootstelling aan aluminium kan veroorzaken. Te veel aluminium kan schadelijk zijn voor het zenuwstelsel. Aluminium kan gemeten worden in bloed en urine, maar geen van beide zijn ideale biomerkers van blootstelling aangezien Al slecht geabsorbeerd wordt en Al snel wordt geëlimineerd via de urine. De gemeten concentraties in de adolescenten zijn vergelijkbaar met de concentraties gemeten bij de Belgische volwassenen en in Italië.

Titanium wordt gebruikt in talrijke toepassingen, waaronder als voedingsadditief, voedsel verpakkingsmateriaal, cosmetica, productie van papier, verf, enz. Er is toenemende bezorgheid over de blootstelling aan titaniumdioxide nanoparticles daar deze oxidatieve stress kunnen veroorzaken alsook een verhoogd risico op allergieën veroorzaken. Tot nu toe zijn er weinig biomonitoringsstudies waarbij Ti gemeten wordt bij de referentiepopulatie. De bekomen waarden in bloed zijn in dezelfde range als deze gemeten in Italië.



Vanadium. Antropogene emissies zijn overwegend van industriële bronnen, voornamelijk olieraffinaderijen en elektriciteitscentrales die olie of steenkool gebruiken. Voedsel de voornaamste blootstellingsbron. Vis en zeevruchten bevatten hogere concentraties dan vlees. Atmosferische depositie kan leiden tot bodemverontreiniging en verhoogde concentraties in groeten. De gemeten concentraties in de adolescenten in bloed en urine zijn vergelijkbaar met de waarden gevonden in Duitsland en Italië en veel lager dan de concentraties gemeten in de volwassenen in België.

Bismuth wordt veelvuldig gebruikt in de productie van legeringen, pigmenten, cosmetica en farmaceutische producten. Bismuth is minder toxisch dan Pb, waardoor Pb vervangen werd door Bi in verschillende producten (soldeerdraad, kogels, enz). Bismuth wordt ook gebruikt als nanopartikels, met verschillende industriële en medische toepassingen (additief in smeermiddelen, legeringen, contraststof in medische beeldvorming en radiotherapie). Blootstelling aan hoge concentraties kan leiden tot nierschade en neurologische effecten. Effecten bij lage blootstelling zijn niet gekend. De gemeten concentraties in de adolescenten van FLEHS IV zijn lager dan de geringe beschikbare literatuurwaarden.

Cerium is een zeldzaam aardmetaal van de lanthanide reeks. Ce wordt gebruikt (ook in nanopartikels) in electronica, optica, biomedische toepassingen, glaskleuring. Ce is ook een component van de catalysatoren in de autos en ook een additief in diesel. Het heeft ook antibacteriële en antioxiderende eigenschappen. Verhoogde blootstelling aan CeO₂ nanopartikels kan leiden tot oxidatieve stress en celschade. Effecten bij lage blootstelling zijn niet gekend. Blootstelling voor de algemene bevolking vindt plaats door de voeding en inhalatie van fijn stofdeeltjes. De gemeten concentraties in de adolescenten van FLEHS IV zijn lager dan de geringe beschikbare literatuurwaarden.

Platina behoort tot de platina groep elementen (PGEs) die in de laatste decennia veelvuldig gebruikt worden als catalysatoren in de autoindustrie (samen met Pd en Rh). Pt heeft ook toepassingen (ook als nanopartikels) in de electronica, optica, als katalysator in de chemische en farmaceutische industrie. Verschillende Pt verbindingen (cisplatin, carboplatin,...) worden gebruikt in de behandeling van kanker. Deze verbindingen worden in geringe mate weerhouden in waterzuiveringsinstallaties en komen in het oppervlaktewater terecht. Blootstelling voor de algemene bevolking vindt plaats door de voeding en inhalatie van fijn stofdeeltjes. De gezondheidseffecten bij lage blootstelling zijn niet gekend. Blootstelling aan hoge concentraties Pt nanopartikels kan leiden tot nier- en leverschade alsook schade aan het DNA. De gemeten concentraties aan Pt in urine van de adolescenten van FLEHS IV (range <0,1-3,6 ng/L) zijn vergelijkbaar met waarden die gevonden worden in de algemene bevolking in andere biomonitoringstudies.

Hafnium heeft verschillende toepassingen in electronica, fotografie, verlichting, in legeringen (mede door zijn hoog smeltpunt) met toepassingen in kernreactors. Nanopartikels van HfO₂ worden toegepast in de electronica en radiotherapie. Er zijn weinig gegevens beschikbaar over de toxiciteit. De gemeten concentraties aan Hf in urine van de adolescenten van FLEHS IV (range 0,16-8,2 ng/L) zijn vergelijkbaar met waarden gevonden in de literatuur (Rodushkin en Ödman, 2001; Morton et al., 2014).

Uranium heeft toepassingen als nucleaire brandstof, in keramische materialen, in de fotografie en microscopie. Concentraties in grondwater kunnen zeer verschillend zijn naargelang de regio en de voornaamste blootstellingsroute voor de algemene bevolking is drinkwater (zowel kraantjeswater als mineraalwater) en voeding (EFSA, 2009). Gezondheidseffecten bij lage blootstelling zijn niet gekend.



Bij hogere blootstelling kan de chemische toxiciteit van uranium nierschade veroorzaken. De gemeten concentraties aan U in urine van de adolescenten van FLEHS IV (range <0,1-86 ng/L) zijn vergelijkbaar met waarden gevonden in de literatuur (Rodushkin en Ödman, 2001; Ratelle et al., 2020; Haines et al., 2017).

	FLEHS IV 2016-2020 adolescents GM (95% CI) µg/L	Belgium ^{ab} 2010-2016 18-70y P50 µg/L	Vlaand. ^c 2010 6-12y GM µg/L	Wallon. ^c 2010 6-12y GM µg/L	Canada ^d 2009-2011 3-79y GM µg/L	US NHANES ^e 2015-2016 12-19y GM µg/L	Germany ^f adults GM µg/L	Canada ^g GM µg/L	andere ^{hi} µg/L
B_Zn	5270 (5200-5360)	5477			5900				6597 ⁱ
U_Zn	423 (362-495)	256			320		308		430 ^j
B_Mo	0,614 (0,574-0,657)	0,77			0,66	0,68			2,88 ⁱ
U_Mo	49 (43-55)	31			45	44,6	32		41 ^j
B_Co	0,232 (0,212-0,254)	<0,1			0,23	0,151			0,11 ^k
U_Co	0,617 (0,500-0,751)	0,184			0,23	0,571	0,35	0,34	0,21 ⁱ
U_I	116 (110-121)		107,4	118,5					
B_Ag	0,028 (0,025-0,032)				0,066				0,028 ^h
U_Ag	0,013 (0,011-0,016)								0,023 ^h
B_Li	0,75 (0,66-0,85)							<LOD	0,71 ⁱ
U_Li	26,9 (23,1-31,2)	22,9						17	13,5 ^j
B_Ba	0,77 (0,68-0,87)							<LOD	1,13 ⁱ
U_Ba	2,7 (2,27-3,21)	1,91				1,45		1,4	1,6 ^j
U_W	0,216 (0,189-0,246)				<LOD	0,104			0,0485 ⁱ
B_Al	13,55 (12,38-14,84)	<15						<LOD	15,3 ⁱ
U_Al	3,30 (2,93-3,72)	2,17						14	2,0 ^j
B_Ti	4 (3-45)								11,2 ^k
U_Ti	0,250 (0,236-0,266)								0,12 ⁱ
B_V	0,018 (0,016-0,020)	<0,14							0,08 ⁱ
U_V	0,024 (0,021-0,027)	0,248			<LOD		0,04	0,15	0,04 ⁱ
B_Bi	0,0045 (0,00386-0,00526)	<0,07							0,03
U_Bi	0,0065 (0,0050-0,0085)	<0,016							0,029 ^j
U_Ce	0,0022 (0,0018-0,0027)								0,029 ^j
B_Pt	0,0011 (0,00093-0,0013)								0,0002 ^h
U_Pt	0,0007 (0,0006-0,0009)	<0,061				<0,0017	0,002		<0,0016 ^j
U_Hf	0,0009 (0,0008-0,0011)								0,0016 ^j
B_U	0,0031 (0,0039-0,0035)				<LOD			<LOD	
U_U	0,0037 (0,0031-0,0044)				<LOD	0,005		0,0058	0,0045 ^j

- a. Hoet al a; Clin Chem Lab 2013
- b. Hoet et al. Clin Chem Lab Med 2021
- c. Vandevijvere et al., 2012b
- d. Saravanabhavan et al IJHEH 2017
- e. Haines et al; IJHEH 2017
- f Schmied, Chemosphere 2021
- g. Ratelle et al 2020
- h. Rodushkin et al, 2018
- i. Alimonte et al., 2005
- j. Rodushkin & Odman, 2001
- k. Böckmann et al., 2000

Studie van de determinanten van blootstelling voor metalen en jodium bij 610 adolescenten van FLEHS 4

De gevonden associaties worden weergegeven in onderstaande tabel.

Inleidende opmerking: uit de beschreven associaties kan natuurlijk niet afgeleid worden dat een negatieve associatie tussen een voedingsmiddel en een metaal wijst op een beschermend effect van het voedingsmiddel tegen blootstelling aan het metaal. Wel kan gesteld worden dat een hogere consumptie van het voedingsmiddel geassocieerd is aan een toestand die beschermt tegen de blootstelling aan het metaal. Merkwaardig is dat melk en melkproducten, noten en zaden en ontbijtgranen en muesli duidelijk geassocieerd zijn aan een verminderde blootstelling aan Thallium.



Een positieve associatie tussen de consumptie van een voedingsmiddel en een metaal kan daarentegen wel wijzen op het feit dat het voedingsmiddel mogelijk een bron is van blootstelling aan het metaal. Mogelijk leiden vis en noten en zaden tot een hogere blootstelling aan Cadmium, groenten, vis en eieren tot een hogere blootstelling aan lood, eieren tot een hogere blootstelling aan zink, melk en melkproducten en mogelijk ook ontbijtgranen en muesli tot een hogere blootstelling aan Iodium.

Metaal (In waarde)	Voedselconsumptie per dag	Estimate	p
BCd	Aardappelen	0,05577	0,2477
BCd	Melk en melkproducten	0,00730	0,684069
BCd	Noten en zaden	0,13166	0,038157
BCd	Ontbijtgranen en muesli	-0,02459	0,470599
BCd	Fruit	-0,00655	0,932662
BCd	Groenten	0,04222	0,158796
BCd	Vis totaal	0,06895	0,427114
BCd	Orgaanvlees	-0,58776	0,281878
BCd	Eieren	0,13978	0,127518
BTI	Aardappelen	0,014661	0,593092
BTI	Melk en melkproducten	-0,02185	0,031283
BTI	Noten en zaden	-0,11748	0,001059
BTI	Ontbijtgranen en muesli	-0,05677	0,003195
BTI	Fruit	-0,11175	0,010683
BTI	Groenten	0,022672	0,183859
BTI	Vis totaal	0,039668	0,420192
BTI	Orgaanvlees	-0,26271	0,396985
BTI	Eieren	-0,00078	0,988038
BPb	Aardappelen	0,011500	0,805400
BPb	Melk en melkproducten	-0,02297	0,184919
BPb	Noten en zaden	-0,04702	0,445374
BPb	Ontbijtgranen en muesli	-0,07377	0,024662
BPb	Fruit	-0,04094	0,584863
BPb	Groenten	0,067251	0,019867
BPb	Vis totaal	0,146790	0,078536
BPb	Orgaanvlees	0,163285	0,757289
BPb	Eieren	0,345097	0,000086
BMn	Aardappelen	-0,04146	0,247679
BMn	Melk en melkproducten	0,013790	0,300571
BMn	Noten en zaden	-0,05571	0,239187
BMn	Ontbijtgranen en muesli	-0,02966	0,241593
BMn	Fruit	-0,02869	0,618315
BMn	Groenten	0,015463	0,488598
BMn	Vis totaal	0,093525	0,146756
BMn	Orgaanvlees	0,184627	0,649339
BMn	Eieren	-0,01079	0,874247
BCu	Aardappelen	-0,00524	0,808194
BCu	Melk en melkproducten	-0,01160	0,146812
BCu	Noten en zaden	-0,02524	0,374786
BCu	Ontbijtgranen en muesli	0,002510	0,869247
BCu	Fruit	-0,04601	0,182936
BCu	Groenten	-0,01802	0,178866
BCu	Vis totaal	-0,01059	0,785152
BCu	Orgaanvlees	0,032283	0,893936



Metaal (In waarde)	Voedselconsumptie per dag	Estimate	p
BCu	Eieren	0,004293	0,916773
BZn	Aardappelen	0,017570	0,406215
BZn	Melk en melkproducten	0,005062	0,519504
BZn	Noten en zaden	-0,04254	0,126983
BZn	Ontbijtgranen en muesli	0,008814	0,554978
BZn	Fruit	-0,01663	0,624211
BZn	Groenten	0,002970	0,821429
BZn	Vis totaal	0,023257	0,541362
BZn	Orgaanvlees	-0,07717	0,747212
BZn	Eieren	0,075652	0,058869
UCd	Aardappelen	-0,03117	0,603397
UCd	Melk en melkproducten	0,022234	0,303133
UCd	Noten en zaden	0,093124	0,226092
UCd	Ontbijtgranen en muesli	0,059343	0,147387
UCd	Fruit	0,102066	0,274976
UCd	Groenten	-0,00560	0,876298
UCd	Vis totaal	0,177263	0,087153
UCd	Orgaanvlees	-0,43511	0,507659
UCd	Eieren	0,09641	0,379810
UI	Aardappelen	-0,06043	0,329662
UI	Melk en melkproducten	0,144434	0,000000
UI	Noten en zaden	-0,06895	0,385255
UI	Ontbijtgranen en muesli	0,070519	0,094629
UI	Fruit	-0,05722	0,553891
UI	Groenten	0,051861	0,161684
UI	Vis totaal	0,026887	0,801302
UI	Orgaanvlees	-0,34933	0,607085
UI	Eieren	0,012829	0,909532
UTI	Aardappelen	0,001587	0,965090
UTI	Melk en melkproducten	-0,03221	0,013035
UTI	Noten en zaden	-0,07636	0,099652
UTI	Ontbijtgranen en muesli	-0,06878	0,005177
UTI	Fruit	-0,04834	0,391795
UTI	Groenten	-0,00520	0,810533
UTI	Vis totaal	0,041364	0,508284
UTI	Orgaanvlees	-0,19807	0,617990
UTI	Eieren	0,046136	0,486808

Afkortingen: BcD Cadmium in bloed, BTl Thallium in bloed, BPb Lood in bloed, BMn Mangaan in bloed, BCu Koper in bloed, BZn Zink in bloed, UCd Cadmium in urine UI Jodium in urine, UTI Thallium in urine

Studie van de associaties tussen metalen en gezondheidseffecten van de metalen gemeten in de FLEHS IV studie op alle deelnemers

De gevonden associaties worden uitgebreid weergegeven het deelrapport “metalen en metalloïden, te raadplegen op SharePoint. Volgende associaties werden gevonden: Cadmium in bloed is zwak geassocieerd met een stijging van oxidatieve DNA schade. Lood in bloed is geassocieerd met negatieve effecten op de cognitie. Mangaan in bloed is geassocieerd met een lichte daling van de oxidatieve DNA schade en met negatieve effecten op de cognitie.



Koper in bloed is geassocieerd met een stijging van ontstekingsreacties (verhouding neutrofielen op lymfocyten) en met een stijging van het hartritme. Iodium in de urine is geassocieerd met een lichte stijging van ontstekingsreacties (verhouding neutrofielen op lymfocyten) en met een stijging van oxidatieve DNA schade alsmede met gunstige effecten op de cognitie en met een lichte stijging van de bloeddruk. Thalium in de urine is geassocieerd met een stijging van oxidatieve DNA schade.

Studie van de associaties tussen metalen en gezondheidseffecten van de nieuwe metalen gemeten in de selectie van deelnemers uit de FLEHS IV studie

1. Inleiding

De gevonden associaties worden uitgebreid weergegeven het deelrapport “metalen en metalloïden, te raadplegen op SharePoint. Het aantal waarnemingen per associatie is in vele gevallen beperkt, en er blijft dus onzekerheid bestaan. Doordat hier slechts metingen op 84 personen gebeurden, en omdat niet alle effecten of metalen bij elke persoon konden gemeten worden, is het aantal personen bij wie een bepaalde associatie kon onderzocht worden soms zeer beperkt. Vandaar ook dat de p waarden dikwijls de significantie niet kunnen bereiken, zelfs als de sterkte van de associatie soms duidelijk is. Hier en daar worden associaties met p waarden rond de 0.1 vermeld wanneer de associatie in kwestie consistent is met andere gegevens.

Er dient op gewezen dat, gezien het grote aantal associaties die werden onderzocht, er onvermijdelijk een aantal significanties of marginale significanties aan het toeval te wijten zijn.

Ook kunnen “outliers” (blootstellingswaarden die veel hoger zijn dan nagenoeg alle andere en die door hun positie in een blootstellings-effect scatterplot een grote invloed hebben op de richtingscoëfficiënt van de regressiecurve) een bijzonder groot effect hebben op een associatie die gesteund is op een beperkt aantal gegevens. Er dient echter opgemerkt dat niet kan uitgesloten worden dat hoge blootstellingswaarden andere effecten kunnen hebben dan lagere.

2. Waarnemingen

Lithium is geassocieerd met negatieve effecten op de cognitie en met een verhoging van de systolische bloeddruk.

Molybdeen is geassocieerd met een toename van de lengte van telomeren, met een daling van het aantal micronuclei, met gunstige effecten op de cognitie, met een vertraging van het hartritme en marginaal geassocieerd met een daling van het stress hormoon cortisol.

Barium is geassocieerd met een ongunstig effect op de cognitie, met een daling van het stress hormoon cortisol bij meisjes, en marginaal significant met een stijging van de systolische bloeddruk.

Platinum is waarschijnlijk geassocieerd met een toename van de lengte van telomeren, en met een stijging van het aantal micronuclei, met een stijging van het stress hormoon cortisol, en (doorheen 5 associaties) met een ongunstig effect op de cognitie en **Bismuth** is geassocieerd met een stijging van de systolische bloeddruk.

Aluminium in bloed is doorheen 3 associaties marginaal significant of significant geassocieerd met ongunstige effecten op de cognitie, terwijl aluminium in urine in één associatie marginaal significant geassocieerd is met een gunstig effect op de cognitie. Aluminium is geassocieerd met een stijging van de bloeddruk en met een daling van het hartritme.

Titanium is doorheen 4 associaties significant of marginaal significant geassocieerd met ongunstige effecten op de cognitie, is significant geassocieerd aan een afname van de oxidatieve DNA schade en marginaal significant aan een daling van de diastolische bloeddruk.

Zilver is significant geassocieerd aan een toename van de DNA schade, aan een stijging van het stress hormoon cortisol, vooral dan bij jongens, en aan een ongunstig effect op de cognitie.

Antimoon is significant geassocieerd aan een toename van ontstekingsreacties in termen van de verhouding tussen neutrofielen en lymfocyten.



Hafnium is waarschijnlijk geassocieerd aan een stijging van het stress hormoon cortisol, significant bij meisjes, significant of marginaal significant aan ongunstige effecten op de cognitie en wellicht geassocieerd aan een stijging van de diastolische bloeddruk.

Chroom is marginaal significant geassocieerd aan een stijging van de DNA schade, aan een stijging van het hartritme, significant aan een daling van de systolische bloeddruk en aan gunstige effecten op de cognitie.

Nikkel is significant geassocieerd aan een ongunstig effect op de cognitie.

Koper is significant geassocieerd aan een afname van de telomeerlengte,, marginaal significant geassocieerd aan een afname van de DNA schade, aan gunstige effecten op de cognitie, aan een stijging van het stress hormoon cortisol, en aan een toename van het hartritme.

Uranium is significant geassocieerd aan een daling van het stress hormoon cortisol, deze daling betreft zowel jongens als meisjes. Vanadium is marginaal significant geassocieerd aan een daling van het hartritme.

Cobalt is marginaal significant geassocieerd aan een daling van zowel de diastolische als systolische bloeddruk.

Lood is marginaal significant geassocieerd aan een daling van de systolische bloeddruk.

Zink is significant geassocieerd aan een vermindering van de telomeerlengte.

3. Enkele elementen van discussie.

Blijkbaar vinden we veel associaties (69). Een deel ervan zijn mogelijk aan het toeval te wijten, zoals een negatieve associatie tussen lood in urine en bloeddruk. Dat we veel associaties vinden is misschien wel begrijpelijk. Metalen zijn biologisch actieve elementen, die interageren met tal van biologische macromoleculen. Zij spelen een fysiologische rol als co-enzymen en kunnen daarnaast de werking van andere enzymen verstoren. Hun effecten hangen zeer waarschijnlijk ook af van de concentraties.

Volgende associaties zijn misschien consistent met gekende eigenschappen of toepassingen van metalen:

- Aluminium is sinds lang gekend voor zijn neurotoxische effecten;
- Lithium en cognitie: Lithium wordt gebruikt als psychofarmakon en heeft blijkbaar duidelijke effecten op het zenuwstelsel;
- Molybdeen blijkt gunstige effecten te hebben. Het werd soms beschouwd in het verleden als anti-carcinogeen;
- Zilver is sinds lang gekend voor zijn neurotoxische effecten;
- Koper is belangrijk voor normale fysiologische reacties.

Dat een aantal metalen ongunstige biologische en gezondheidseffecten hebben is goed gekend, onder meer voor lood, chroom, zink. De ongunstige effecten van lage concentraties van Platinum zouden wel bijzonder belangrijk kunnen zijn in de huidige context van een toenemend gebruik van zeldzame metalen in katalysatoren en electronica.

4.2.2.4 Conclusies en beleidsrelevantie

- De vergelijking van de concentraties aan metalen gemeten in de adolescenten van FLEHS IV in vergelijking tot de adolescenten van FLEHS II en III toont een duidelijk dalend trend in concentraties voor een aantal elementen (waaronder Cd, Pb, Ni, Cr, Sb). De waargenomen concentraties zijn toch nog hoger dan waarden gemeten voor adolescenten in andere biomonitoringsstudies zoals deze in de VS, hetgeen wijst op een hogere blootstelling.
- De concentraties van “nieuwe elementen” kunnen dienen als referentie voor verdere biomonitoringstudies in Vlaanderen.
- Er werden talrijke associaties tussen de metalen en gezondheidseffecten waargenomen. De waargenomen associaties zijn consistent met gekende biologische activiteit van metalen en de rol van metalen in de inductie van kanker, neurologische en nefrologische aandoeningen



- Bijkomend onderzoek naar de inwendige blootstelling aan metalen en de daarmee verband houdende gezondheidseffecten is wenselijk. Dit ook omwille van de stijgende technologische toepassing van een aantal metalen (autoindustrie, hernieuwbare energie, electronica, geneeskunde, toepassingen nanopartikels). Het is dus aangewezen om in een toekomstige HBM een breed gamma aan elementen mee te nemen in de screening.

4.2.2.5 Referenties

- Alimonti A., G. Forte, S. Spezia, A. Gatti ; G. Mincione, A. Ronchi, P; Bavazzano, B. Bocca, C. Minoia. Uncertainty of inductively coupled plasma mass spectrometry based measurements : an application to the analysis of urinary barium, cesium, antimony and tungsten. *Rapid Communications in Mass Spectrometry*, 2005, 19, 3131-3138
- Böckmann J. , Herbert Lahl, Th. Eckert, B Unterhalt. Blood levels of titanium before and after oral administration of titanium dioxide, 2000, *Pharmazie* 55(2):140-3
- Cosselman K. A. Navas-Acien, J. Kaufman. Environmental factors in cardiovascular disease. 2015 *Nat Rev Cardiol* 2015 Nov;12(11):627-42.
- Haines D.A. G. Saravanabhavan, K. Werry, C. Khoury. An overview of human biomonitoring of environmental chemicals in the Canadian Health Measures Survey: 2007–2019. *International Journal of Hygiene and Environmental Health* 220 (2017) 13–28
- Heitland, P., & Köster, H. (2004). Fast, simple and reliable routine determination of 23 elements in urine by ICP-MS. *Journal of Analytical Atomic Spectrometry*, 1552–1558.
- Hoet, P., Jacquerye, C., Deumer, G., Lison, D., & Haufroid, V. (2013). Reference values and upper reference limits for 26 trace elements in the urine of adults living in Belgium. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 51(4), 839–849.
- Hoet, P., Jacquerye, C., Deumer, G., Lison, D., Haufroid, V. Reference values of trace elements in blood and/or plasma in adults living in Belgium. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 2021, 59(4), pp. 729–742
- Jakubowski. M. Low-level environmental lead exposure and intellectual impairment in children--the current concepts of risk assessment. *Int.J.Occup.Med.Environ.Health* 24 (1):1-7, 2011.
- James, K. A. and J. R. Meliker. Environmental cadmium exposure and osteoporosis: a review. *Int.J.Public Health* 58 (5):737-745, 2013.
- Jurkowska, K., E. M. Kratz, E. Sawicka, and A. Piwowar. The impact of metalloestrogens on the physiology of male reproductive health as a current problem of the XXI century. *J.Physiol Pharmacol.* 70 (3), 2019.
- Ludvigsson, J., P. Andersson-White, and C. Guerrero-Bosagna. Toxic metals in cord blood and later development of Type 1 diabetes. *Pediatr.Dimens.* 4 (2), 2019.
- Morton J., Emma Tan, Elizabeth Leese, John Cocker. Determination of 61 elements in urine samples collected from a non-occupationally exposed UK population. *Toxicology Letters*, 2914, 231, 179-193
- Ratelle Mylene, Sarapackull-McCormick, Michele Bouchard, Shannon Majowicz, Brian Laird. Human biomonitoring of metals in sub-arctic dene communities of the northwest territories, Canada. *Environmental research volume 190*, november 2020, 110008
- Rodushkin, I., Odman, F., 2001. Application of inductively coupled plasma sector field mass spectrometry for elemental analysis of urine. *J. TRACE Elem. Med. Biol.* 14, 241–247.
- Sabath E., and M. L. Robles-Osorio. Renal health and the environment: heavy metal nephrotoxicity. *Nefrologia.* 32 (3):279-286, 2012.
- Saravanabhavan Gurusankar, Kate Werry, Mike Walker, Douglas Haines, Morie Malowany, Cheryl Khoury. Human biomonitoring reference values for metals and trace elements in blood and urine derived from the Canadian Health Measures Survey 2007–2013. *International Journal of Hygiene and Environmental Health* 220 (2017) 189–200
- Schmidt, M., and M. Goebeler. Immunology of metal allergies. *J.Dtsch.Dermatol.Ges.* 13 (7):653-660, 2015.
- Schmied A., Aline Murawski, Marike Kolossa-Gehring, Peter Kujath. Determination of trace elements in urine by inductively coupled plasma-tanden mass spectrometry_ Biomonitoring of adults in the German capital region. *Chemosphere*, 285, 2021, 131425
- Schroijen C. , W. Baeyens, G. Schoeters, E. Den Hond, G. Koppen, L. Bruckers, V. Nelen, E. Van De Mieroop, M. Bilau, A. Covaci, , H. Keune, I. Loots, J. Kleinjans, W. Dhooze and Nicolas Van Larebeke. Internal exposure to pollutants measured in blood and urine of Flemish adolescents in function of area of residence. (2008) *CHEMOSPHERE.* 71(7). p.1317-1325
- Soyseth, V., H. L. Johnsen, and J. Kongerud. Respiratory hazards of metal smelting. *Curr.Opin.Pulm.Med.* 19 (2):158-162, 2013.



Vandevijvere S. , Ahmed Bensouda Mourri, Sihame Amsalkhir, Freddy Avni, Herman Van Oyen, and Rodrigo Moreno-Reyes. Fortification of Bread with Iodized Salt Corrected Iodine Deficiency in School-Aged Children, But Not in Their Mothers: A National Cross-Sectional Survey in Belgium. THYROID, Volume 22, Number 10, 2012

Wang, Z., and C. Yang. Metal carcinogen exposure induces cancer stem cell-like property through epigenetic reprogramming: A novel mechanism of metal carcinogenesis. Semin.Cancer Biol. 57:95-104, 2019.

