

MASTEROPPGAVE

Samfunnsernæring

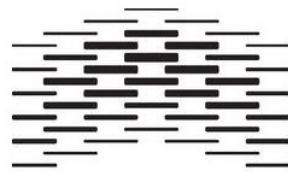
2014

Toksiske og essensielle metaller, status hos gatenarkomane

Renate Foss Skardal

Fakultet for helsefag

Institutt for helse, ernæring og ledelse



**HØGSKOLEN I OSLO
OG AKERSHUS**

Forord

Jeg skylder mange mennesker takk for deres bidrag før og under arbeidet med denne masteroppgaven. En stor takk rettes til min veileder førsteamanuensis Mone Eli Sæland ved høghskolen i Oslo og Akershus, som tipset meg om denne oppgaven, og som var prosjektleder for innsamlingen av de aktuelle dataene som ligger til grunn. Takk også for gode råd og veiledning, for at du alltid har vært tilgjengelig og stilt opp, og for ditt smittende og inspirerende engasjement for gatenarkomane.

Stor takk til mine medveiledere ved Folkehelseinstituttet, divisjonsdirektør og professor Helle Margrete Meltzer og seniorforsker og professor Margaretha Haugen, for at dere stilte opp og delte deres store innsikt og kunnskap med meg.

Takk også til de gatenarkomane som stilte seg velvillig til å la seg undersøke, til tross for deres strevsomme og omskiftelige liv.

Oslo, 15.mai 2014

Renate Foss Skardal

Sammendrag

Bakgrunn og mål

Gatenarkomane har en komplisert livssituasjon, blant annet med mange utfordringer tilknyttet helse og ernæring. Høy risiko for infeksjoner og et mangelfullt og ensidig kosthold gjør dem svært utsatt for sykdom.

I hvilken grad status av toksiske og essensielle metaller kan bidra til en forverret helsetilstand hos gatenarkomane har hittil vært uklart. Hensikten med denne oppgaven var derfor å beskrive forekomst av toksiske og essensielle metaller hos gatenarkomane, sammenligne denne med en referansegruppe som representerer normalpopulasjonen i Norge, i tillegg til referanse – og grenseverdier der det finnes.

Utvalg og metode

Materialet til denne oppgaven ble samlet inn i forbindelse med en studie gjort på gatenarkomane i Oslo i tidsrommet november 2001 til april 2003. Datainnsamlingen besto i antropometriske målinger, intervju, 24 timers kostholdsundersøkelse, samt blod- og hårprøver. Hos 85 gatenarkomane ble det foretatt komplette blodanalyser av toksiske og essensielle metaller. I tillegg ble det utført håranalyser på 19 respondenter for de metallene der også hår er en god biomarkør. Det ble deretter utført statistiske beregninger på tallmaterialet.

Resultater

Blodkonsentrasjonen av de toksiske metallene bly, kvikksølv og arsen og de essensielle metallene sink, selen og jern viste seg å være signifikant lavere hos gatenarkomane sammenlignet med referansegruppen, mens mangan var signifikant høyere.

Konklusjon

Ved å sammenligne matinntak hos gatenarkomane med referansegruppen og NORKOST 3, ses det et lavere inntak hos gatenarkomane for de fleste matvaregrupper. Det er sannsynlig at dette ligger til grunn for de tilfellene der gatenarkomane har lavere status av toksiske og essensielle metaller enn referansegruppen. Det er også rimelig å anta at høyere mangankonsentrasjonen skyldes de lave nivåene av serum ferritin.

Den største trusselen mot gatenarkomanes helse som ble funnet i disse resultatene er sannsynligvis lave konsentrasjoner av de essensielle metallene sink, selen og jern. Mangel på disse metallene gjør en allerede sårbar gruppe, med høy infeksjonsrisiko, ytterligere utsatt for sykdom. Det er mye usikkerhet rundt helserisikoen forbundet med funnene av toksiske metaller hos gatenarkomane, og selv med lavere konsentrasjoner enn referansegruppen kan ikke skadelige helseeffekter utelukkes. Likevel forteller dette sannsynligvis mest om et generelt dårlig kosthold og en dårlig ernæringsstatus blant de gatenarkomane.

Abstract

Background & Aim

Street addicts have a complicated life situation, including the many challenges associated with health and nutrition. High risks of infections and poor dietary intakes make them more susceptible to diseases.

To what extent the status of toxic and essential metals can contribute to a poor health condition in street addicts has so far been unclear. Therefore the objectives of this study were to describe the status of toxic and essential metals in street addicts, compared with a reference group representing the general population in Norway, and available reference values, as well as upper and lower limits for probably safe blood and hair concentrations of the metals.

Sample & Methods

The material used in this thesis was collected through a study of street addicts in Oslo from November 2001 to April 2003. Data collection consisted of anthropometric measurements, interview on demographic data and living conditions, one 24-hour dietary recall, as well as blood and hair samplings. Complete analyses of toxic and essential metals were obtained from 85 street addicts. In addition, 19 got hair samples analyzed for those metals in which hair is a good biomarker. Statistical calculations were then performed on the results from the analyzed material.

Results

The concentrations of the toxic metals lead, mercury and arsenic, and the essential metals zinc, selenium and iron proved to be significantly lower for the street addicts compared with the reference group, while the manganese levels were equivalently higher.

Conclusion

By comparing food intake among street addicts with the reference group and NORKOST 3, a lower intake in street addicts was seen for most food groups. This is likely to be the underlying cause in those cases where street addicts had lower status of toxic and essential metals than the reference group. Further, the higher manganese concentrations probably were due to the street addicts' generally low levels of serum ferritin.

The greatest threats to the street addicts' health, based on these results, were probably the low concentrations of the essential metals zinc, selenium and iron. The lack of these metals made this vulnerable group at high risks of infections, and further more susceptible to diseases and ailments. Regarding the possible harmful impact from the toxic metals, the street addicts' health risks were unclear. Even with lower concentrations than the reference group, harmful health effects cannot be excluded. Yet these findings probably confirmed the generally poor dietary intakes and the unsatisfactory nutritional status among the street addicts in this study.

Innhold

1.0. Innledning.....	1
2.0. Bakgrunn	3
2.1. Rusmisbruk.....	3
2.1.1. Årsaker og risikofaktorer	3
2.1.2. Avhengighet	4
2.1.3. Helsetilstand og ernæringsstatus	5
2.2. Toksiske metaller	7
2.2.1. Kadmium (Cd).....	7
2.2.2. Kvikksølv (Hg).....	8
2.2.3. Bly (Pb)	9
2.2.4. Arsen (As)	11
2.3. Essensielle metaller	13
2.3.1. Sink (Zn)	13
2.3.2. Selen (Se)	15
2.3.3. Mangan (Mn).....	16
2.3.4. Jern (Fe).....	18
2.4. Interaksjon.....	21
3.0. Hovedmål og delmål	23
4.0. Metode.....	24
4.1. Studiedesign	24
4.2. Rekruttering.....	24
4.3. Utvalg.....	25
4.4. Referansegruppen.....	27
4.5. 24-timers kostintervju	28
4.6. Analyse av toksiske og essensielle metaller i blod og hår	28
4.7. Statistiske beregninger	29
4.8. Referanse- og grenseverdier.....	30
4.8.1. Toksiske metaller	30
4.8.2. Essensielle metaller	30
5.0. Resultater.....	32

6.0. Diskusjon.....	42
6.1. Metode.....	42
6.1.1. Studiedesign	42
6.1.2. Validitet, definisjoner	42
6.1.2.1. Utvalg, ekstern validitet	43
6.1.2.2. Datainnsamling, intern validitet	44
6.1.3. Sammenligningsgrunnlag.....	46
6.2. Resultater og funn	47
6.2.1. Toksiske metaller	47
6.2.1.1. Kadmium.....	47
6.2.1.2. Kvikksølv.....	49
6.2.1.3. Bly.....	52
6.2.1.4 Arsen.....	54
6.2.2. Essensielle metaller	57
6.2.2.1. Sink.....	56
6.2.2.2. Selen.....	58
6.2.2.3. Mangan.....	61
6.2.2.4. Jern.....	63
7.0. Konklusjon	66
Litteraturliste	68

Liste over tabeller

Tabell 2.1. Oversikt over utvalgte toksiske metaller med kilder og mulige helseskader ved eksponering.	13
Tabell 2.2. Oversikt over de utvalgte essensielle metallene med kilder, mangelsymptomer og mangelsykdommer.	20
Tabell 5.1. Demografiske data og toksiske og essensielle metaller hos gatenarkomane (Median, P5-P95)	33
Tabell 5.2. Toksiske metaller i blod hos gatenarkomane og referansegruppen (Median, P5-P95).	35
Tabell 5.3. Essensielle metaller i blod hos gatenarkomane og referansegruppen (Median, P5-P95).	37
Tabell 5.4. Blodverdier av toksiske og essensielle metaller og S-ferritin hos kvinner blant gatenarkomane og i referansegruppen (Median, P5-P95)..	38
Tabell 5.5. Blodverdier av toksiske og essensielle metaller hos menn blant gatenarkomane og i referansegruppen (Median, P5-P95).	39
Tabell 5.6. Korrelasjonskoeffisienter (Spearman's rho) mellom blodkonsentrasjoner av ulike metaller og S-ferritin hos gatenarkomane	39
Tabell 5.7. Inntak av mat hos gatenarkomane med tungmetallanalyser (N=85) og gatenarkomane i hele utvalget som hadde spist siste døgn (N=184) sammenlignet med NORKOST 3	41

Liste over figurer

Figur 4.1. Oversikt over inviterte, ekskluderte og inkluderte informanter.	26
Figur 5.1. Korrelasjon mellom kadmium og S-ferritin hos gatenarkomane, begge kjønn.....	40
Figur 5.2. Korrelasjon mellom bly og S-ferritin hos gatenarkomane, begge kjønn.....	40
Figur 5.3. Korrelasjon mellom mangan og S-ferritin hos gatenarkomane, begge kjønn.	40
Figur 5.4. Korrelasjon mellom kadmium og selen hos gatenarkomane, begge kjønn	40
Figur 5.5. Korrelasjon mellom kvikksølv og selen hos gatenarkomane, begge kjønn	40

Liste over forkortelser

As – Arsen

ATSDR – Agency for Toxic Substances and Disease Registry

Cd – Kadmium

CRP – C-reaktivt protein

EC – European Commission

EFSA – The European Food Safety Authority

Fe – Jern

Hg – Kvikksølv

HR-ICP-MS – Høyopløselig induktivt koplet plasma massespektrometri

IARC – The International Agency for Research on Cancer

KMI – Kroppsmasseindeks

Mn – Mangan

NHANES – National Health and Nutrition Examination Survey

NIDA – National Institute on Drug Abuse

NINA – Norsk institutt for naturforskning

N.s – Ikke signifikant

NSD – Norsk samfunnsvitenskapelig datatjeneste

Pb – Bly

PCB – Polyklorerte bifenyler

REK – Regionale komiteer for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk

Se – Selen

SIRUS – Statens institutt for rusmiddelforskning

SNT - Statens Næringsmiddeltilsyn

UNEP – United Nations Environment Programme

WHO – World Health Organization

Zn – Sink

Ordforklaringer

Rusmisbruk – Tilbakevendende eller kontinuerlig bruk av rusmidler som medfører yrkesmessige, skolemessige, familiære, mellommenneskelige eller sosiale problemer, eller som fører til farlige situasjoner eller rusmiddelrelaterte lovbrudd.

Sprøytemisbrukere – Personer som jevnlig inntar illegale, narkotiske stoffer med sprøyte.

Gatenarkomane – Bostedsløse narkomane, som oftest sprøytemisbrukere.

Rusmidler – Berusende stoffer som har en viss vanedannende effekt. Eksempler er alkohol, nikotin, koffein eller narkotiske stoffer.

Opiater – Fellesbetegnelse på ulike stoffer fremstilt fra opiumsvalmuen eller syntetisk framstilte stoffer med en tilsvarende virkning. Disse stoffene påvirker opioidreseptorer i sentralnervesystemet og virker smertestillende. Eksempler på opiat er morfin, heroin og kodein.

Heroin – Halvsyntetisk opiat (di-acetyl-morfin) med smertedempende og euforiske egenskaper. Stoffet er sterkt avhengighetsskapende.

Amfetamin – Også kalt "speed". Syntetisk, sentralstimulerende stoff som blant annet gir økt våkenhet og energi, økt selvfølelse, hyperaktivitet, økt blodtrykk og nedsatt appetitt. Sterkt avhengighetsskapende.

Kokain – Utvinnes fra bladene til den søramerikanske kokabusken. Sentralstimulerende stoff som gir den samme effekten som beskrevet for amfetamin, i tillegg til en lokalbedøvende effekt. Sterkt avhengighetsskapende.

Referanseverdi eller referanseområde – Henviser til en normalverdi eller et normalområde målt i gitte populasjoner eller grupper. Det kan være ulikt referanseområde for ulike grupper, blant annet for menn og kvinner. Innen medisin dekker referanseområde vanligvis tallverdier for 95% av analyseresultatene fra en antatt frisk populasjon.

Grenseverdi – Øvre eller nedre verdi for hva som anses å ikke gi økt risiko for skadelig helseeffekt.

1.0. Innledning

Rusmisbruk angår mange og har store negative konsekvenser både for brukere, pårørende og samfunnet for øvrig (Bretteville-Jensen & Amundsen, 2006). I tillegg til kostnader og skader for misbrukerne selv og pårørende, kommer betydelige summer som det offentlige bruker til politi-, fengsels- og rettsvesen, helsetjenester, behandling og sosialhjelp (Bretteville-Jensen, 2005). Narkotikabruk er forbundet med ulike former for illegal virksomhet, deriblant vinningskriminalitet, salg av narkotiske stoffer og prostitusjon. De fleste gatenarkomane har lav utdanning, og deres eventuelle tilknytning til arbeidslivet er ustabil og flesteparten mottar offentlig støtte. Det ble anslått å være mellom 8800 og 12500 sprøytebrukere i Norge i 2008. Tilsvarende i Oslo ble anslått til 2400–3400 samme år (Lund et al., 2010).

Rusmisbrukere har mange utfordringer tilknyttet helse og ernæring. For sprøytemisbrukere vil injisering i seg selv føre med seg stor risiko for en rekke ulike sykdommer og skader (Fekjær, 2008). Deling av brukerutstyr, bruk av ikke-sterile sprøyter og bomskudd gir økt risiko for lokale infeksjoner. Disse blir sjeldent medisinsk behandlet og fører ofte til alvorlige komplikasjoner. I tillegg er både feilernæring og underernæring et stort problem (Islam et al., 2002). Gatenarkomane har en lavere kroppsmasseindeks (KMI) og dårligere ernæringsstatus sammenlignet med befolkningen for øvrig (Sæland et al., 2011).

I likhet med flere andre næringsstoffer vil utilstrekkelig inntak av de essensielle metallene på sikt kunne føre til flere helseproblemer (Bjørneboe & Moskaug, 2007; Prasad, 2008). Nedsatt immunrespons og infeksjonsresistens, atferdsendringer, nedsatt muskelfunksjon, slapphet og svimmelhet er noen av symptomene som kan oppleves (Bjørneboe & Moskaug, 2007; Iversen, 2007; Pedersen, Hjartåker & Anderssen, 2009). Flere av disse symptomene vil også gjøre individet mer utsatt for annen type sykdom. Et variert kosthold er den beste måten å sikre en balansert tilførsel av næringsstoffer på (Pedersen et al., 2009), noe som er en utfordring for gatenarkomane som har et lavt matinntak og lite variert kosthold (Sæland et al., 2011).

Selv i lave konsentrasjoner vil toksiske metaller kunne føre til en rekke helseproblemer (Meltzer et al., 2000; White & Sabbioni, 1998), og kostholdet er for mange den største eksponeringskilden. Nervesystemet og nyrer er organsystemer spesielt utsatt for skader (The European Food Safety Authority [EFSA], 2010; EFSA, 2012), men i tillegg ses også en økt risiko for kreft, blant annet i lunge, blære og hud når det kommer til

arsenforgiftning, og i lunge, livmor, urinblære og bryst når det gjelder kadmium (EFSA, 2009a; EFSA, 2009b). For å unngå helseskader har det derfor for flere av de toksiske metallene blitt satt en øvre grense for inntak gjennom mat. Også anbefalt inntak har blitt angitt for de fleste essensielle metallene for å sikre en tilstrekkelig status. Det er derimot ikke like klart definert hva som er akseptabel konsentrasjon i blod og hår for flere av metallene. Blod- og hårkonsentrasjoner kan brukes for å bestemme pågående eksponering eller kroppsbyrde av de aktuelle metallene, og dermed gi en indikasjon på om man er utsatt for mangelsykdommer og skadelige helseeffekter (Hall et al., 2007; Hu et al., 2007; Iversen, 2007; Järup, Alfven, Persson, Toss & Elinder, 1998; Slotnick & Nriagu, 2006; Verdens helseorganisasjon [WHO], 1990; WHO, 1996; WHO, 2001; Zheng, Fu, Dydak & Cowan 2011).

Det ses en klar sammenheng mellom de essensielle og toksiske metallene, og i mange tilfeller vil virkningen av toksiske metaller kunne endres ved interaksjon med de essensielle (Goyer, 1997). Det antas at mangel på essensielle metaller øker risikoen for skadelig påvirkning fra de toksiske, noe som gjør det viktig å opprettholde optimal status av de essensielle.

Med tanke på kjennskapen man allerede har til dårlig ernæringsstatus hos gatenarkomane, er det viktig å få kartlagt hva konsentrasjonen av de ulike metallene er og belyse eventuelle helseproblemer i tilknytning til det. Dette vil kunne være til hjelp med tanke på skadereduksjon, behandling og forebygging av sykdom og lidelse. Hovedmålet med denne oppgaven er derfor å beskrive status av toksiske og essensielle metaller hos gatenarkomane og sammenligne disse med en gruppe som representerer normalpopulasjonen, og referanse- og grenseverdier der det finnes.

2.0. Bakgrunn

I dette kapitlet presenteres relevant teori for å belyse og gi en bredere forståelse av masteroppgavens tema og hovedmål. Innledningsvis vil det bli redegjort for rusmisbruk og bakgrunn for rusavhengighet, samt noen av de helsemessige utfordringene rusmisbrukere har, både i forhold til infeksjonsstatus, ernæringsstatus og matvaner. Deretter følger en presentasjon av de ulike toksiske og essensielle metallene denne oppgaven skal omhandle, med informasjon om deres funksjon og innvirkning på kroppen, fra hvilke kilder man får dem tilført, og mål på konsentrasjon i kroppen. I tillegg presenteres symptomer og skader toksiske og essensielle metaller kan gi ved henholdsvis for høyt inntak og for lavt inntak.

2.1. Rusmisbruk

2.1.1. Årsaker og risikofaktorer

Rusmisbruk referer til atferdsmønstre som alle innebærer en nærmest tvangsmessig bruk av kjemiske stoffer som er skadelig for både individ og samfunn (National Institute on Drug Abuse [NIDA], 2010). De fleste utsetter seg for rusmidler fra tid til annen, men bare en undergruppe opplever tap av kontroll og utvikling av avhengighet (Robinson, Feng & Nestler, 2013). Overgangen til denne tilstanden er sterkt påvirket av både individets genetik, miljø og den psykologiske og sosiale konteksten som ruseksponering skjer i.

Gener, i kombinasjon med miljøpåvirkninger, står for store deler av risikoen for utvikling av avhengighet (Robinson et al., 2013). I tillegg kan kjønn, etnisitet, og tilstedeværelsen av psykiske lidelser påvirke risikoen. En persons miljø omfatter mange forskjellige faktorer, fra familie og venner til sosioøkonomisk status og livskvalitet generelt. Faktorer som gruppepress, fysisk og seksuelt misbruk, stress, og oppvekstvilkår kan fremme utvikling av avhengighet. Genetiske og miljømessige faktorer samhandler med kritiske utviklingsstadier i en persons liv og påvirker sårbarhet for avhengighet. Selv om det finnes unntak, er hovedregelen at rusmisbrukere har hatt store personlige problemer under oppveksten, lenge før de utvikler avhengighet (Fekjær, 2008). Lærings- og atferdsproblemer i skolen er en kjent risikofaktor, det samme er alkoholproblemer hos en eller begge foreldre. I tillegg viser det seg at å oppleve traumer, være utsatt for mobbing, ha skilte foreldre, vokse

opp borte fra sine foreldre eller å være under barnevernet også innebærer økt risiko for rusmisbruk.

Disse risikofaktorene sammenfaller også med utvikling av psykiske lidelser, noe som ses i stor grad hos rusmisbrukere, spesielt blant sprøytenarkomane (Fekjær, 2008). I en norsk studie av rusmisbrukere i behandling ble depresjon, angst og alvorlige tanker om å ta sitt eget liv oppgitt hos omtrent 60 prosent av utvalget (Melberg, Lauritzen & Ravndal, 2003). 49 prosent av kvinnene og 39 prosent av mennene hadde gjort ett eller flere selvmordsforsøk. Disse tallene viser at det er en stor andel med psykiske lidelser blant rusmisbrukere også i Norge. Sammenhengen mellom rusmisbruk og psykiske lidelser kan være mange. Utover sammenfallende risikofaktorer, kan feilernæring, rusmisbruk og komplikasjonene av dette forverre psykiske symptomer (Fekjær, 2008). Noen teorier legger også vekt på at personer med psykiske lidelser ender opp som rusmisbrukere i et forsøk på selvmedisinering med narkotiske stoffer. En mulig faktor er også at ensomme og usikre mennesker søker til rusmiljøet for å få en gruppetilhørighet og identitet.

2.1.2. Avhengighet

Det ligger sammensatte og ulike årsaker bak rusmisbruk, men felles er behovet for hjelp til å lindre angst, smerte og depresjon eller for å oppleve oppstemthet og lykke (Wikler & Razor, 1953; NIDA, 2010). Ved gjentatt, regelmessig bruk vil rusen føre til en fysisk avhengighet. Når denne avhengigheten oppstår og utvikler seg vil den ønskede lindringen eller oppstemtheten bli vanskeligere å oppnå, og etter hvert vil rusmiddelet nesten utelukkende brukes for å forebygge abstinenser. Trangen til narkotika kan vedvare hele livet og tilbakefall forekommer selv etter tiår med avholdenhet (Robinson et al., 2013). Narkotika induserer antagelig varige endringer i hjernen som ligger til grunn for en avhengighetsatferd, og en tilsynelatende tilsvarende avhengighet kan forekomme ved eksponering for et bredt utvalg av kjemiske stoffer eller aktiviteter som gambling og sex. En vanlig mekanisme på tvers av disse ulike formene for avhengighet er sannsynligvis aktivering av hjernens belønningssystem og frigjøring av dopamin og endorfiner (Gardner, 2011; Lund et al., 2010; NIDA, 2010; Robinson et al., 2013). Narkotikamisbruk aktiverer hjernens belønningssystem langt sterkere og mer vedvarende enn naturlig industert belønning. Etter hvert vil det utvikles toleranse for det narkotiske stoffet og høyere dose eller sterkere stoffer må til for å aktivere belønningskretsen i samme grad. Vedvarende bruk av narkotiske stoffer vil gjøre den

rusavhengige ute av stand til å oppnå tilstrekkelige følelser av belønning og velvære uten tilførsel av rusmidler, noe som ytterligere bidrar til å opprettholde avhengigheten. Det er imidlertid uenighet om denne forklaringen på avhengighet. Forsøk har vist at dyr som mangler dopaminreseptorer i sitt nervesystem har samme forhold til rusmidler som andre, slik at evnen til å registrere dopamin ikke påvirker dyrenes forhold til rusmidler (Garris et al., 1999; Rocha et al., 1998; Sora et al., 1997). Det hevdes likevel at stoffenes kjemiske egenskaper ikke er likegyldige, men at psykososiale faktorer spiller en langt viktigere rolle (Fekjær, 2008).

2.1.3. Helsetilstand og ernæringsstatus

I tillegg til stor fare for overdose og brå død, knyttes det mange helseproblemer til narkotikamisbruk. Narkotiske stoffer i seg selv har vist seg å hemme en rekke immunfunksjoner, blant annet immunresponsen, ved å hindre T-celleaktivering. Dette vil svekke immunsystemet og føre til høyere risiko for infeksjoner (Ansari, 2004). Narkotiske stoffer vil også kunne øke risikoen for metabolske forstyrrelser, for eksempel nedsatt glukosetoleranse, diabetes og hjerte-karsykdommer (Adams & Hewison, 2008; Chandra, 1997; Zadak et al., 2009). Både diabetes og hjerte-karsykdommer har vist seg å være mer utbredt blant rusmisbrukere enn hos andre befolkningsgrupper (Parillo & Riccardi, 2004; Selwyn, 1996).

De som har et langvarig narkotikamisbruk bak seg, hvor injisering av heroin, amfetamin, kokain eller opiater ofte inngår, er mest utsatt for sykdom (Storvoll et al., 2010). Injisering i seg selv fører med seg stor risiko for en rekke ulike sykdommer og skader (Fekjær, 2008). Deling av brukerutstyr og bruk av ikke-sterile sprøyter, samt bomskudd, hvor sprøyteinnholdet havner utenfor blodåren, gir grobunn for lokale infeksjoner. Disse blir ofte ikke medisinsk behandlet og kan utvikle seg til en rekke komplikasjoner slik som abscesser, venebetennelser, infeksjon i muskler, ødem, blodpropp og koldbrann. Infeksjonen kan også gå videre fra lokalområdet og gi hjernehinnebetennelse, blodforgiftning og lungeabscesser.

Deling av sprøyter gjør også narkomane spesielt utsatt for leverbetennelsene hepatitt B og C, i tillegg til hivsmitte og aids (Fekjær, 2008; Walsch, Verster, Rodolph & Akl, 2014). Hepatitt A og B kan forebygges med vaksiner og har også et mildere sykdomsforløp enn hepatitt C (Fekjær, 2008). Hepatitt C vil for mange narkomane gå over i et kronisk stadium,

og dermed kunne føre til leverødeleggelse, kreft og død. Det finnes behandling som kan redusere faren for alvorlige komplikasjoner, men mange gatenarkomane lever for uregelmessig til å gjennomføre en slik behandling. I Oslo er det anslått at mellom 70 og 80 prosent av sprøytemisbrukere er smittebærere av hepatitt C, og Sæland et al. fant så mye som 85 prosent i sin studie av gatenarkomane i Oslo (Sæland et al., 2008).

Infeksjoner og sykdommer vil i stor grad påvirke ernæringsstatus hos rusmisbrukere (Diaz-Flores, Sanudo, Rodriguez & Romero, 2004), blant annet ved å øke kroppens omsetning av de essensielle metallene og dermed gjøre behovet større og konsentrasjonen lavere dersom inntaket ikke blir økt (Bhaskaram, 2002). Disse menneskene har en lavere KMI og dårligere ernæringsstatus sammenlignet med befolkningen for øvrig, og både feilernæring og underernæring er et stort problem. Dette gir et svekket immunforsvar og gjør dem desto mer mottagelige for akutte og kroniske infeksjoner og andre typer sykdommer (Islam et al., 2002). Bruk av narkotika vil også påvirke matinntaket og metabolismen. Målorganene for narkotiske stoffer er sentralnervesystemet og hormonsystemet, deriblant binyrebarken og kjønnskjertlene (Tamrazi & Almast, 2012). Rusmisbrukere har i tillegg ofte problemer med tørrhet i munnen, tygge- og svelgevansker, redusert sekresjon av fordøyelsesvæsker og hemmet motilitet gjennom hele tarmkanalen (McGrath & Chan, 2005). Dette svekker fordøyelsen og absorpsjon av næringsstoffer som igjen bidrar til feilernæring.

Den opprinnelige studien der utvalget til denne undersøkelsen er hentet fra, viste at flertallet av gatenarkomane ikke hadde tilstrekkelig inntak av vitaminene B1 (tiamin), B2 (riboflavin), niacin, vitamin C, vitamin D, og mineralene mangan, jern, kalsium, sink og kobber (Sæland et al., 2011). Det kom også fram at de ofte velger usunn mat og drikke, som søte bakervarer og sukkerholdig brus, framfor sunn mat, noe som er med på å opprettholde en dårlig ernæringsstatus. I tillegg vil abstinens og mangel på narkotiske stoffer gi et større opplevd ubehag enn mangel på mat. Dette kombinert med en uregelmessig livsstil og manglende rutiner tilknyttet mat, fører til en nedprioritering av måltider og gir et lavt mat- og næringsinntak.

2.2. Toksiske metaller

Toksiske metaller er grunnstoffer som selv i lave konsentrasjoner kan gi alvorlige helseskader hos eksponerte individer (Meltzer et al., 2000; White & Sabbioni, 1998). Disse stoffene finnes naturlig forekommende i miljøet, men også som resultat av menneskelig forurensing. For de fleste vil mat og drikke være den største kilden til eksponering, men også tobakk, yrkeseksponering og luft kan utgjøre en betydelig andel (EFSA, 2012; EFSA, 2009a; EFSA, 2009b; Gulson, 2008).

2.2.1. Kadmium (Cd)

Forekomst og eksponering

Kadmium er et toksisk metall som finnes både naturlig forekommende i miljøet og som resultat av industri og landbruk, blant annet fra fosfatgjødsel, husdyrgjødsel og kloakkslam (United Nations Environment Programme [UNEP], 2010). Tobakk er den største kilden til kadmium for den delen av befolkningen som røyker, mens mat er den største kilden for ikke-røykere, sett bort fra de som er yrkeseksponerte (EFSA, 2009b). Matvarer som bidrar vesentlig til det totale inntaket av kadmium er korn og kornprodukter, grønnsaker, nøtter og belgfrukter. Dette gjør også at vegetarianere har en større risiko for høyt kadmiuminntak enn befolkningen for øvrig. Barn er også mer utsatt enn voksne på grunn av høyt kadmiuminntak i forhold til kroppsvekt.

Påvirkning på kroppen

Mellom 3 og 5 prosent av kadmium i mat blir absorbert og distribuert rundt i kroppen (EFSA, 2009b). Videre blir kadmium lagret, hovedsakelig i lever og nyrer, og har en halveringstid på mellom 10 og 30 år. Kadmium er primært giftig for nyrene, og langvarig eller høy eksponering vil kunne føre til nyresvikt. The International Agency for Research on Cancer (IARC) har klassifisert kadmium som et kreftfremkallende stoff for mennesker på grunnlag av yrkesrelaterte studier (EFSA, 2009b). Nyere befolkningsstudier har vist at mennesker som blir eksponert for kadmium får økt risiko for kreft i lunger, livmor, urinblære, og bryst. Også kreft i galleblære, skjoldbruskkjertel og testikler har vært satt i sammenheng med kadmiumeksponering (Huff, Lunn, Waalkes, Tomatis & Infante, 2007). Kadmium har i

tillegg vært assosiert med økt risiko for osteoporose, nevrotoksisitet, fosterskader og nedsatte endokrine og reproduktive funksjoner (EFSA, 2009b). Kadmiums absorpsjon og medfølgende toksisitet påvirkes blant annet av annen sykdom og ernæringsstatus, og da spesielt lave nivåer av sink og jern som gir økt opptak av kadmium (EFSA, 2009b).

Måling av konsentrasjon

Kadmium i blod er regnet som den mest pålitelige biomarkøren for nylig kadmiumeksponering (Järup et al., 1998). I tillegg er kadmium i blod en god markør på langtidseksponering hos personer som ikke er yrkeseksponert og hovedsakelig får kadmium tilført gjennom kostholdet

2.2.2. Kvikksølv (Hg)

Forekomst og eksponering

Kvikksølv i miljøet er både naturlig forekommende og som resultat av menneskeskapt forurensing. Forbruket av kvikksølv er redusert med økende bevissthet om dets giftighet, men nye utslipp fra naturlige og menneskeskapt kilder er fremdeles betydelig. Sirkulering av allerede eksisterende kvikksølv i miljøet er også et stort forurensningsproblem (Airey, 1983).

Kvikksølv kan deles i tre hovedgrupper; Organisk kvikksølv, uorganisk kvikksølv og metallisk kvikksølv (EFSA, 2012; U.S. Department of Health and Human Services, 1999). Mennesker er blant annet utsatt for kvikksølveksponering gjennom kostholdet, da hovedsakelig i fisk og annen sjømat. Dette er en stor kilde til organisk metylkvikksølv. Eksponering ses også fra amalgamfyllinger i tenner. Disse inneholder omtrent 50 prosent metallisk kvikksølv. Man kan også eksponeres via forurenset luft, hudkontakt eller ved å innta mat eller vann som inneholder kvikksølv.

Påvirkning på kroppen

De ulike typene kvikksølv absorberes og distribueres i ulik grad i kroppen, og av uorganisk kvikksølv blir rundt 15 prosent absorbert (EFSA, 2012). Metylkvikksølv inntatt gjennom mat og vann vil bli nesten fullstendig absorbert og distribuert i hele kroppen. (EFSA, 2012; Airey, 1983). Metylkvikksølv har en halveringstid på mellom 70 og 80 dager i menneskekroppen, avhengig av hvor det lagres, og det tar måneder å bli kvitt det helt.

Kvikksølv kan krysse blod-hjernebarrieren og morkaken, noe som gjør både hjerne, nervesystem og foster spesielt utsatt (EFSA, 2012).

De ulike typene kvikksølv kan skade på forskjellige måter, men nervesystemet og nyrene er mest utsatt (EFSA, 2012). Hemming av proteinsyntesen er en av de tidligste påvisbare effektene i den voksne hjernen som blant annet kan gi hukommelsessvikt og personlighetsforandring. Man har også sett synsforandringer, døvhet, nummenhet og nyresykdom. I tillegg kan kvikksølv føre til molekylære mekanismer som igjen gir betennelser, blodpropp, dyslipidemi og hypertensjon. Hos barn vil man også kunne se forstyrrelser i utvikling av intelligens og kognitive ferdigheter. De mest utsatte gruppene for kvikksølvforgiftning er ufødte barn, de som inntar store mengder fisk og sjømat, mennesker med amalgamfyllinger og de som arbeider i kvikksølveksponerte yrker, slik som industriarbeidere og tannhelsepersonell.

Måling av konsentrasjon

Langvarig og jevnlig inntak av fisk er den viktigste kilden til metylkvikksølv, og vanligvis totalt kvikksølv, i blod (WHO, 1990). Målinger i blod vil også best representere nylig eksponering for kvikksølv. Når et måltid som inneholder metylkvikksølv blir spist, vil blodverdiene av kvikksølv være på sitt høyeste mellom 4 og 14 timer senere (Airey, 1983). Hår har i mange studier blitt brukt som biomarkør for lengre tids kvikksølveksponering (WHO, 1990). På det tidspunktet hår dannes vil kvikksølv fra blodkapillærene trenge inn i hårsekkene. Ettersom håret vokser vil kvikksølveksponering over tid gjengis langs hårstrået. Kvikksølvnivået i håret nærmest hodebunnen reflekterer den siste eksponeringen, mens hår lenger fra hodebunnen representerer tidligere blodkonsentrasjoner (Cernichiari et al., 1995; WHO, 1990).

2.2.3. Bly (Pb)

Forekomst og eksponering

Bly er et toksisk metall som primært finnes i uorganisk form, ofte som resultat av gruvedrift (EFSA, 2010). Bly blir utvunnet fra malmgruver og er spesielt mye brukt i batteriproduksjon, men brukes også i produksjon av ammunisjon, keramikk, glass og maling

(Agency for Toxic Substances and Disease Registry [ATSDR], 2007). Utslipp av bly har sunket dramatisk de siste 30 årene (UNEP, 2010), og skyldes hovedsakelig restriksjoner og forbud mot bruk av blyholdig bensin, men også økt fokus på overvåkningskontroll av luftforurensing.

Mennesker eksponeres hovedsakelig via mat, vann og innånding fra luften, samt noe via støv og jord (Gulson, 2008). Kornprodukter er den matvaregruppen som bidrar med mest bly i kostholdet, videre følger melkeprodukter, alkoholfrie drikkevarer (te, brus og kaffe) og grønnsaker (EFSA, 2010).

Påvirkning på kroppen

Absorpsjonen av bly fra mat varierer, og blir blant annet påvirket av hvor lenge det er siden forrige måltid. Ved sult og faste vil det absorberes flere ganger så mye bly som dersom man har spist regelmessig (ATSDR, 2007). Absorpsjon av bly vil bli mindre dersom maten er rik på andre metaller, slik som sink og jern (Hu, Shih, Rothenberg & Schwartz, 2007).

Absorbert bly føres blant annet gjennom lever og nyrer, og kan i tillegg krysse både blod-hjernebarrieren og morkaken (EFSA, 2010). Bly lagres til slutt hovedsakelig i ben hvor halveringstiden er mellom 10 og 30 år. I blod er halveringstiden omtrent 30 dager.

Bly påvirker så godt som alle kroppens systemer, inkludert hormonsystemet, immunsystemet, blodet og reproduksjonsorganene (EFSA, 2010). Likevel er bly ansett som mest skadelig for nervesystemet, i større grad hos foster og barn enn voksne (International Agency for Research on Cancer, 2006). Hos barn kan bly forårsake svekket kognitiv utvikling og nedsatt intelligens selv i små doser. Eksponering for bly har hos voksne blitt assosiert med hypertensjon, Alzheimers sykdom, skjelettlidelser, anemi og nyresykdom (Bolin et al. 2006; Glenn, Stewart, Links, Todd & Schwartz, 2003; Møller og Kristensen, 1992). Forsøk på dyr har vist en sammenheng mellom bly og flere ulike typer kreft, blant annet i hjernen og i nyrene (EFSA, 2010). Om dette lar seg videreføre til mennesker er uklart, men blyeksponering gjennom mat anses ikke for å være kreftfremkallende.

Måling av konsentrasjon

Blykonsentrasjon i blod gir oss et bilde av mengden sirkulerende bly i kroppen (Hu et al., 2007). Dette er både fra nylig eksponering, men også det som har blitt mobilisert fra

bløtvev og i noen grad bein. Det betyr at bly i blod reflekterer både nylig eksponering og kroppens lager av bly, noe som vanskelig kan skilles fra hverandre. Kroppens belastning av bly vil øke med alderen på grunn av den konstante akkumuleringen i bein, men også på grunn av økende beintap og dermed økt frigjøring av bly (EFSA, 2010). Bly i hår kan delvis reflektere ytre forurensing, og vil dermed ikke være noe godt mål på blybelastningen i kroppen (Harkins & Susten, 2003; Seidel, Kreutzer, Smith, McNeel & Gilliss, 2001).

2.2.4. Arsen (As)

Forekomst og eksponering

Arsen forekommer naturlig i miljøet og er til stede i jord, grunnvann og planter (EFSA, 2009). Historisk sett har bruk av arsenholdige plantevernmidler og bruk av arsen i bevaring av tømmer bidratt til stor grad av miljøforurensing (EFSA, 2009; WHO, 2001). I dag er gruvedrift, brenning av fossilt brensel og smelting av kobber-, bly-, kobolt- og gullmalm de største industrielle prosessene som bidrar til menneskeskapt arsenforurensning av luft, vann og jord (EFSA, 2009).

Eksponering via kosten er den klart mest dominerende kilden til arsen hos mennesker, og sammenlignet med eksponering fra matvarer vil andre typer eksponering, slik som fra luft og tobakksrøyk, sannsynligvis være av mindre betydning for befolkningen i Norge og EU (EFSA, 2009). På verdensbasis ser man at fisk og andre sjømatprodukter, samt kornprodukter, da i hovedsak ris, er hovedkilden til arsen hos den voksne befolkning. Flere studier har vist en sammenheng mellom utbredelsen og alvorlighetsgraden av arsenrelaterte helseskader og indikatorer for utilstrekkelig mat- og ernæringsstatus, noe som tyder på at grupper med dårlig kosthold er spesielt utsatt (Vahter, 2007). Dette kan skyldes flere faktorer, deriblant arsens evne til å indusere oksidativt stress, samtidig som det hemmer flere antioksidantsystemer. En dårlig ernæringsstatus og lavt inntak av antioksidanter gir dårligere forsvarssystem mot disse effektene.

Påvirkning på kroppen

Arsen forekommer i et bredt spekter av arsenforbindelser, og absorpsjonen av disse er vanligvis over 70 prosent (EFSA, 2009). Uorganisk arsen, som er den mest giftige formen,

absorberes nesten fullstendig. Hvor mye av mengden arsen målt i mat som faktisk er uorganisk er vanskelig å si, da det vanligvis bare blir foretatt beregning av total mengde arsen. Det er likevel anslått at mellom 50 og 100 prosent av total arsen i mat er uorganisk.

I kroppen blir arsen fordelt i blodet mellom plasma og erytrocyttene, bundet til hemoglobin (EFSA, 2009). Vanligvis vil arsen bli skilt ut fra blodet i løpet av få timer etter absorpsjon og distribuert videre til nesten alle organer. Arsen vil også kunne krysse over til morkake og påvirke foster.

Arsenforgiftning kan gi kreft i lunger, blære og hud, og har i tillegg vist å kunne føre til andre sykdommer slik som diabetes, perifer nevropati, ulike hudsykdommer og hjerte- og karsykdom (EFSA, 2009). Det har tidligere blitt operert med en maksimal grense for trygt inntak av arsen gjennom kostholdet, men tatt i betraktning usikkerheten rundt mulig dose-responsforhold er denne nå gått bort ifra.

Måling av konsentrasjon

Målinger av arsen i fullblod og hår vil kunne vise eksponering både over en kortere og lengre periode (Hall et al., 2006; Hall et al., 2007). Arsen er ute av blodet innen få timer etter absorpsjon, derfor vil måling av arsen i blod best reflektere nylig arseneksponering. Likevel vil blodnivået av arsen nå et stabilt nivå ved kronisk eksponering over tid og kunne være en pålitelig biomarkør for uorganisk arsen også over lengre tid. Når arsen er absorbert i kroppen akkumuleres det i hår og negler (WHO, 2001). Siden hår og negler gror sakte er de antatt å være gode biomarkører for langtidseksponering av arsen, og da i hovedsak uorganisk arsen.

Tabell 2.1. viser en oversikt over de utvalgte toksiske metallene med kilder og mulige helseskader ved eksponering.

Tabell 2.1. Oversikt over utvalgte toksiske metaller med kilder og mulige helseskader ved eksponering.

Metall	Kilder	Helseskader ved eksponering
Kadmium	Tobakk	Kreft i lunger, livmor, urinblære, og bryst, galleblære, skjoldbruskkjertel og testikler.
	Korn og kornprodukter, grønnsaker, nøtter og belgfrukter.	Osteoporose, nevrotoksisitet, fosterskader, nedsatte endokrine og reproduktive funksjoner, nyresykdom.
Kvikksølv	Fisk og annen sjømat.	Personlighetsforandringer, synsforandringer, døvheter, nummenhet og hukommelsessvikt.
	Amalgamfyllinger, forurenset luft, hudkontakt.	Betennelser, blodpropp, dyslipidemi, hypertensjon, og nyresykdom Hos barn: forstyrrelser i utvikling av intelligens og kognitive ferdigheter
Bly	Kornprodukter.	Hypertensjon, Alzheimers sykdom, skjelettlidelser, anemi og nyresykdom.
	Vann, forurenset luft, støv og jord.	Hos barn: svekket kognitiv utvikling og nedsatt intelligens.
Arsen	Fisk og annen sjømat, kornprodukter.	Kreft i lunger, blære og hud.
	Luft og tobakk	Diabetes, perifer nevropati, hudsykdommer og hjerte- og karsykdom.

2.3. Essensielle metaller

De essensielle metallene må tilføres kroppen utenfra og har alle forskjellige livsviktige funksjoner (Bjørneboe & Moskaug, 2007; Prasad, 2008). Et variert kosthold er den beste måten å sikre en balansert tilførsel på, da både for små og for store mengder kan føre til ulike symptomer og sykdomstilstander (Bjørneboe & Moskaug, 2007; Briefel et al., 2000; Pedersen et al., 2009; Prasad, 2008; Yokel, 2009).

2.3.1. Sink (Zn)

Funksjon

Sink inngår som komponent i over 100 enzymer, som blant annet er viktige for syntesen av proteiner og nukleinsyrer (Bjørneboe & Moskaug, 2007). Sink har også en viktig rolle i produksjon, lagring og sekresjon av hormoner, som for eksempel veksthormon og testosteron. I tillegg påvirker sink flere aspekter av immunsystemet (Bjørneboe & Moskaug,

2007; Prasad, 2008), hvor det blant annet er viktig for normal utvikling og funksjon av celler i det medfødte immunforsvaret (Prasad, 2008). Sinkmangel vil også gi en redusert vekst og funksjon av celler i det ervervede immunforsvaret. Dette skjer gjennom feilregulering av grunnleggende biologiske funksjoner på cellenivå. Sink er nødvendig for DNA-syntese, RNA-transkripsjon, celledeling og celle-aktivering (Prasad, 2008), samtidig som det bidrar til å redusere oksidativt stress og hemme betennelse ved å virke som antioksidant og stabilisere membraner (Bjørneboe & Moskaug, 2007; Prasad, 2008).

Kilder og inntak

I Norge er kjøtt- og kjøttprodukter, meieriprodukter og kornprodukter gode kilder til sink (Pedersen et al., 2009). Derimot er uraffinerte kornvarer rike på fytat, som vil redusere absorpsjonen og gi dårligere opptak av sink. Avhengig av biotilgjengeligheten vil mellom 10 og 30 prosent av fordøyd sink fra kosten bli absorbert.

Det har blitt gitt et anbefalt sinkinntak for voksne (7-9 mg/dag), men anbefalinger for sink er forbundet med mye usikkerhet blant annet på grunn av kroppens evne til å adaptere til forskjellige inntaksnivå (Pedersen et al., 2009).

Mangel og toksisitet

Sinkmangel er lite utbredt i Norge, men kan ses blant kroniske alkoholikere, underernærte barn og andre utsatte grupper med ensidig kosthold (Bjørneboe & Moskaug, 2007; Pedersen et al., 2009). Sinkmangel kan resultere i redusert vekst og utvikling, dårlig sårheling, fosterskader, nedsatt smaks- og luktesans, nattblindhet, hudforandringer, nedsatt appetitt, håravfall, atferdsendring, svekket immunsystem og nedsatt infeksjonsresistens (Bjørneboe & Moskaug, 2007; Pedersen et al., 2009; Shay & Mangian, 2000). Ved for stort inntak vil man kunne se negative effekter på metabolismen av andre sporstoffer, spesielt kobber og jern. Maksimalt inntak av sink bør derfor ikke overstige 25 mg/dag for voksne (Bjørneboe & Moskaug, 2007). Akutt og kronisk toksisitet ses først ved inntak i gramdoser og kan oppnås gjennom kosttilskudd, men ikke gjennom mat. Toksiske effekter av sink er relativt uvanlig, mye på grunn av en omhyggelig regulert balanse i mage og tarm (Briefel et al., 2000). Dersom det likevel skulle forekomme kan det føre til nedsatt immunrespons og gi ulike blodforstyrrelser slik som en reduksjon i antall hvite blodceller, underutvikling av røde

blodceller og reduksjon i HDL-kolesterol. Typiske symptomer er kvalme, oppkast, magesmerter, slapphet og utmattelse (Fosmire, 1990).

Måling av konsentrasjon

Både plasma, fullblod, hår og urin blir brukt som biomarkører for konsentrasjonen av sink (WHO, 1996). Sink vil i de ulike markørene bli redusert ved alvorlig sinkmangel, imidlertid kan en rekke andre forhold også påvirke. Infeksjon, feber, graviditet og andre påkjenninger har en tendens til å redusere sinkkonsentrasjon. Dette tyder på at det fremdeles gjenstår å finne en god markør på sinkkonsentrasjon i kroppen.

2.3.2. Selen (Se)

Funksjon

Selen finner man i alle kroppens celler og vev, hovedsakelig som en bestanddel av selenproteiner (Bjørneboe & Moskaug, 2007; Ferencik & Ebringer, 2003). Selen er nødvendig for riktig funksjon av flere viktige bestanddeler i immunsystemet vårt, blant annet hvite blodceller og makrofager. Selen er derfor helt avgjørende for et godt fungerende immunforsvar. Selen er også en spesielt viktig komponent i enzymet glutation peroksidase som beskytter mot frie radikaler og oksidativ skade (Bjørneboe & Moskaug, 2007). Andre selenholdige proteiner har betydning for transport i blodet, metabolisme, muskelfunksjon og spermiefunksjon.

Kilder og inntak

Kostholdet er den viktigste kilden til selen hos mennesker, og rundt 70-80 prosent av all selen i kosten blir absorbert (Pedersen et al., 2009). Biotilgjengeligheten varierer blant annet for ulik type selen, der den organiske er mest tilgjengelig. Selen finnes både i organisk og uorganisk bundne former i kosten. Gode kilder i Norge er proteinrike matvarer slik som kjøtt, fisk og meieriprodukter, samt kornvarer (Bjørneboe & Moskaug, 2007). Anbefalt inntak av selen i Norge har blitt satt til 40-50 mikrogram/dag for voksne med en øvre grense for inntak på 5 µg/kg kroppsvekt for å unngå toksiske effekter (Bjørneboe & Moskaug, 2007;

Pedersen et al., 2009). Det er imidlertid mye usikkerhet rundt menneskers selenbehov basert på den forskningen som til nå er gjort, og dermed også rundt hva som er anbefalt inntak.

Mangeltilstander

Selenstatus er antatt å være god hos den norske befolkning, men enkelte grupper slik som vegetarianere, alkoholikere og mennesker med cøliaki kan ha for lavt inntak (Pedersen et al., 2009; Srikumar, Johansson, Ockerman, Gustaffson & Akesson, 1992). Det er mye usikkerhet rundt helsemessige betydninger av lavt seleninntak, men det har blant annet blitt satt i sammenheng med utvikling av hjerte- og karsykdom, kreft, infertilitet, artrose og infeksjoner (Bjørneboe & Moskaug, 2007; Ferencik & Ebringer, 2003).

Måling av konsentrasjon

Selenforbindelser både i fullblod, plasma og serum kan gi et rimelig estimat av selenstatus hvis inntaket fra kosten er relativt jevnt (Batárióvá et al., 2005; Thomson, 2004). Imidlertid kan blod-og plasmanivåer bli påvirket av andre faktorer enn seleninntak og for eksempel øke ved sykdom (Batárióvá et al., 2005; Burk, 1986; Thomson, 2004). Når det gjelder langvarig selenstatus er også hår og negler gode markører (Mannisto et al., 2000; Slotnick & Nriagu, 2006).

2.3.3. Mangan (Mn)

Funksjon

Mangan finnes i alle vev og er nødvendig som kofaktor for en rekke enzymer som inngår i metabolismen av karbohydrater, proteiner og fett (Erikson, Syversen, Aschner & Aschner, 2005; Pedersen et al., 2009). Det finnes mange enzymer som er avhengige av mangan, deriblant antioksidantenzymet superoksid-dismutase, som er et av de viktigste enzymene når det kommer til å beskytte kroppen mot oksidativt stress og frie radikaler (Aschner & Aschner, 2005). Mangan er også nødvendig for normal immunfunksjon, regulering av blodsukker og cellulær energi, reproduksjon, fordøyelse, benvekst og blodkoagulasjon.

Kilder og inntak

Gode kilder til mangan er ubehandlede kornprodukter, nøtter, te og bladgrønnsaker. Øvrige grønnsaker har også relativt høyt innhold av mangan (Pedersen et al., 2009). Omtrent 1-5 prosent av inntatt mangan blir absorbert, og kvinner har vist seg å absorbere betydelig mer enn menn (Aschner & Aschner, 2005; Finley, Johnson & Johnson, 1994).

Det finnes ingen klare anbefalinger for manganinntak, men mellom 1-10 mg/dag anses som tilstrekkelig (Pedersen et al., 2009).

For yrkeseksponerte, slik som arbeidere i smelteverk, batteriproduksjon og sveisere, kan inhalasjon føre til overdrevent inntak av mangan (Flynn & Susi, 2009).

Mangel og toksisitet

Mulige tegn på manganmangel kan være hyperkolesterolemi, demineralisering av bein, andre skjelettskader, nedsatt vekst, redusert fruktbarhet og fødselsskader, unormal glukosetoleranse, og endret lipid og karbohydratmetabolisme (Aschner & Aschner, 2005; Bjørneboe & Moskaug, 2007). Imidlertid har det ikke blitt rapportert om ikke-eksperimentel induert manganmangel hos mennesker (Aschner & Aschner, 2005).

Etter absorpsjon kan mangan krysse blod-hjernebarrieren, og forhøyede nivåer kan resultere i toksiske nevrologiske effekter, antagelig forårsaket av oksidativt stress (Michalke & Fernsebner, 2013; Flynn & Susi 2009). De nevrotoksiske effektene som omfatter celledød i hjernens globus pallidus kan forårsake symptomer som utmattelse, sikling, hodepine, søvnforstyrrelser, muskelsmerter, kramper, maskelignende ansikt, vaggende gange, redusert koordinasjon, hallusinasjoner og mental irritabilitet (Yokel, 2009). Vedvarende mangel kan føre til en mangan-indusert Parkinsonslignende sykdom kalt Manganisme som permanent påvirker de motoriske evnene og gir funksjonshemming. Den senere tiden har man sett at manganeksponeringen har blitt endret fra en relativt høy konsentrert yrkesmessig eksponering hos voksne til en økende risiko for lavere konsentrert, kronisk, miljømessig eksponering, hvor personer i alle aldre er berørt. Dette er blant annet på grunn av de økte nivåene av mangan i miljøet som følge av bruk i bensin (Michalke & Fernsebner, 2013). Således blir nye substanser stadig tilført og forurensning av jord og vann fra industrielle utslipp kan føre til eskalerende nevrotoksisitet på grunn av en kombinert påvirkning.

Da mangans opptak og utskillelse vanligvis er nøye regulert, ses forgiftning fra mat og vann svært sjeldent. Det må derimot tas i betraktning at det finnes begrenset kunnskap om nevrologiske effekter av en lavere kronisk eksponering fra mangan i mat og vann (Dorman et al., 2001; Dorman, Struve & Wong, 2002).

Måling av konsentrasjon

Måling av mangan i blod og sammenhengen med ekstern eksponering er komplisert og vanskelig å definere (Michalke & Fernsebner, 2013; Zheng et al., 2011). Likevel har konsentrasjonen i plasma og serum blitt brukt i den sammenheng, men med begrenset suksess. For å sammenligne grupper, spesielt eksponert og ikke-eksponert, kan blodverdier av mangan reflektere nylig eksponering. Likevel er det store individuelle variasjoner, både på grunn av kosthold, miljømessige faktorer eller forskjeller i utskillelse og distribusjon til andre vev. Dette gjør at måling av blodmangan ikke egner seg til klinisk bruk. Det har ennå ikke blitt identifisert pålitelige biomarkører for å evaluere effekten av manganeksponering eller individers følsomhet overfor dette metallet, først og fremst fordi en fullstendig vitenskapelig forståelse av mekanismen for toksisitet enda ikke er oppnådd (Zheng et al., 2011).

2.3.4. Jern (Fe)

Funksjon

Jern er nødvendig for en rekke viktige fysiologiske prosesser i kroppen, blant annet bindingen av oksygen til hemoglobin i røde blodceller som frakter oksygen rundt til kroppens celler og vev (Iversen, 2007). I tillegg deltar jern i dannelsen av energi fra karbohydrater, fett og protein (Iversen, 2007; Pedersen et al., 2009; Rushton & Barth, 2010).

Kilder og inntak

Vi blir hovedsakelig eksponert for jern gjennom maten, men sporadisk yrkesmessig eksponering kan også forekomme (Farina, Avila, da Rocha & Aschner, 2013). Jern inntas gjennom kosten dels som uorganisk jern, også kalt ikke-hemjern, og dels som det organiske hemjernet (Iversen, 2007; Pedersen et al., 2009). Ikke-hemjern finner man både i vegetabilske

og animalske matvarer, mens hemjern kun finnes i animalske matvarer, da hovedsakelig i kjøtt, fisk og fjærkre. Blod og innmat er spesielt gode kilder til hemjern, men disse matvarene er ikke videre utbredt i det norske kostholdet. I det daglige er kornprodukter og kjøtt særlig viktige jernkilder, men også grønne grønnsaker dersom de inntas regelmessig og i tilstrekkelig mengde (Pedersen et al., 2009).

Absorpsjonen av jern avhenger av mange faktorer, men er under normale forhold mellom 5 og 15 prosent (Abdulla & Chmielnicka, 1989; Iversen, 2007; Pedersen et al., 2009). Både det totale innholdet av jern i kosten, i hvilken form metallet foreligger, kroppens behov og kostens sammensetning påvirker opptaket. Hemjern tas generelt best opp i kroppen og påvirkes lite av faktorer i kosten, likevel vil opptaket av ikke-hemjern dominere hos de fleste mennesker (Iversen, 2007). Organiske syrer, slik som askorbinsyre, i tillegg til kjøtt, fisk og fjærkre, vil stimulere opptaket av ikke-hemjern, mens garvesyre og fytat, som blant annet finnes i henholdsvis kaffe og kornprodukter, vil ha motsatt virkning (Abdulla & Chmielnicka, 1989; Iversen, 2007).

Mangel og toksisitet

Flere grupper er utsatt for jernmangel, enten på grunn av økt jernbehov, lavt energiinntak eller økt jerntap (Iversen, 2007; Pedersen et al., 2009). Risikogrupper er kvinner som menstruerer, nyfødte, gravide, idrettsutøvere, blodgivere eller andre utsatte grupper. Anbefalt jerninntak for menn er 9 mg/dag, mens kvinner i fertil alder er anbefalt 15 mg/dag. Symptomer på jernmangel kan være slapphet, blekhet, svimmelhet og utmattelse. Jernmangel er også den vanligste årsaken til anemi, som gir lignende symptomer som beskrevet for jernmangel.

Overdrevet jerninntak over lang tid vil kunne gi hemokromatose. Hemokromatose er en opphopning av overskuddsjern i vevet med påfølgende sykdom (Iversen, 2007). I prinsippet kan jernet avleires i hvilket som helst organ, men opphopning i leveren er vanligst (Pedersen et al., 2009). Hemokromatose kan også være en arvelig tilstand eller skyldes blodtransfusjoner. Dette vil kunne medføre økt dannelse av frie oksygenradikaler som igjen vil skade cellers struktur og funksjon (Iversen, 2007).

Måling av konsentrasjon

Ferritin er et protein som lagrer og transporterer jern (Wang, Knovich, Coffman, Torti & Torti, 2008). Serum ferritin (S-ferritin) er en vanlig markør for jernstatus, i tillegg til transferrinmetning (Iversen, 2007). Lav S-ferritin hos en blodfattig person identifiserer jernmangel (Cook, 1999). Tilsvarende vil S-ferritin over 100-150 mg/l utelukke jernmangel. Dessverre kan ikke verdier mellom 15 og 100 mg/l nødvendigvis ekskludere jernmangel, dette fordi S-ferritin er et akutfaseprotein som blir forhøyet blant annet ved akutte og kroniske infeksjoner, inflammatoriske sykdommer og leversykdommer. Også transferrinmetning vil bli påvirket av disse lidelsene. Dette kan føre til feilaktig normale verdier hos individer med jernmangel. For å best mulig bestemme jernstatus og identifisere eventuell jernmangel bør det tas kliniske tester for å utelukke de aktuelle lidelsene. S-ferritin blir derfor i mange tilfeller korrigert for C-reaktivt protein (CRP).

Tabell 2.2. viser en oversikt over de utvalgte essensielle metallene med kilder, mangelsymptomer og mangelsykdommer.

Tabell 2.2. Oversikt over de utvalgte essensielle metallene med kilder, mangelsymptomer og mangelsykdommer.

Metall	Kilder	Mangelsymptomer og mangelsykdommer
Sink	Kjøtt, meieriprodukter og kornprodukter.	Dårlig sårheling, fosterskader, nedsatt smaks- og luktesans, nattblindhet, hudforandringer, håravfall, atferdsendring, redusert immunrespons, nedsatt infeksjonsresistens og redusert vekst og utvikling
Selen	Kjøtt, fisk, meieriprodukter og kornprodukter	Hjerte- og karsykdom, kreft, infertilitet, artrose og inflammasjonstilstander
Mangan	Ubehandlete kornprodukter, nøtter, te, bladgrønnsaker og øvrige grønnsaker	Hyperkolesterolemi, demineralisering av bein, utmattelse, sikling, hodepine, søvnforstyrrelser, muskelsmerter og kramper, maskelignende ansikt, vaggende gange, redusert koordinasjon, hallusinasjoner, mental irritabilitet og manganisme.
Jern	Kornprodukter, kjøtt, grønne grønnsaker. Blod og innmat.	Slapphet, blekhet, svimmelhet og utmattelse. Anemi.

2.4. Interaksjon

De giftige effektene av toksiske metaller kan bli mediert eller forsterket av interaksjoner med eller mangel på essensielle metaller (Goyer, 1997). Dyreforsøk har vist at essensielle metaller, slik som sink, kalsium, jern, selen og kobber, særlig i høye doser, kan motvirke effekten av bly og andre toksiske metaller (Goyer, 1997). Spesielt selen, med sine antioksidantegenskaper, har vist seg å gi beskyttende effekt mot akutt forgiftning av kvikksølv og kadmium ved at inntreden av toksisitet blir forsinket eller alvorlighetsgraden av skader forminsket (Abdulla & Chmielnicka, 1989; Pedersen et al., 2009). Dette skjer ved at selen binder seg til de toksiske metallene og danner et kompleks som i større grad blir nedbrytbart, noe som gjør at metallet har mindre skadelig påvirkning på kroppen. Kadmium- og kvikksølvforgiftning opptrer også raskere jo mindre selen som er tilstede i kroppen, noe som impliserer at forgiftningen forverres ved selenmangel (Abdulla & Chmielnicka, 1989).

Blynivå og blyabsorpsjon har vist seg å bli påvirket av jernstatus og jernmengde i kosten (EFSA, 2010; Wright, Shannon, Wright og Hu, 1999). Lavt jerninntak og dårlig jernstatus er assosiert med høyere konsentrasjon av bly i blodet og økt absorpsjon, samtidig som god jernstatus og høyt jerninntak er assosiert med det motsatte. Høye verdier av bly vil også føre til et lavere opptak av jern. I tillegg har jernmangel vist å øke absorpsjonen av kadmium fra tarmsystemet (Goyer, 1997). Studier har også vist at kjemiske likheter tillater mangan å konkurrere direkte med jern på molekylært nivå ved interaksjon med proteiner og enzymer som krever jern som en kofaktor, noe som kan forstyrre jernbalansen i blod og spinalvæsken (Chen, Tsao, Zhao & Zheng, 2001; Zheng et al., 2011; Zheng, Zhao, Slavkovich, Aschner & Graziano, 1999). Også lave jernlagre har vist å øke absorpsjon av mangan (Finley et al., 1994; Kim & Lee, 2010; Meltzer et al., 2010), og det samme er vist ved lave jernlagre og absorpsjon av kadmium (Meltzer et al., 2010).

Ut ifra det som er kjent om interaksjoner mellom de ulike metallene, kan det antas at mangel på de essensielle øker risikoen for skadelig påvirkning fra de toksiske, noe som gjør det viktig å opprettholde optimal status av de essensielle metallene.

Det er også funnet interaksjon mellom enkelte av metallene og narkotiske stoffer. Blant annet kan kadmium fra kostholdet minske de oppkvikkende effektene til amfetamin (Miller, Dopheide, Smith & Casteel, 2005). I tillegg har kronisk kadmiumeksponering vist å dempe sensitiviteten til kokain og opiater, slik at større doser er nødvendig for å gi ønsket virkning (Miller, Palme, Najvar, Caudill & Nation, 1999; Miller & Nation, 1997). Den

motsatte effekten har blitt funnet for bly og mangan, da disse metallene ser ut til å endre dopaminregulering i hjernen, og dermed øke sensitiviteten for narkotiske stoffer, som vil gi en ruseffekt ved lavere doser (Jones & Miller, 2008). Det er også sett resultater som tyder på at kroppens omsetning av de narkotiske stoffene vil forbruke jern (Hossain, Kamal, Ahsan & Islam ,2007).

Få studier er utført på hvilke effekter narkotiske stoffer og essensielle- og toksiske metaller har på hverandre, men det som er funnet viser at gjensidig påvirkning er tilstede.

3.0. Hovedmål og delmål

Hovedmålet med denne oppgaven er å vurdere status for et utvalg toksiske og essensielle metaller hos gatenarkomane i Oslo.

Delmål

- Beskrive nivåene av toksiske og essensielle metaller i blod og hår hos gatenarkomane
- Sammenlikne blodkonsentrasjonene med en referansegruppe
- Sammenlikne blod – og hårkonsentrasjonene med eventuelle referanseverdier funnet i annen litteratur
- Vurdere blod- og hårkonsentrasjonene i forhold til eventuelle grenseverdier som er satt for lave og høye konsentrasjoner av stoffene i blod og hår i annen litteratur
- Undersøke om jern-status, målt ved S-ferritin, har betydning for konsentrasjonene av kadmium, bly og mangan
- Undersøke om selen-status har betydning for konsentrasjonene av kadmium og kvikksølv
- Sammenligne kostinntak hos gatenarkomane med referansegruppen og den norske befolkningsstudien NORKOST 3
- Vurdere konsentrasjonen av metaller i blod og hår på bakgrunn av kostinntaket, målt ved 24 timers kostintervju

4.0. Metode

Materialet til denne oppgaven ble innhentet i forbindelse med en studie gjort på gatenarkomane i Oslo og ble samlet inn i tidsrommet 28.november 2001 til 30.april 2003. Studien ble godkjent av Regionale komiteer for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk (REK), og tillatelse til å lagre personlige data ble gitt av Norsk samfunnsvitenskapelig datatjeneste (NSD).

Det ble foretatt en omfattende datainnsamling fra informantene. Denne besto i antropometriske målinger, intervju, kostholdsundersøkelser og blod- og hårprøver. Engangsbarberhøvel ble brukt til å ta en hårprøve nær hodebunden i området bak ørene. Blod- og hårprøver oppbevart nedfrosset ved minus 21°C i emballasje angitt av analyselaboratoriene (Norsk institutt for naturforskning [NINA] og Først Medisinske Laboratorium), inntil de ble pakket og sendt til analyse.

De biokjemiske analysene av blod omfattet type rusmidler, vitaminer, mineraler (herunder toksiske og essensielle metaller), ernæringsrelaterte metabolitter og infeksjonsmarkører. Også hår ble analysert for toksiske og essensielle metaller. Kostholdsinformasjon ble innhentet ved hjelp av 24-timers kostintervju. Oppgaven ble deretter å gjøre statistiske analyser på det innsamlede datamaterialet i henhold til oppgavens målsetning.

Videre vil studiens design, rekruttering og utvalg beskrives, samt metallanalyser, statistiske metoder og referanse – og grenseverdier som ble benyttet i forbindelse med denne oppgaven.

4.1. Studiedesign

Siden alle data fra den enkelte ble innsamlet i løpet av et enkelt møte, resulterte dette i en tverrsnittstudie (Carneiro & Howard, 2011). Denne typen studiedesign gir et samtidig øyeblikksbilde av eksponering og utfall.

4.2. Rekruttering

Det finnes ingen offisielle eller uoffisielle lister over narkomane i Oslo. Frelsesarmeen, Kirkens Bymisjon, Feltpleien og Velferdsetaten (tidligere Rusmiddelstaten)

ga opplysninger om hvilke steder gatenarkomane pleide å oppholde seg og dermed ville være egnet for rekruttering. Informantene ble oppsøkt og spurt om å delta i undersøkelsen som ble foretatt umiddelbart etter at informantene sa seg villig til å delta. Dette fordi avtale om undersøkelse viste seg vanskelig å følge opp. De informantene som lot seg rekruttere og undersøke ble inkludert i studien. Bare slike som så ut som og fremsto som gatenarkomane ble spurt. Gatenarkomane var gjenkjennelige ved at de i varierende grad hadde blek hudfarge, lut kroppsholdning, snakket langsomt, beveget seg usikkert og kunne se mer eller mindre velstelte ut.

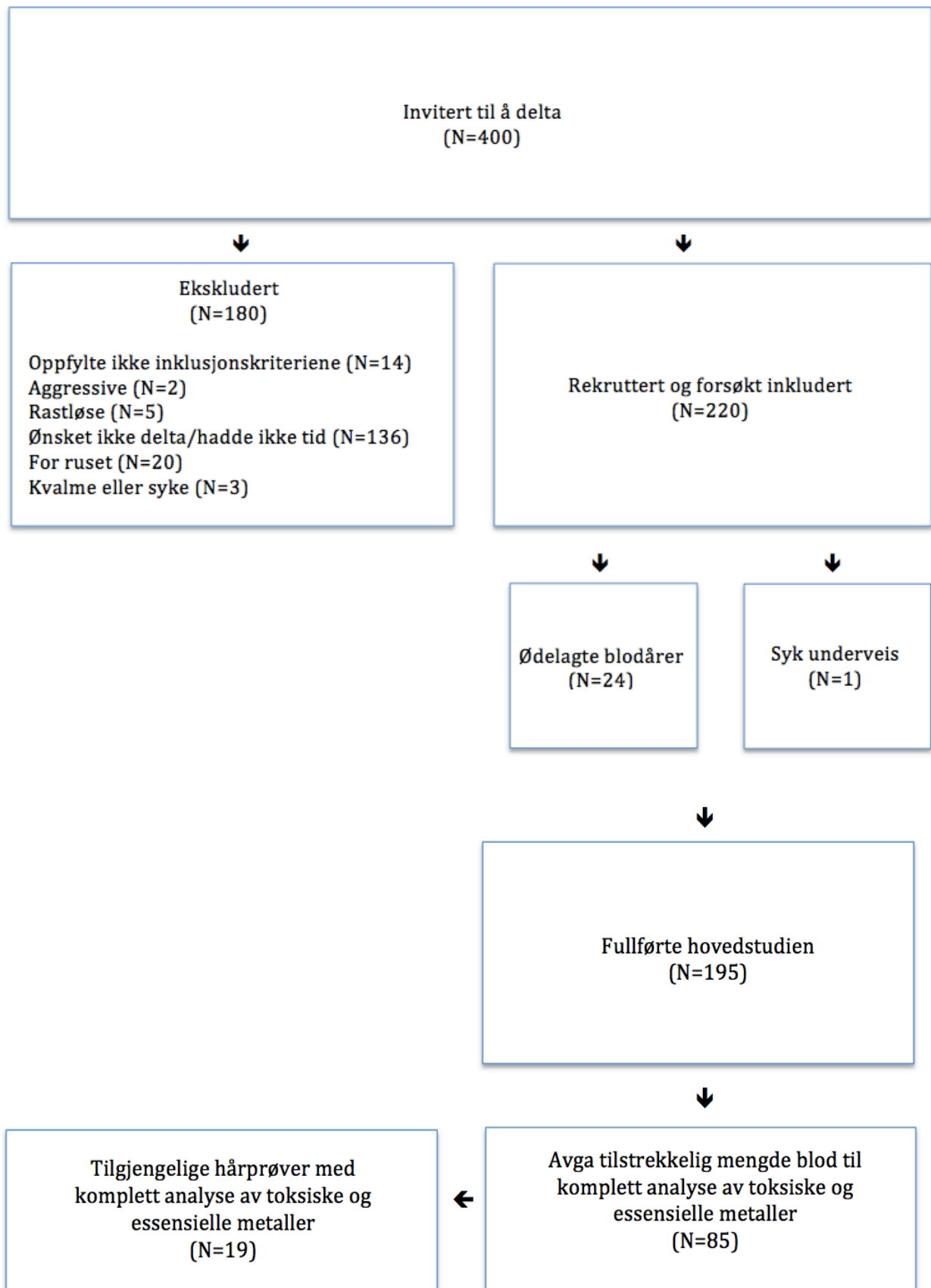
Inklusjonskriterier i studien var å være over 18 år, for tiden påvirket av ulovlige rusmidler, ikke under behandling for sin rusavhengighet, kunne signere informert samtykke og stå oppreist ved måling av høyde og vekt.

4.3. Utvalg

Som resultat av hvordan deltakerne ble rekruttert, var utvalget strategisk. Totalt 400 gatenarkomane ble spurt om å delta i studien. Av disse ble 180 ekskludert fordi de ikke oppfylte inklusjonskriteriene, eller som følge av at de var for aggressive, rastløse, syke, ruset eller selv ikke ønsket eller ikke hadde tid til å delta. Av de 220 gjenværende ble 25 ekskludert underveis i studien, én på grunn av sykdom og de siste 24 grunnet store problemer med å ta blodprøver på grunn av ødelagte blodårer. 195 informanter med tilnærmet fullt datasett ble inkludert i studien og signerte informert samtykke. Hos 89 av disse ble også blodprøvene analysert for toksiske og essensielle metaller, hvorav 85 var komplette. Årsaken til at ikke samtlige gatenarkomane fikk utført metallanalyser, var at det ikke var mulig å tappe et tilstrekkelig blodvolum fra alle. Analyse av toksiske og essensielle metaller i blod hadde lavere prioritet enn andre ernæringsrelaterte parametere i denne studien.

I tillegg ble det analysert hårprøver fra 29 gatenarkomane, hvorav 10 analyser ikke var komplette, og i alt 19 ble dermed en del av de statistiske analysene. Det ble tatt hårprøver fra et større antall gatenarkomane, men antallet er usikkert og antageligvis gikk hårprøver tapt under flyttingen av høgskolen fra Bekkestua til Kjeller.

Figur 4.1 viser en oversikt over utvalgsprosessen i denne studien.



Figur 4.1. Oversikt over inviterte, ekskluderte og inkluderte informanter.

4.4. Referansegruppen

Referansegruppen brukt i denne oppgaven er hentet fra Fisk- og viltundersøkelsen. Fisk- og viltundersøkelsen er en fellesbetegnelse på tre kostholdsundersøkelser som hadde som formål å kartlegge konsumet av matvarer som kunne ha en spesiell betydning for inntaket av miljøgifter i Norge (Meltzer et al., 2000). Fokuset var rettet mot matvarer som kunne inneholde mye kadmium, kvikksølv, polyklorerte bifenyler (PCB) og dioksiner. Høye konsentrasjoner av disse stoffene finnes i ulike fiskearter, skalldyr, innmat fra fisk og vilt, sopp og hvetekli. Ettersom det gjennomsnittlige konsumet av slike matvarer er lavt, blir det ikke spurt spesifikt om en del av disse matvarene i landsdekkende kostholdsundersøkelser som NORKOST.

Fra 1999 til 2003 gjennomførte Nasjonalt Folkehelseinstitutt og Mattilsynet (daværende Statens Næringsmiddeltilsyn, [SNT]) 3 kostholdsundersøkelser som fokuserte på matvarer som kunne inneholde de nevnte miljøgiftene.

Den første undersøkelsen, Del A, hadde som mål å kartlegge inntaket av fisk og vilt i den generelle befolkningen. Det ble sendt ut spørreskjemaer til 10 000 tilfeldig valgte personer mellom 18 til 79 år høsten 1999. Undersøkelsen var landsomfattende og 6015 personer besvarte et matvarefrekvensspørreskjema på 38 spørsmål. Skjemaet hadde spørsmål om inntaket av saltvannsfisk, skalldyr, ferskvannsfisk, vilt, skogsopp og kli. Resultater fra Del A ble presentert i rapporten "Fisk- og viltundersøkelsen. Konsum av matvarer som kan ha betydning for inntaket av kvikksølv, kadmium og PCB/ dioksin i norsk kosthold" (Meltzer, Bergsten & Stigum, 2002).

Målet med Del B var å identifisere personer som kunne ha høyt inntak av fisk og vilt. Det ble derfor besluttet å fokusere på personer som bodde i områder der tilgangen på fisk og vilt var stor. Undersøkelsen ble gjennomført høsten 2000. 10 000 voksne personer fra 14 kyst- og 13 innlandskommuner ble invitert til å svare på et mer omfattende spørreskjema enn i Del A (48 spørsmål). Skjemaet inneholdt mer detaljerte spørsmål om de samme matvarene som i Del A, samt noen tilleggsmatvarer. 5502 personer besvarte skjemaet. Konsumdataene ble presentert i rapporten "Fish- and game study. The consumption of foods that may be important when assessing the dietary intake of mercury, cadmium and PCB/dioxins, with focus on population groups living on the coast and in the inland of Norway" (Bergsten, 2004).

Hovedformålet med Del C var å foreta en risikovurdering av miljøgiftinntaket basert på beregninger av inntak og analyser av biologiske prøver (serum, fullblod og urin) fra

mennesker med høyt inntak av aktuelle matvarer (Birgisdottir et al., 2013; Jenssen et al., 2012). Ved hjelp av en mer detaljert kostholdsundersøkelsesmetode skulle inntaket av miljøgifter hos høykonsumenter av miljøgiftrike matvarer beregnes, mer nøyaktig enn i Del A og Del B. Funnene ble sammenlignet med normalconsumenter, dvs. at inntaket og analyser i biologisk materiale ble vurdert mot kontrollpersoner og internasjonale grenseverdier. Del C ble gjennomført våren 2003.

Referansegruppen i denne masterstudien bestod av 199 deltakere som ble hentet fra Del C i Fisk- og viltundersøkelsen.

4.5. 24-timers kostintervju

Et enkelt 24-timers kostintervju ble brukt for å beregne mat- og næringsinntak hos gatenarkomane. Informantene ble først spurt om hva de sist hadde spist og tok deretter gradvis for seg matinntaket bakover i tid.

For bedre å huske matinntak ble det brukt bilder av mat og måltider tatt fra ulike steder som tilbyr mat til narkomane, deriblant Frelsesarmeens suppebuss og Pro Senteret. Eksempler på tallerkener, kopper og glass i forskjellige størrelse og form ble brukt for å anslå mengde.

4.6. Analyse av toksiske og essensielle metaller i blod og hår

De analysene som omfattet toksiske og essensielle metaller ble gjort hos NINA ved hjelp av en metode kalt høyoppløselig induktivt koplet plasma massespektrometri (HR-ICP-MS). Prøvene går gjennom en ionisering ved hjelp av ICP og deretter blir ionene separert og registrert av massespektrometeret (Beauchemin, 2010; Marchante-Gayón, 2004). Det at metoden er høyoppløselig gjør at forstyrrelser i prøven blir redusert, noe som gir et mer nøyaktig resultat og mindre risiko for overlapping fra andre elementer. Det gir også mulighet for analyse av mange metaller samtidig og over et bredt område av konsentrasjoner fra en enkelt prøve.

I forkant av analyse måtte håret gjennom en vaskeprosedyre der det ble vasket med 0.1 mol/l salpetersyre (HNO_3) og deretter skylt to ganger i destillert vann, dette for å unngå forurensing utenfra (S. Lierhagen, personlig kommunikasjon, 05.12.2013). I tillegg måtte alle prøvene gjennom en nedbrytning før analyse (Hsiung, Andrade, Costa & Ash, 1997). Dette fordi biologiske prøver kan være problematiske å analysere ved hjelp av HR-ICP-MS,

ettersom de inneholder store mengder organiske komponenter og uorganiske salter, som kan føre til forstyrrelser. Nedbrytningen ble gjort ved at syrer ble tilsatt og prøvene varmet opp (S. Lierhagen, personlig kommunikasjon, 05.12.2013). Prøve av både blod, hår og serum (ca. 2,5 ml) ble tilsatt 2.5 ml konsentrasjon HNO_3 og dekomponert i mikrobølgeovn. Her ble prøvene varmet i en syklus fra 20 grader, til 180 og tilbake til 20 igjen på ca. en time (S. Lierhagen, personlig kommunikasjon, 08.04.2014). Dekomponert prøve ble så fortynnet med HNO_3 til 55ml.

Analysene ble utført på instrumentet Element 1 fra Finnigan (Thermo Fisher Scientific, Inc.) som ble kalibrert med tilpassede kalibreringsløsninger som var matrisematchet mot fullbold og hår, det vil si tilsatt samme mengde kalium og natrium som det var i prøvene etter dekomponering og fortynning (S.Lierhagen, personlig kommunikasjon, 08.04.2014). Seronorm referansemateriale for fullblod (SERO, Norge) og hårreferanser (Shanghai Institute of Nuclear Research Academia Sinica, Kina) ble benyttet for å sjekke nøyaktigheten og reproduserbarheten på analysene. Alle metaller ble analysert i fullblod og bestemt ut ifra én analyseprosedyre på hver enkelt prøve.

S-ferritin ble analysert hos Fürst Medisinske Laboratorium (Oslo) som er kreditert i henhold til NS-EN ISO/IEC 15189: Medisinske laboratorier. Også CRP ble målt hos Fürst og brukt til å utelukke S-ferritin-verdier som var forhøyet på grunn av infeksjoner. Grensen for forhøyet CRP ble satt til 10 mg/l.

4.7. Statistiske beregninger

Statistiske beregninger ble gjort i tråd med oppgavens målsetning. Datamaterialet ble undersøkt for forskjeller innad i gruppene og gruppene imellom. I forkant av analysene måtte materialet kategoriseres som normalfordelt eller ikke. Det viste seg at materialet ikke var normalfordelt, noe som igjen førte til at statistiske tester måtte være ikke-parametriske. Mann-Whitney U test har blitt benyttet ved sammenligning av to grupper. Kruskal Wallis blitt brukt for sammenligning av flere enn to grupper, og ved signifikans har deretter Mann-Whitney U blitt brukt for å se mellom hvilke grupper forskjellen forelå.

Spearman's rho ble brukt for å teste korrelasjon, og en-utvalgs T-test ble benyttet for å sammenlignet matinntak mellom to ulike grupper.

Grensen for statistisk signifikans ble satt til 95 prosent ($p < 0.05$) i alle testene og SPSS versjon 20.0.0 ble benyttet i samtlige statistiske analyser (IBM, 2011).

4.8. Referanse- og grenseverdier

For å beskrive forekomsten av de aktuelle toksiske og essensielle metallene hos gatenarkomane ble verdiene sammenlignet med en referansegruppe som representerer normalpopulasjonen. Resultatene har også blitt sammenlignet med studier gjort på andre befolkningsgrupper, i tillegg til referanseverdi og/eller -område der det har vært tilgjengelig. Også øvre eller ned grense for anbefalt konsentrasjon har blitt brukt der det har vært definert. Imidlertid er kunnskapen om normale, tilstrekkelig eller skadelige konsentrasjoner av metaller i ulike biomarkører begrenset, noe som har vanskeliggjort utarbeidelsen av referanse- og grenseverdier og gjør at de i flere tilfeller mangler.

4.8.1. Toksiske metaller

For kadmium i blod foreligger foreløpig ikke anbefalinger for referanseverdi eller øvre anbefalte grenseverdi i vitenskapelig litteratur. Bly i blod har blitt sammenlignet med grenseverdi definert av EFSA, med økt risiko for økt systolisk blodtrykk og kronisk nyresykdom (EFSA, 2010), i tillegg til referanseverdier definert på bakgrunn av en tysk befolkningsstudie (Becker et al., 2002). Kvikksølv i blod har blitt sammenlignet med øvre anbefalt grenseverdi definert av EFSA (EFSA, 2012), samt med konsentrasjon i hår og blod som gir 5 prosent risiko for skader på nervesystemet definert av WHO (WHO, 1990). Referanse- eller grenseverdi for arsen i blod eller hår foreligger ikke, da man ennå vet for lite om hva helseeffektene kan være hos grupper med lav arseneksponering (EFSA, 2009).

4.8.2. Essensielle metaller

Når det kommer til de essensielle metallene har det ikke i vitenskapelig litteratur blitt funnet noen referanse- eller grenseverdi for sink i blod. Konsentrasjonen av selen har derimot blitt sammenlignet med referanseverdier for menn og kvinner definert på bakgrunn av en tysk befolkningsstudie (Wilhelm, Ewers & Schulz, 2004). Når det gjelder mangan har resultatene blitt sammenlignet med både tyske og amerikanske referanseverdier (ATSDR, 2008; Pesch et

al., 2012). S-ferritin har blitt sammenlignet med angitt referanseområde for menn og kvinner (EFSA, 2004; Hagve, Lilleholt & Svendsen, 2013; Kratz, Ferraro, Sluss & Lewandrowski, 2004), i tillegg til nedre grenseverdi som indikerer jernmangel som blir brukt ved laboratorieanalyser og i de fleste andre studier (Cook, 1999; Hagve et al., 2013).

5.0. Resultater

I dette kapitlet presenteres først en karakteristikk av utvalget. Deretter vises resultatene fra de statistiske analysene som ble gjort med sammenligning på flere ulike parametre innad i utvalg og referansegruppe, samt mellom gruppene sortert på kjønn. I tillegg presenteres korrelasjonsanalyser mellom enkelte metaller hos gatenarkomane. Til slutt følger resultatet av gatenarkomanes matinntak fra 24-timers kostintervju sammenlignet med NORKOST 3 (Totland et al., 2012).

De fleste gatenarkomane var i midten av 30-årene, med en median alder på 34 år (Tabell 5.1). Menn var to år eldre enn kvinner, henholdsvis 35 og 33 år. KMI var 20 kg/m² for kvinner og 22 kg/m² for menn. I referansegruppen var menn og kvinner henholdsvis 55 og 57 år. KMI hos menn i referansegruppen var 25,5 kg/m², mens den for kvinner var 24 kg/m² (ikke oppgitt i tabell). Tabell 5.1 viser i tillegg en oversikt over målte nivåer av de ulike toksiske og essensielle metallene i blod og hår hos gatenarkomane. Forskjellen i konsentrasjon av selen, kvikksølv og arsen i hår var mellom menn og kvinner ikke signifikant. Det har ikke blitt tatt hårprøver fra referansegruppen, så her finnes det ikke grunnlag for å se etter forskjell mellom gruppene. Blodverdiene vil bli nevnt senere i dette kapitlet og sammenlignet gruppene imellom.

Tabell 5.1. Demografiske data og toksiske og essensielle metaller hos gatenarkomane (Median, P5-P95).

	N	Alle	N	Menn	N	Kvinner	P-verdi
Alder (år)	85	34 (23, 50)	56	35 (23, 51)	29	33 (22, 44)	n.s.
Vekt (kg)	85	67 (46, 87)	56	70 (57, 88)	29	52 (44, 88)	<0.001
Høyde (cm)	85	174 (160, 188)	56	178 (170, 189)	29	169 (159, 174)	<0.001
KMI (kg/m ²)	85	21 (17, 29)	56	22 (18, 27)	29	20 (16, 31)	n.s.
B- Cd	85	0.98 (0.38, 2.20)	56	1.01 (0.46, 2.21)	29	0.89 (0.39, 2.46)	n.s.
B- Hg	84	0.74 (0.07, 15.20)	55	0.84 (0.04, 23.64)	29	0.61 (0.10, 14.57)	n.s.
B- Pb	85	17.85 (7.14, 40.05)	56	19.37 (9.39, 56.50)	29	16.58 (6.67, 27.61)	0.05
B- As	85	1.16 (0.13, 6.50)	56	1.29 (0.12, 5.66)	29	1.11 (0.16, 8.32)	n.s.
B- Mn	85	6.79 (3.34, 11.88)	56	6.69 (3.36, 10.12)	29	7.06 (3.38, 12.20)	n.s.
B- Zn	85	4986.00 (2327.93, 6523.04)	56	5200.83 (2689.48, 6444.33)	29	4506.46 (2139.61, 7463.88)	n.s.
B- Se	71	64.03 (0.00, 131.67)	44	70.83 (41.32, 139.55)	27	62.96 (0.00, 135.14)	n.s.
H- Hg	19	0.25 (0.06, 0.73)	12	0.30 (0.08, -)	7	0.16 (0.06, -)	n.s.
H- As	19	0.05 (0.00, 0.14)	12	0.07 (0.01, -)	7	0.02 (0.00, -)	n.s.
H- Se	19	0.36 (0.05, 0.88)	12	0.42 (0.28, -)	7	0.28 (0.04, -)	n.s.

B-Blod (µg/l)

H- Hår (µg/g)

Resultatene i Tabell 5.2 viser signifikante forskjeller i blykonsentrasjonen i blod mellom menn og kvinner hos gatenarkomane og i referansegruppen (hhv. $p = 0.05$ og $p = 0.001$). I begge gruppene har menn høyere nivå enn kvinner. Tallene viser også signifikant forskjell når det gjelder kvikksølv mellom kjønnene i referansegruppen, med høyere nivå hos menn enn kvinner ($p < 0.05$). Hos gatenarkomane finnes det ikke signifikant forskjell. Det samme viser også resultatene for arsen, med signifikant høyere konsentrasjon hos menn enn kvinner i referansegruppen ($p < 0.05$), men ingen forskjell hos gatenarkomane.

Hos gatenarkomane ses ingen forskjell mellom ulike grupper av KMI og de ulike toksiske metallene (Tabell 5.2). Hos referansegruppen er det signifikant forskjell i kvikksølv ($p < 0.001$) og arsen ($p = 0.001$) i blod, med høyere nivå hos de med KMI over 25 kg/m^2 enn de med KMI mellom $18,5$ og 25 kg/m^2 . Arsen er også signifikant høyere hos de med KMI under $18,5 \text{ kg/m}^2$ sammenlignet med de med KMI mellom $18,5$ og 25 kg/m^2 ($p < 0.05$) (Tabell 5.2).

Alle gatenarkomane oppgir at de røyker og derfor kan det ikke foretas sammenligning med ikke-røykere innad i denne gruppen. Hos referansegruppen ses signifikant forskjell i nivå

av kadmium mellom de som røyker og de som ikke røyker, med høyere konsentrasjon hos røykere ($p < 0.001$) (Tabell 5.2).

Det er også forskjell innad i referansegruppen når man tar for seg fullført utdanning (Tabell 5.2). De med fullført universitets- eller høyskoleutdanning har lavest nivå av samtlige toksiske metaller, med signifikante forskjeller av kadmium ($p < 0,05$), kvikksølv ($p < 0,01$) og arsen ($p < 0,05$) sammenlignet med de som kun har fullført grunnskoleutdanning. Kadmium er også lavere hos de med fullført høyskole- eller universitetsutdanning sammenlignet med de som kun har fullført videregående skole ($p < 0.05$). Det vises ingen signifikante forskjeller hos gatenarkomane når det kommer til fullført utdanning.

Tabell 5.2. Toksiske metaller i blod hos gatenarkomane og referansegruppen (Median, P5-P95).

	N	B- Cd	N	B- Hg	N	B- Pb	N	B- As
Kjønn								
Gatenarkomane								
Kvinner	29	0.89 (0.39, 2.46)	29	0.61 (0.10, 14.57)	29	16.58 (6.67, 27.61)	29	1.11 (0.16, 8.32)
Menn	56	1.01 (0.46, 2.21)	55	0.84 (0.04, 23.64)	56	19.37 (9.39, 56.50)	56	1.29 (0.12, 5.66)
P-verdi		n.s.†		n.s.†		0.050†		n.s.†
Referansegruppe								
Kvinner	106	0.49 (0.11, 2.55)	106	3.57 (1.15, 12.56)	106	21.58 (7.76, 81.93)	106	5.07 (0.74, 49.19)
Menn	93	0.46 (0.11, 2.93)	93	5.48 (1.24, 35.74)	93	28.28 (12.02, 100.42)	93	9.29 (0.83, 354.07)
P-verdi		n.s.†		<0.001†		0.001†		<0.05†
Kroppsmasseindeks								
Gatenarkomane								
<18.5 (N=23)	14	0.72 (0.27, -)	14	0.66 (0.13, -)	14	17.03 (7.05, -)	14	0.77 (0.12, -)
18.5-25 (N=135)	54	0.99 (0.57, 2.25)	53	0.70 (0.04, 18.26)	54	19.37 (8.89, 56.58)	54	1.29 (0.12, 5.81)
>25 (N=34)	17	1.13 (0.26, -)	17	1.04 (0.07, -)	17	16.58 (6.29, -)	17	1.56 (0.20, -)
P-verdi		n.s.*		n.s.*		n.s.*		n.s.*
Referansegruppe								
<18.5 (N=3)	3	1.33 (0.44, -)	3	5.23 (4.66, -)	3	26.73 (14.32, -)	3	13.17 (8.45, -)
18.5-25 (N=110)	110	0.43 (0.11, 2.31)	110	3.45 (1.23, 11.30)	110	24.12 (7.87, 87.60)	110	4.21 (0.74, 46.10)
>25 (N=86)	86	0.52 (0.11, 6.78)	86	6.21 (1.33, 42.57)	86	25.11 (9.54, 100.74)	86	9.49 (0.83, 67.77)
P-verdi		n.s.*		<0.001*		n.s.*		0.001*
Røyker								
Gatenarkomane								
Ja	84	0.99 (0.49, 2.20)	83	0.74 (0.07, 15.23)	84	18.00 (7.65, 40.69)	84	1.21 (0.12, 6.58)
Nei	0	-	0	-	0	-	0	-
P-verdi		-		-		-		-
Referansegruppe								
Ja	50	1.24 (0.40, 3.32)	50	4.42 (1.18, 20.00)	50	26.15 (12.16, 73.16)	50	7.89 (0.53, 40.52)
Nei	147	0.35 (0.11, 1.34)	147	4.24 (1.23, 22.97)	147	24.56 (7.96, 96.30)	147	6.06 (0.89, 66.35)
P-verdi		<0.001†		n.s.†		n.s.†		n.s.†
Fullført utdannelse								
Gatenarkomane								
Ingen	9	0.79 (0.33, -)	9	0.92 (0.04, -)	9	16.58 (9.47, -)	9	1.60 (0.13, -)
Grunnskole	52	1.02 (0.43, 2.28)	51	0.78 (0.06, 18.42)	52	19.65 (7.25, 56.65)	52	1.11 (0.17, 5.97)
Videregående skole	16	0.87 (0.59, -)	16	0.49 (0.08, -)	16	16.47 (7.24, -)	16	1.27 (0.02, -)
Høgskole/ Universitet	5	0.89 (0.72, -)	5	0.42 (0.18, -)	5	15.96 (10.75, -)	5	1.00 (0.59, -)
P-verdi		n.s.*		n.s.*		n.s.*		n.s.*
Referansegruppe								
Ingen	0	-	0	-	0	-	0	-
Grunnskole	57	0.52 (0.11, 3.70)	57	5.23 (1.32, 25.48)	57	25.03 (9.08, 88.45)	57	9.53 (0.76, 269.10)
Videregående skole	65	0.57 (0.11, 2.62)	65	3.98 (0.83, 26.81)	65	28.28 (9.89, 87.81)	65	5.63 (0.59, 41.72)
Høgskole/ Universitet	68	0.34 (0.11, 1.87)	68	3.44 (1.16, 9.46)	68	21.81 (7.84, 111.21)	68	4.24 (0.96, 32.41)
P-verdi		<0.05*		<0.01*		n.s.*		<0.05*

† Mann-Whitney U-test (ikke-parametrisk)

* Kruskal Wallis test (ikke-parametrisk)

B- Blod (µg/l)

n.s. – Ikke signifikant

Det var signifikant forskjell i S-ferritin mellom kjønn hos gatenarkomane, med lavest konsentrasjon hos kvinner ($p = 0.001$) (Tabell 5.3). Det samme ser vi hos referansegruppen ($p < 0.001$).

I referansegruppen er det også signifikant høyere nivå av sink blant menn ($p < 0.05$).

Det er ingen forskjell i konsentrasjonen av essensielle metaller og de ulike klassene av KMI, hverken hos gatenarkomane eller referansegruppen (Tabell 5.3).

Av gatenarkomane er som nevnt alle røykere, og det kan ikke foretas sammenligning med ikke-røykere innad i gruppen. Hos referansegruppen ses imidlertid en signifikant forskjell i mangan, med høyere konsentrasjon hos ikke-røykere sammenlignet med røykere ($p < 0.05$) (Tabell 5.3).

Det er ingen forskjell i konsentrasjonen av essensielle metaller og ulik grad av fullført utdanning, hverken hos gatenarkomane eller referansegruppen (Tabell 5.3).

Når man tar for seg de gatenarkomane som har abscess-plager eller ikke, er det ingen signifikant forskjell i konsentrasjon av de ulike toksiske eller essensielle metallene, hverken i blod eller hår. Det samme gjelder for de som har rapportert å ha sovet utendørs, tatt overdose, eller som er smittet av hepatitt C. Resultatene er ikke oppgitt i tabell.

Tabell 5.3. Essensielle metaller i blod hos gatenarkomane og referansegruppen (Median, P5-P95).

	N	B- Zn	N	B- Se	N	B- Mn	N	S- Ferritin
Kjønn								
Gatenarkomane								
Kvinner	29	4506.46 (2139.61, 7463.88)	27	62.96 (0.00, 135.14)	29	7.06 (3.38, 12.20)	29	24.00 (10.00, 110.00)
Menn	56	5200.83 (2689.48, 6444.33)	44	70.83 (42.32, 139.55)	56	6.69 (3.36, 10.12)	56	57.50 (14.70, 161.10)
P-verdi		n.s.†		n.s.†		n.s.†		0.001†
Referansegruppe								
Kvinner	104	9769.59 (7490.81, 12697.24)	106	93.22 (59.80, 165.03)	104	2.88 (1.68, 5.88)	104	47.50 (13.00, 198.75)
Menn	90	10234.25 (7242.39, 12228.58)	93	100.33 (71.89, 202.00)	90	2.70 (1.61, 4.48)	92	101.00 (21.30, 331.60)
P-verdi		<0.05†		n.s.†		n.s.†		<0.001†
Kroppsmasseindeks								
Gatenarkomane								
<18.5 (N=23)	14	4913.14 (2158.08, -)	14	62.96 (0.00, -)	14	6.26 (3.32, -)	14	25.00 (4.12, -)
18.5-25 (N=135)	54	4920.09 (2842.96, 6670.35)	43	66.70 (6.30, 126.56)	54	6.85 (3.35, 12.08)	54	50.00 (13.00, 143.00)
>25 (N=34)	17	5243.26 (2121.14, -)	14	66.90 (39.35, -)	17	7.00 (3.97, -)	17	64.00 (11.00, -)
P-verdi		n.s.*		n.s.*		n.s.*		n.s.*
Referansegruppe								
<18.5 (N=3)	3	10166.02 (8368.19, -)	3	92.83 (87.69, -)	3	3.14 (1.41, -)	3	93.00 (20.00, -)
18.5-25 (N=110)	108	10046.73 (7282.79, 12586.04)	110	93.22 (58.89, 159.66)	108	2.73 (1.84, 4.78)	109	60.00 (14.50, 222.00)
>25 (N=86)	83	9991.47 (7486.19, 12227.94)	86	98.75 (68.53, 183.20)	83	2.92 (1.57, 5.47)	84	76.50 (15.50, 305.00)
P-verdi		n.s.*		n.s.*		n.s.*		n.s.*
Røyker								
Gatenarkomane								
Ja	84	4999.65 (2450.04, 6579.26)	70	64.03 (17.31, 133.06)	84	6.81 (3.38, 11.98)	84	48.00 (11.50, 130.00)
Nei	0	-	0	-	0	-	0	-
P-verdi		-		-		-		-
Referansegruppe								
Ja	48	10151.46 (7807.11, 13786.89)	49	94.41 (61.86, 152.39)	48	2.55 (1.70, 4.49)	48	68.50 (18.65, 224.35)
Nei	144	9976.50 (7200.32, 12234.30)	148	96.38 (62.81, 182.17)	144	2.93 (1.60, 5.47)	146	65.00 (13.50, 290.25)
P-verdi		n.s.†		n.s.†		<0.05†		n.s.†
Fullført utdanning								
Gatenarkomane								
Ingen	9	4913.03 (2388.82, -)	9	70.83 (55.09, -)	9	6.71 (3.32, -)	9	32.00 (9.00, -)
Grunnskole	52	5022.45 (2213.67, 6686.81)	41	70.83 (0.00, 143.85)	52	7.05 (4.74, 10.72)	52	44.50 (13.00, 163.90)
Videregående skole	16	4870.07 (2876.44, -)	14	55.09 (0.00, -)	16	6.36 (2.68, -)	16	56.50 (11.00, -)
Høgskole/Universitet	5	4488.62 (3759.57, -)	4	82.64 (39.35, -)	5	5.15 (4.45, -)	5	59.00 (15.00, -)
P-verdi		n.s.*		n.s.*		n.s.*		n.s.*
Referansegruppe								
Ingen	0	-	0	-	0	-	0	-
Grunnskole	56	10085.63 (6240.41, 12277.70)	57	96.38 (58.30, 191.34)	56	2.88 (1.39, 5.78)	56	64.50 (18.70, 268.85)
Videregående skole	63	9946.10 (7715.95, 12463.72)	65	97.96 (62.61, 210.61)	63	2.73 (1.76, 4.55)	64	69.00 (13.00, 266.25)
Høgskole/Universitet	66	10076.22 (7626.37, 12034.21)	68	94.80 (65.41, 154.45)	66	2.78 (1.75, 6.27)	67	60.00 (11.80, 268.40)
P-verdi		n.s.*		n.s.*		n.s.*		n.s.*

† Mann-Whitney U-test (ikke-parametrisk)

* Kruskal Wallis test (ikke-parametrisk)

B- Blod (µg/l)

S- Serum (µg/l)

n.s. – Ikke signifikant

Konsentrasjonen av toksiske metaller hos kvinnelige gatenarkomane sammenlignet med kvinner i referansegruppen viste signifikante forskjeller (Tabell 5.4). De gatenarkomane kvinnene hadde høyest konsentrasjon av kadmium ($p < 0.001$) når de ble sammenlignet med ikke-røykende kvinner i referansegruppen. Det var ikke forskjell i kadmiumkonsentrasjon mellom kvinnelige gatenarkomane og kvinner i referansegruppen som røykte. Konsentrasjonen av kvikksølv ($p < 0.001$), bly ($p < 0.01$) og arsen ($p < 0.001$) var signifikant lavere hos kvinnelige gatenarkomane sammenlignet med kvinner i referansegruppen. For de essensielle metallene hadde gatenarkomane kvinner høyere konsentrasjon av mangan ($p < 0.001$), men lavere konsentrasjon av sink ($p < 0.001$), selen ($p < 0.001$) og S-ferritin ($p < 0.01$) sammenlignet med kvinner i referansegruppen.

Tabell 5.4. Blodverdier av toksiske og essensielle metaller og S-ferritin hos kvinner blant gatenarkomane og i referansegruppen (Median, P5-P95).

	N	Gatenarkomane, kvinner	N	Sammenligningsgruppe, kvinner	P-verdi
B- Cd ¹	29	0.89 (0.39, 2.46)	83	0.40 (0.11, 1.47)	<0.001†
B-Cd ²	29	0.89 (0.39, 2.46)	23	0.95 (0.16, 3.48)	n.s.†
B- Hg	29	0.61 (0.10, 14.57)	106	3.57 (1.15, 12.56)	<0.001†
B- Pb	29	16.58 (6.67, 27.61)	106	21.58 (7.76, 81.93)	<0.01†
B- As	29	1.11 (0.16, 8.32)	106	5.07 (0.74, 49.19)	<0.001†
B- Mn	29	7.06 (3.38, 12.20)	104	2.88 (1.68, 5.88)	<0.001†
B- Zn	29	4506.46 (2139.61, 7463.88)	104	9769.59 (7490.81, 12697.24)	<0.001†
B- Se	27	62.96 (0.00, 135.14)	106	93.22 (59.80, 165.03)	<0.001†
S- ferritin	29	24.00 (10.00, 110.00)	104	47.50 (13.00, 198.75)	<0.01†

† Mann-Whitney U-test (ikke-parametrisk)

B- Blod ($\mu\text{g/l}$)

S- Serum ($\mu\text{g/l}$)

¹ – Røykere gatenarkomane sammenlignet med ikke-røykere referansegruppe

² – Røykere gatenarkomane sammenlignet med røykere referansegruppe

Hos gatenarkomane menn var konsentrasjon av kadmium signifikant høyere enn hos menn i referansegruppen som ikke røykte ($p < 0.001$) (Tabell 5.5). Imidlertid viste det seg at menn som røykte i referansegruppen hadde signifikant høyere kadmiumkonsentrasjon enn gatenarkomane menn, som alle røykte ($p < 0.01$).

Konsentrasjon av kvikksølv ($p < 0.001$), bly ($p < 0.001$) og arsen ($p < 0.001$) i blod var signifikant lavere hos gatenarkomane menn sammenlignet med menn i referansegruppen (Tabell 5.5). Mangan var signifikant høyere hos mannlige gatenarkomane ($p < 0.001$), mens

sink ($p < 0.001$), selen ($p < 0.001$) og S-ferritin ($p = 0.000$) var lavere sammenlignet med menn i referansegruppen.

Tabell 5.5. Blodverdier av toksiske og essensielle metaller og S-ferritin hos menn blant gatenarkomane og i referansegruppen (Median, P5-P95).

	N	Gatenarkomane, menn	N	Sammenligningsgruppe, menn	P-verdi
B- Cd ¹	56	1.01 (0.46, 2.21)	66	0.31 (0.11, 1.19)	<0.001†
B-Cd ²	56	1.01 (0.46, 2.21)	26	1.41 (0.56, 2.59)	<0.01†
B- Hg	55	0.84 (0.04, 23.64)	93	5.48 (1.24, 35.74)	<0.001†
B- Pb	56	19.37 (9.39, 56.50)	93	28.28 (12.02, 100.42)	<0.001†
B- As	56	1.29 (0.12, 5.66)	93	9.29 (0.83, 354.07)	<0.001†
B- Mn	56	6.69 (3.36, 10.12)	90	2.70 (1.61, 4.48)	<0.001†
B- Zn	56	5200.83 (2689.48, 6444.33)	90	10234.25 (7242.39, 12228.58)	<0.001†
B- Se	44	70.83 (42.32, 139.55)	93	100.33 (71.89, 202.00)	<0.001†
S- ferritin	56	57.50 (14.70, 161.10)	92	101.00 (21.30, 331.60)	<0.001†

† Mann-Whitney U-test (ikke-parametrisk)

B- Blod (µg/l)

S- Serum (µg/l)

¹ – Røykere gatenarkomane sammenlignet med ikke-røykere referansegruppe

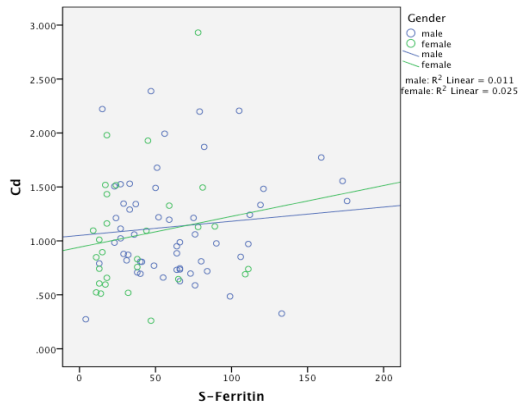
² – Røykere gatenarkomane sammenlignet med røykere referansegruppe

Det ble funnet liten grad av korrelasjon mellom kadmium og S-ferritin hos gatenarkomane (Tabell 5.6) (Figur 5.1). Bly og S-ferritin viste en moderat negativ korrelasjon for kvinner, men oppnådde ikke signifikans (Figur 5.2). Det gjorde imidlertid en svak korrelasjon for hele gruppen. Mellom mangan og S-ferritin ble det funnet en moderat og statistisk signifikant korrelasjon hos kvinner, og en noe svakere, men fremdeles signifikant, korrelasjonen for hele gruppen (Figur 5.3). Kadmium og selen viste en moderat, negativ korrelasjon hos kvinner, men oppnådde ikke signifikans (Figur 5.4). Det gjorde imidlertid en svakere, negativ korrelasjon for hele gruppen. Kvikksølv og selen viste sterke, positive korrelasjoner, både for menn, kvinner og gruppen som helhet (Figur 5.5).

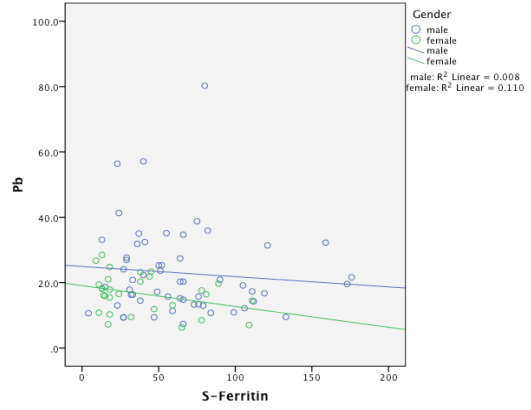
Tabell 5.6. Korrelasjonskoeffisienter (Spearman's rho) mellom blodkonsentrasjoner av ulike metaller og S-ferritin hos gatenarkomane.

	Korrelasjonskoeffisient, menn	Korrelasjonskoeffisient, kvinner	Korrelasjonskoeffisient, alle
Cd/S-ferritin	0.016	0.199	0.028
Pb/S-ferritin	-0.106	-0.318	0.226**
Mn/S-ferritin	-0.113	-0.435*	-0.292**
Cd/Se	-0.082	-0.317	-0.247**
Hg/Se	0.688**	0.612**	0.740**

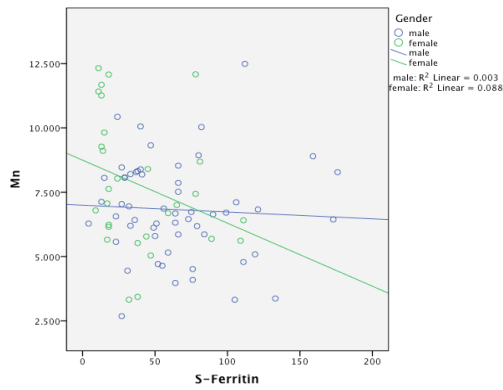
* $p < 0.05$ and ** $p < 0.01$



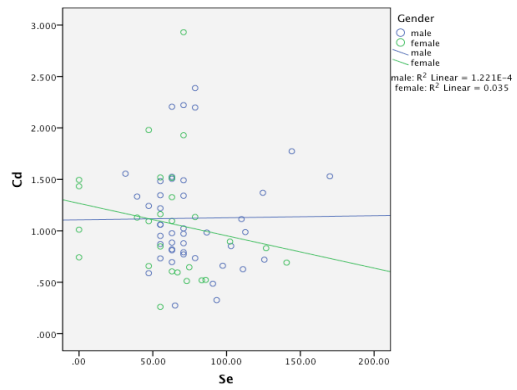
Figur 5.1. Korrelasjon mellom kadmium og S-ferritin hos gatenarkomane, begge kjønn.



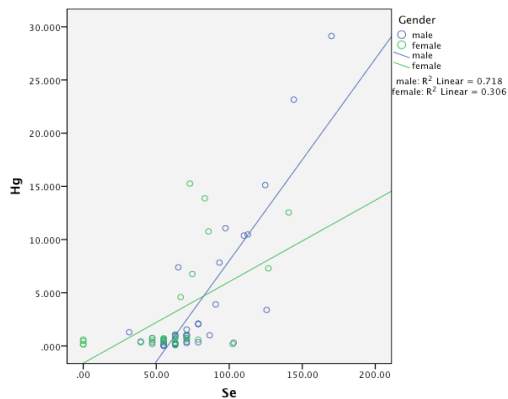
Figur 5.2. Korrelasjon mellom bly S-ferritin hos gatenarkomane, begge kjønn.



Figur 5.3. Korrelasjon mellom mangan og S-ferritin hos gatenarkomane, begge kjønn.



Figur 5.4. Korrelasjon mellom kadmium og selen hos gatenarkomane, begge kjønn.



Figur 5.5. Korrelasjon mellom kvikksølv og selen hos gatenarkomane, begge kjønn.

Tallene i Tabell 5.7 indikerer at gatenarkomane sammenlignet med NORKOST 3 har dobbelt så høyt inntak av sukkerholdig brus og søtsaker som resten av befolkningen. Videre konsumerer gatenarkomane omtrent halvparten så mye matfett, kjøtt og kjøttprodukter, egg og juice; en tredel så mye ost og poteter, og en syvdel av mengden fisk og fiskeprodukter som oppgitt i NORKOST 3.

Tabell 5.7. Inntak av mat hos gatenarkomane med metallanalyser (N=85) og gatenarkomane i hele utvalget som hadde spist siste døgn (N=184) sammenlignet med NORKOST 3.

Matvaregrupper	Gatenarkomane (N=85)*	Gatenarkomane (N=184)*	NORKOST 3 (N=1787)**	P-verdi [§]
	Gj.snitt (SD) Gram	Gj.snitt (SD) Gram	Gj.snitt (SD) Gram	
Brød og kornvarer	176 (216)	139 (188)	184 (110)/40 (52) β	<0.05
Sukkerholdig brus	511 (701)	480 (655)	240 (365)	<0.01
Smør og margarin (matfett)	12 (18)	13 (25)	31 (25)	<0.001
Melkeprodukter	229 (381)	178 (326)	314 (306)	<0.05
Kjøtt og kjøttprodukter	81 (183)	74 (155)	147 (109)	<0.01
Grønnsaker	43 (100)	45 (94)	155 (105)	<0.001
Søtsaker	43 (91)	33 (73)	18 (24)	<0.05
Frukt	115 (312)	129 (310)	178 (149)	n.s.
Kaker	39 (84)	45 (87)	35 (55)	n.s.
Ost	12 (25)	13 (28)	44 (41)	0.001
Iskrem og melkebaserte desserter	14 (37)	29 (100)	22 (34)	0.05
Poteter	19 (59)	19 (94)	66 (71)	<0.001
Egg	10 (40)	8 (32)	25 (37)	<0.01
Fisk og fiskeprodukter	10 (35)	10 (32)	67 (88)	<0.001
Juice	48 (188)	57 (215)	107 (164)	<0.01

*Ett 24 timers kostintervju, ** To 24 timers kostintervju

β: Tall for brød og kornblanding fra NORKOST 3 hver for seg

[§] En-utvalgs T-test mellom gatenarkomane med metallanalyser og NORKOST 3

6.0. Diskusjon

Vurdering av kroppens metallstatus kan være nyttig fordi den kan si eller forutsi noe om helsetilstanden. Hovedmålsettingen med denne oppgaven var å vurdere status for et utvalg toksiske og essensielle metaller hos gatenarkomane under ruspåvirket tilstand, utenfor behandling eller institusjon.

Denne tilnærmingen medførte en rekke utfordringer, ikke minst i forhold til å rekruttere og inkludere respondenter i undersøkelsen. Uregelmessige matvaner, feilernæring og underernæring som komplikasjon til rusmisbruket (Forrester, Tucker & Gorbach, 2004; Morabia et al., 1989) har stor innvirkning på respondentene liv og helse. Dette kapitlet starter med diskusjon av metode, med vekt på studiens styrker og svakheter. Deretter diskuteres de viktigste funnene.

6.1. Metode

6.1.1. Studiedesign

Tverrsnittstudier er generelt mindre ressurskrevende å utføre enn langtidsstudier, men de kan ikke si noe sikkert om årsakssammenheng, fordi eksponering og utfall er målt samtidig (Carneiro & Howard, 2011). Resultatene må tolkes i lys av dette. Det ideelle ville vært et tilstrekkelig stort utvalg av tilfeldige gatenarkomane i Oslo, undersøkt gjentatte ganger for å kunne vurdere ernæringsstatus og helsetilstand grundigere. Imidlertid ville dette neppe vært gjennomførbart i praksis med tanke på denne gruppens opportunistiske levemåte hvor hovedfokus er rusen. Et studiedesign med rekruttering og innsamling på samme tid ble nødvendig, da det ikke lot seg gjøre å avtale møte på et senere tidspunkt med informantene.

Det er i det hele tatt gjort få studier på gatenarkomane, spesielt de som ikke er under behandling eller i fengsel. Det er rimelig å anta at uforutsigbarheten hos gatenarkomane kan være en viktig grunn til dette.

6.1.2. Validitet, definisjoner

Validiteten sier noe om kvaliteten på det vitenskapelige arbeidet. Validitet handler om å måle det man faktisk vil måle, og det skilles mellom ekstern og intern validitet (Margetts &

Nelson, 1997). Ekstern validitet, eller representativitet, sier noe om i hvor stor grad utvalget er representativt for hele populasjonen; det vil si i hvilken grad resultatene fra en studie kan overføres fra utvalg til populasjon. I dette tilfellet sier den eksterne validiteten noe om hvor representativt utvalget er for gatenarkomane i Oslo. Den eksterne validiteten avhenger også av utvalgets størrelse. Jo større utvalget er, desto mer sannsynlig at egenskapene ved utvalget er lik egenskapene ved populasjonen (Grønmo, 2007).

Den interne validiteten tar blant annet høyde for datainnsamling, databehandling og tolkning av resultatene (Margetts & Nelson, 1997). Påvisning av systematiske og tilfeldige feil er sentrale elementer her.

6.1.2.1. Utvalg, ekstern validitet

Da det ikke fantes noe komplett og tilgjengelig register over Oslos gatenarkomane var det ikke mulig å trekke et systematisk tilfeldig utvalg fra hele populasjonen eller å gjøre avtaler på forhånd. Derfor ble studien gjort på et strategisk utvalg, noe som gir begrenset mulighet for generalisering (Carneiro & Howard, 2011).

I utgangspunktet fullførte 195 rusmisbrukere studien, men ikke alle kunne avgi tilstrekkelig blod til komplette analyser av toksiske og essensielle metaller. Det har her blitt prioritert å arbeide med et komplett datasett framfor å bruke størst mulig utvalg, noe som dermed går på bekostning av ekstern validitet.

Det faktum at datainnsamlingen ble utført på mange forskjellige steder kan ha økt representativiteten til utvalget. De gatenarkomane som oppholdt seg innendørs var imidlertid lettere å rekruttere enn de som oppholdt seg utendørs. Det kan tenkes at dette var med på ekskludere de gatenarkomane som var i dårligst stand. Også inklusjonskriterier som at individer måtte være i stand til å stå oppreist, kan ha gitt et feilaktig og mer positivt bilde av gatenarkomanes helsetilstand enn det som er tilfelle, selv om dette var en nødvendighet. Dette vil i så fall være med på å svekke studiens eksterne validitet. Videre var det kun mulig å få tappet tilstrekkelig blod fra 85 av i alt 195 gatenarkomane, hvilket kan bety at de 85 har en bedre helsetilstand enn de resterende 110. Dette vil også kunne gi et mer positivt bilde av gatenarkomane enn det som faktisk er realiteten. Det finnes imidlertid informasjon om matinntaket for hele gruppen på 184 gatenarkomane (11 av 195 hadde ikke spist det siste døgnet), som sammenlignet med de 85 viser relativt like tall. Dette indikerer et samsvar mellom de gatenarkomane som fikk utført metallanalyser og de som ikke gjorde det, og det

kan derfor antas at resultatene fra de 85 har overføringsverdi til hele gruppen av gatenarkomane.

Selv om utvalget i denne studien er strategisk kan det gjøres sammenligninger som gir en pekepinn på hvor godt utvalget representerer populasjonen. I dette tilfellet kan det blant annet foretas en sammenligning av alders- og kjønns sammensetningen i utvalget med det som finnes av andre undersøkelser gjort på gatenarkomane i Oslo. Alle indikatorer for sprøytemisbruk peker i retning av at det er flere mannlige enn kvinnelige misbrukere (Bretteville-Jensen & Amundsen, 2006). Hvor mye større andelen av menn er, varierer mellom ulike undersøkelser. Andelen kvinner varierer mellom 15 og 31 prosent, og menn mellom 69 og 85 prosent. I det utvalget som ble brukt i denne studien er andelen kvinner 34 prosent og menn 66 prosent. Dette betyr at kvinner i denne studien ser ut til å være litt overrepresentert i forhold hva som er realiteten blant gatenarkomane, som i noen grad kan svekke den eksterne validiteten. Gjennomsnittsalder for narkotikamisbrukerne varierer også i de ulike datakildene, men hos sprøyteutdelingen i Oslo var gjennomsnittsalderen 36 år i 2006, og kvinner var i gjennomsnitt tre år yngre enn menn (Bretteville-Jensen & Amundsen, 2006). Dette stemmer relativt bra med vårt utvalg der gjennomsnittsalderen var 34 år, og kvinner gjennomsnittlig var to år yngre enn menn. Dette tyder på at utvalget i denne studien representerer gatenarkomane i Oslo bra i forhold til alder, noe som styrker ekstern validitet.

6.1.2.2. Datainnsamling, intern validitet

Gatenarkomane under påvirkning av narkotiske stoffer gjorde innsamling av antropometriske målinger mer utsatt for tilfeldige feil på grunn av informantenes ustøhet. Dette er med på å svekke studiens interne validitet. På den annen side kan informantenes ustøhet sees på som en validering av det faktum at de virkelig var ruset.

Registrering av kosthold over flere ulike dager kunne vært ønskelig for å bedre beskrive kostholdet, og for å kunne ta hensyn til variasjon mellom dagene. Det lot seg imidlertid ikke gjøre å avtale tid for senere møte med informantene, så gjentagende registrering ville vært svært vanskelig rent praktisk. Det at kostintervjuet ble foretatt direkte etter rekruttering ga imidlertid ikke informantene mulighet til å tilpasse kostholdet i forkant av undersøkelsen, noe som gir et mer reelt bilde av matinntaket.

En validering av informasjonen som ble gitt av informantene var likevel nødvendig med tanke på den tilstanden de var i. Narkotiske stoffer som ble rapportert brukt i løpet av det

siste døgnet ble validert gjennom påvisning av stoffer i blodprøver fra de 25 første respondentene. Her ble det funnet nesten fullstendig samsvar, (98 prosent), noe som viser at utvalget var i stand til å huske hva de hadde tatt av narkotiske stoffer i forkant av undersøkelsen. Dette indikerer at informantene hadde fungerende hukommelse, noe som styrker intern validitet. Det er likevel vanskelig å si om dette lar seg overføre til informasjon om matinntak, da å huske dette kan være vanskeligere enn å huske alder, vekt, sykdommer og lignende. Det må tas med i betraktning at det i gatenarkomanes hverdag vil være en hovedprioritet å få tak i stoff, og at mat sannsynligvis vil komme i andre rekke. Med narkotiske stoffer som en stor og viktig del av hverdagen vil det kanskje være naturlig at matinntak ikke huskes like godt. Dette kan gjøre informantenes korttidshukommelse til en feilkilde. De fleste mennesker har i tillegg en tendens til å undervurdere eget matinntak (Johansson, Solvoll, Bjørneboe & Drevon, 1998), men hvordan dette håndteres av gatenarkomane er vanskelig å si. Gatenarkomane rapporterte imidlertid et lavere og mer mangelfullt matinntak enn befolkningen for øvrig, noe som stemmer overens med en tydelig tendens til lavere vekt og KMI hos gatenarkomane og rusmisbrukere (Islam et al., 2002; Sæland et al., 2008). Denne graden av samsvar er med på å validere informasjonen om matinntak, og stemmer med tidligere funn der en stor andel av rusmisbrukere under behandling viste mangel på flere viktige næringsstoffer (Islam et al., 2002).

I tillegg til vanskeligheter med å huske hva som ble spist, kan det i like stor grad være en utfordring å huske mengden. Dette ble imidlertid løst under kostintervjuet ved å bruke bilder av mat for å illustrere mengde når informantene rapporterte matinntak. Dette var også med på å styrke studiens interne validitet.

Datainnsamlingens mangfold må trekkes fram som en viktig faktor når det gjelder å styrke resultatenes validitet i denne studien. Blod- og hårprøver, intervju, antropometriske målinger og 24 timers rapportering av kosthold gir grunnlag for å diskutere mer rundt både helsetilstand, ernæringsstatus og kostholdets rolle bak konsentrasjonen av de ulike metallene. Det har i tillegg blitt benyttet en referansegruppe som sammenligningsgrunnlag, noe som kan gi oss mer utfyllende informasjon om forskjellen mellom gatenarkomane og befolkningen for øvrig.

6.1.3. Sammenligningsgrunnlag

Resultatene fra gatenarkomane sine blodanalyser er sammenlignet med en referansegruppe som stammer fra en annen studie som regnes for å være representativ for den norske befolkning. Gruppen blir kalt referansegruppe og ikke kontrollgruppe, da den ikke er tilpasset utvalget på blant annet alder og kjønn. Det kunne vært ønskelig med en kontrollgruppe for å få en gruppe så lik de gatenarkomane som mulig. Det ville imidlertid vært svært ressurskrevende å tilpasse en kontrollgruppe til denne studien og utføre metallanalyser på et tilstrekkelig stort antall. Derfor har et utvalg med metallanalyser fra en tidligere undersøkelse blitt ansett som tilstrekkelig å bruke som referansegruppe.

Metallanalysene fra gatenarkomane har også blitt sammenlignet med andre befolkningsstudier, som må tas i betraktning har vært av ulike studiedesign, på utvalg av ulik størrelse og under ulik grad av eksponering, og som kan hende i stor grad skiller seg fra gatenarkomane og referansegruppen på andre måter.

Resultatene har i tillegg blitt sammenlignet med referanse- og grenseverdier der det har vært mulig å finne i vitenskapelig litteratur. Når det gjelder kvikksølv, bly og S-ferritin har referanse- og/eller grenseverdi blitt definert av EFSA eller WHO, og gjort på et større datagrunnlag enn for eksempel en verdi basert på et enkelt lands befolkningsstudie. I disse tilfellene vil det være større belegg for å si noe om hvordan status av metallene hos gatenarkomane er i forhold til normal konsentrasjon og risiko for helseskader eller mangelsykdommer.

Selen og mangan er blitt sammenlignet med utarbeidede tyske referanseverdier, i tillegg til amerikanske i mangans tilfelle. Dette er basert på befolkningsstudier i de nevnte landene og gir et noe svakere grunnlag for å diskutere status hos gatenarkomane sammenlignet med kvikksølv, bly og S-ferritin.

For arsen og sink foreligger det ikke tilstrekkelige studier til å definere en referanse- eller grenseverdi i blod, eller hår i arsens tilfelle. Dette gjør det vanskelig å si noe om normal konsentrasjon og risiko for helseskader eller mangelsykdommer som følge av for lav eller høy konsentrasjon av disse metallene hos gatenarkomane. Også for kadmium er dette vanskelig, da det ikke finnes definerte referanse- eller grenseverdier for ikke-røykere.

6.2. Resultater og funn

Gatenarkomanes alder og utdanningsnivå, samt om de røykte tobakk eller ikke, var potensielle konfunderende faktorer i denne studien. Utdanningsnivået var generelt lavt hos informantene, og alle oppga at de røykte tobakk, noe som gjør at disse sannsynligvis ikke virker konfunderende i tolkningen av resultatene.

6.2.1. Toksiske metaller

6.2.1.1. Kadmium

Analysene viser ingen signifikant forskjell mellom gatenarkomane kvinner og kvinner i referansegruppen som røykte. For menn ses imidlertid en signifikant høyere konsentrasjon av kadmium hos røykere i referansegruppen sammenlignet med mannlige gatenarkomane.

Røykere vil i større grad være eksponert for kadmium enn ikke-røykere, da tobakk er en betydelig kilde til kadmium (European Commission [EC], 2007). Det at røykere har høyere kadmiumkonsentrasjon i blod enn ikke-røykere er derfor ikke overraskende. Dette forklarer imidlertid ikke at menn i referansegruppen som røyker har høyere kadmiumkonsentrasjon enn mannlige gatenarkomane. Mengden tobakksrøyk som innåndes vil være en faktor som har stor innvirkning på kadmiumnivå i blod, men det er ikke oppgitt hvor mye gatenarkomane eller de i referansegruppen røyker daglig. Gatenarkomane bruker antagelig tobakk på samme måte som de misbraker stoff; de tar det de får tak i. Menn i referansegruppen kan antas å ha et mer stabilt røykemønster og dermed røyke mer.

En annen faktor som kan påvirke kadmiumstatus er kostholdet. 80 prosent av kadmium i mat får vi fra vegetabiliske kilder, hovedsakelig korn (spesielt hele korn), grønnsaker, rotfrukter og poteter (Olsson et al., 2002). De gatenarkomane spiser i gjennomsnitt 43 gram grønnsaker og 176 gram brød og kornprodukter daglig. I referansegruppen ble det funnet et samlet inntak av grønnsaker og kornprodukter på 950 gram (P95 = 1550 gram) per dag. Dette viser helt tydelig at gatenarkomane har et langt lavere inntak av de vegetabiliske kildene til kadmium enn referansegruppen, som igjen kan være en av årsakene til at gatenarkomane menn har lavere kadmiumstatus enn menn i referansegruppa som røyker. Grunnen til at denne forskjellen ikke ses hos kvinner kan muligens være at kvinner i referansegruppa røyker om lag like mye som kvinnelige gatenarkomane, eller mindre, da de sannsynligvis får mer kadmium fra kostholdet enn gatenarkomane.

I referansegruppen hadde de med fullført universitets- eller høyskoleutdanninge signifikant lavere nivå av kadmium sammenlignet med de som kun hadde grunnskoleutdanninge eller videregående skole. Denne forskjellen så vi ikke hos gatenarkomane, men her var det også betraktelig færre som hadde fullført høyere utdanninge, noe som gjør det vanskelig å sammenligne. Årsaken til lavere konsentrasjon av kadmium i blod hos de høyt utdannede i referansegruppen skyldes sannsynligvis at de med høyere utdanninge røyker mindre enn de med lavere utdanninge (Cutler & Lleras-Muney, 2009), og dermed blir mindre eksponert.

Flere studier har vist at for ikke-røykende voksne som lever i ikke-eksponerte områder, vil konsentrasjonen av kadmium variere mellom 0,1 µg/l og 1,0 µg/l i blod (Becker et al., 2002; EC, 2007; Meltzer et al., 2010; White & Sabbioni, 1998). Det rapporteres også at 90 prosent av disse menneskene vil ha en konsentrasjon under 0,6 µg/l. Blant røykerne kan konsentrasjonen være opptil flere ganger høyere, men sjelden over 3 µg/l (EC, 2007). I dette tilfellet har gatenarkomane en medianverdi som ligger innenfor det vi anser som normalt for ikke-røykende voksne. Dette er interessant med tanke på at alle i gruppen av gatenarkomane røyker, og dermed kunne ventes å ha høyere kadmiumverdier. Samtidig blir det oppgitt at 90 prosent av de ikke-røykende vil ha verdier under 0,6 µg/l, og her faller gatenarkomane utenfor med en medianverdi på 0,98 µg/l.

Det er også interessant å se på sammenhengen mellom kadmium og jern, der absorpsjonen av kadmium i tidligere studier har blitt funnet høyere når kroppens jernlagre er lave (Goyer, 1997; Meltzer et al., 2010). Det er sannsynlig at dette skyldes en oppregulert metalltransportør i tynntarmen (Gunshin et al., 1997; Kim et al., 2007; Leazer, Liu & Klaassen, 2002; Park, Cherrington & Klaassen, 2002; Tallkvist, Bowlus & Lonnerdal, 2001). Flere studier har vist en økt kadmiumkonsentrasjon i blod med synkende S-ferritin hos kvinner i fruktbar alder og under svangerskap (Berglund, Åkesson, Nermell & Vahter, 1994; Gallagher, Chen & Kovach, 2011; Mijal & Holzmans, 2010; Åkesson et al., 2002). Dermed kan lange perioder med lave jernlagre, samt flere svangerskap, føre til økt kadmiumabsorpsjon. Dette er i tråd med funn som viser at kvinner generelt har en høyere kroppsbyrde av kadmium sammenlignet med menn, som vises ved høyere konsentrasjoner av kadmium i blod, urin og nyre (Kippler et al., 2007). Studier på tvillinger bekrefter også en høyere genetisk innvirkning på kadmiumkonsentrasjoner hos kvinner i forhold til menn (Björkman, Vahter & Pedersen, 2000). Forskjell i kadmiumnivå i blod mellom kvinner og menn er mindre uttalte eller ikke-eksisterende etter overgangsalderen, når jernstatus hos kvinner vanligvis øker (Baecklund,

Pedersen, Björkman & Vahter, 1999). Selv om det også hos gatenarkomane er et signifikant lavere nivå av S-ferritin hos kvinner enn menn, gir det ikke utslag i at kvinner har høyere belastning av kadmium enn menn. Analysene viser heller ingen tydelig korrelasjon mellom kadmium og S-ferritin hos hverken kvinner eller menn. Dette tyder på at selv om gatenarkomane kan ha lave jernlagre, så fører ikke dette til økt absorpsjon av kadmium. Dette kan skyldes at narkotiske stoffer påvirker fordøyelsen og gir malabsorpsjon, som igjen kan gjøre at absorpsjon av kadmium ikke øker ved lave jernlagre (McGrath & Chan, 2005).

Det har blitt gjort en risikovurdering og utformet øvre anbefalt nivå av kadmium i urin, men ikke i blod (EFSA, 2009b). Siden de første helseskadelige effektene av kadmiumeksponering ofte ses i nyrene har det vært vanlig å bruke kadmium i urin som biomarkør. Svenske og belgiske studier gjort på kvinner viser negative effekter av kadmium på bentetthet også ved relativt lav kadmiumkonsentrasjon (Åkesson et al., 2002, Schutte et al. 2008). Kadmium i blod ble målt til mellom 0.79 og 1,1 µg/l i den belgiske studien, mens det i den svenske ble målt median 0.16 µg/l hos kvinner tidlig i graviditet. Begge studier tyder på direkte effekter av kadmium på benedbrytning. Tendensen til skadelige effekter på ben ved lav eksponering har også blitt sett hos menn (Alfvén et al., 2000). De gatenarkomane, både kvinner og menn, ligger i det øvre sjiktet sammenlignet med kadmiumnivået i den belgiske studien og tydelig over det i den svenske. Dette, tatt i betraktning at studier også har vist svekket bentetthet hos tsjekkiske heroinmisbrukere (Wilczek & Stěpán, 2003), gjør det derfor ikke utenkelig at kadmium kan føre til en tilsvarende svekkende effekt på bentetthet hos gatenarkomane. Likevel, uten definert grenseverdi og med det manglende grunnlaget som finnes i vitenskapelig litteratur i dag, er det vanskelig å si noe mer konkret om gatenarkomane og deres helserisiko basert på de konsentrasjonene som ble funnet av kadmium i blod.

6.2.1.2. Kvikksølv

Resultatene for kvikksølv viser stor forskjell mellom gatenarkomane og referansegruppen, både blant menn og kvinner. I begge tilfeller har gatenarkomane lavest konsentrasjon. Det ble ikke funnet forskjell mellom kjønn hos gatenarkomane, selv om forskjellen her var signifikant og høyere blant menn enn kvinner i referansegruppen.

Som tidligere nevnt er kostholdet, og da spesielt fisk og sjømat, en viktig kilde til kvikksølveksponering (EFSA, 2012). Ut fra rapportert matinntak spiser gatenarkomane svært lite fisk og sjømat, med et gjennomsnitt på 10 gram daglig. Det daglige inntaket av fisk- og

sjømat hos referansegruppen var gjennomsnittlig 74 gram (P95 = 160 gram) (Jenssen et al., 2012). Dette er litt i overkant av det inntaket som ble funnet for den norske befolkningen i NORKOST 3, som viste 67 gram daglig (Totland et al., 2012). Disse tallene forteller at gatenarkomanes fisk- og sjømatinntak er omtrent 7 ganger lavere enn det som ble funnet ellers i befolkningen.

Det finnes ingen informasjon om amalgamfyllinger i tenner fra verken gatenarkomane eller referansegruppen. Imidlertid har andre studier funnet dårlig tannhelse hos rusmisbrukere (Sheridan, Aggleton og Carson, 2001). Hovedsakelig skyldes dette dårlig munnhygiene, et kosthold med høyt inntak av sukker, sjeldne tannlegebesøk og at opiat er fører til nedsatt spyttproduksjon som gir utvikling av karies og tannkjøtt sykdom (Shekarchizadeh, Khami, Mohebbi, Virtanen, 2013; Sheridan et al., 2001; Supic, Petrovic, Milicevic, Trajkovic, & Bukumiric, 2013). Den dårlige tannhelsen kan bety at rusmisbrukere har flere amalgamfyllinger enn befolkningen ellers, men dette er usikre antagelser, spesielt siden rusmisbrukere også oppgir at de går sjelden til tannlegen (Shekarchizadeh et al., 2013). Man kan også anta at yrkeseksponering av kvikksølv ikke er aktuelt siden gatenarkomane flest ikke har noe fast arbeid. Med de resultatene som her ligger til grunn vil det derfor være naturlig å anta at forskjellen gruppene imellom skyldes at gatenarkomane inntar mindre mengder fisk og sjømat enn referansegruppen.

Jenssen et al. fant at konsentrasjon av kvikksølv i blod var positivt assosiert med totalt inntak av fisk og annen sjømat (Jenssen et al., 2012). Konsentrasjon av kvikksølv i blod hos mindre eksponerte var gjennomsnittlig 4,4 µg/l og median 3,8 µg/l. Dette var betydelig lavere enn den høyt eksponerte gruppen som hadde et gjennomsnitt på 6,0 µg/l og median 4,7 µg/l. En svensk studie rapporterte kvikksølvverdier i blod på median 1.7 µg/l hos 127 kvinner, som gjennomsnittlig spiste fisk 4 ganger i uken (Björnberg, Vahter, Grawe & Berglund, 2005). Kvikksølvverdiene i blod økte ved økt inntak av fisk, noe man også så i en tysk befolkningsstudie (Becker et al., 2002). En annen svensk studie på personer som ikke spiste fisk, viste en metylkvikksølvkonsentrasjon i blod på median 0.10 µg/l (range 0.0–1.0 µg/l) (Lindberg, Björnberg, Vahter & Berglund, 2004). Dette var så lavt at det ble ansett for ikke å gi helseskader. Det må antas at det totale kvikksølvnivået i denne studien vil være noe høyere enn metylkvikksølvnivået, men med tanke på at absorpsjonen av metylkvikksølv er mye høyere enn andre typer kvikksølv (EFSA, 2012), bør det ikke utgjøre en vesentlig forskjell. En britisk studie viste en gjennomsnittlig kvikksølvverdi i blod på 1.08 µg/l hos friske personer, og i den store nasjonale helse- og ernæringsstudien (NHANES) i USA så man at

kvinner i fruktbar alder hadde en gjennomsnittlig konsentrasjon av kvikksølv i blod under 1.0 µg/l (Razzaghi, Tinker & Crider, 2013; White & Sabbioni, 1998). NHANES-studien fant også at den viktigste faktoren for økende kvikksølvnivå var økt inntak av sjømat (Razzaghi et al., 2013). Dette samsvarer med funnene hos gatenarkomane, da denne gruppen spiser små mengder fisk og har en lav konsentrasjon av kvikksølv i blod.

Hos gatenarkomane viser også resultatene at kvinner har noe lavere kvikksølvkonsentrasjon enn menn, uten at forskjellen er signifikant. Det samme indikerer resultatene fra håranalysen. I referansegruppen ses en signifikant forskjell blant kjønn, noe som samsvarer med andre studier der kvinner i all hovedsak har mindre kvikksølv i kroppen enn menn (Airey, 1983). Årsaken til dette er sannsynligvis et lavere inntak av mat hos kvinner, samt månedlig blodtap som følge av menstruasjon, eller andre hormonelle forskjeller. Grunnen til at vi ikke ser denne klare forskjellen hos gatenarkomane kan skyldes det mangelfulle kostholdet man ser hos både menn og kvinner, som gir lave konsentrasjon hos begge kjønn, samt at størrelsen på utvalget kan tenkes å være for lite til å vise forskjeller. Av kvinnelige gatenarkomane i vårt utvalg oppgir også 21 av 22 spurte at det var mer enn to måneder siden siste menstruasjon. Dette kan skyldes ustabil livsstil (Fioroni, Fava, Genazzani, Facchinetti & Genazzani, 1993), lav KMI og lavt matinntak (Ledger & Skull, 2004) eller selve rusmisbruket, da narkotiske stoffer og særlig opiater virker forstyrrende på kroppens hormonproduksjon (Voung, Van Uum, O'Dell, Lutfy & Friedman, 2010). Det antas derfor at menstruasjon hos kvinnelige gatenarkomane oftere uteblir enn hos kvinner ellers, noe som gir et lavere blodtap og dermed også lavere kvikksølvtap, som kan jevne ut eventuelle kjønnsforskjeller.

Det ble også funnet forskjell mellom ulike grupper av KMI og konsentrasjon av kvikksølv i blod hos referansegruppen. Dette kan antas å være normalt med tanke på at de med høyere KMI sannsynligvis inntar mer mat og dermed får i seg mer kvikksølv gjennom kostholdet enn de med lavere KMI. Dessuten vet vi at kjønn og alder spiller inn på kvikksølvkonsentrasjonen (Airey, 1983; Jenssen et al., 2012), og referansegruppen var i gjennomsnitt eldre enn de gatenarkomane. Grunnen til at vi ikke finner forskjell mellom ulike grupper av KMI og konsentrasjon av kvikksølv hos gatenarkomane kan henge sammen med det lave matinntaket og at en vesentlig mindre andel med KMI over 25 kg/m².

Det ses også en forskjell i referansegruppen når man tar for seg fullført utdanning. De med fullført universitets- eller høyskoleutdanning hadde lavere konsentrasjon av kvikksølv sammenlignet med de som kun hadde grunnskoleutdanning. Man finner ikke forskjell i

kvikksølvkonsentrasjon hos gatenarkomane i forhold til utdannelsesnivå, men dette kan også skyldes det lave antallet med høyere utdanning. Jenssen et al. fant at de med høyest utdanning i gjennomsnitt inntok mindre kvikksølv gjennom maten ($0.3 \mu\text{g Hg/kg kroppsvekt}(v)/\text{uke}(u)$, $P95 = 0.5 \mu\text{g Hg/kg v/u}$), da i hovedsak fisk- og sjømat, enn de med lavere utdanning ($0.4 \mu\text{g Hg/kg v/u}$, $P95 = 0.7 \mu\text{g Hg/kg v/u}$). Dette ligger sannsynligvis til grunn for en lavere konsentrasjon av kvikksølv i blodet hos de med høyere utdanning i referansegruppen.

Kvikksølv i hår hos gatenarkomane sammenlignet med resultater fra andre studier viser jevnt over lavere konsentrasjoner hos gatenarkomane, og en høyere kvikksølvkonsentrasjon hos personer med høyere fiskekonsum (Airey; 1983; Björnberg et al., 2005). I den ovennevnte svenske studien ble kvikksølv i hår beregnet til median $0.70 \mu\text{g/g}$; (range $0.08\text{--}6.6 \mu\text{g/g}$) (Björnberg et al., 2005), noe som er godt over det nivået som ble funnet hos gatenarkomane. Airey fant at den gjennomsnittlige kvikksølvkonsentrasjonen i hår som samsvarte med fiskeinntak var følgende: inntak av fisk en eller færre ganger per måned, $1.4 \mu\text{g/g}$; en gang hver andre uke, $1.9 \mu\text{g/g}$; en gang per uke, $2.5 \mu\text{g/g}$; og en eller flere ganger til dagen, $11.6 \mu\text{g/g}$ (Airey, 1983). I Hellas, Italia og Jugoslavia hadde en tredjedel av 212 fiskere som spiste mye fisk en konsentrasjon av metylkvikksølv i hår på over $10 \mu\text{g/g}$. I den samme studien viste det seg at under én prosent av 918 personer som spiste lite fisk hadde de samme konsentrasjonene (WHO, 1990). Disse resultatene støtter konklusjonen om at et økende fiskeinntak gir økte kvikksølvverdier også i hår.

I Verdens helseorganisasjons rapport om metylkvikksølv blir det oppgitt at referanseverdier for kvikksølvkonsentrasjon i ikke-eksponerte populasjoner i henholdsvis blod og hår vil være omtrent $8 \mu\text{g/l}$ og $2 \mu\text{g/g}$ (WHO, 1990). Det rapporteres også at kvikksølvkonsentrasjoner i hår på ca. 50 til $125 \mu\text{g/g}$ vil kunne gi skader på nervesystemet, vist ved en 5 prosent økning av nervesykdommen parestesi. I blod har EFSA satt en øvre anbefalte grense på $23 \mu\text{g/l}$ (EFSA, 2012). I tillegg har det blant annet blitt sett at grupper med høyt fiskekonsum kan oppnå metylkvikksølvnivå i blod på $200 \mu\text{g/l}$, som er forbundet med 5 prosent risiko for nevrologisk skade hos voksne (WHO, 1990). De konsentrasjonene som er funnet i blod og hår hos gatenarkomane, sammenlignet med referanse – og grenseverdiene som WHO og EFSA har definert, gir ingen holdepunkter for å si at gatenarkomane har helseskadelige mengder av kvikksølv i blod og hår.

6.2.1.3. Bly

Når det kommer til bly vises signifikant forskjell mellom gatenarkomane og referansegruppen, med høyere konsentrasjon hos sistnevnte. I tillegg viser resultatene at menn har signifikant høyere konsentrasjon enn kvinner i begge gruppene.

Som tidligere nevnt vil absorpsjonen av bly øke ved lave jernlagre (EFSA, 2010; Wright et al., 1999). En forventet konsekvens ville vært en høyere blykonsentrasjonen hos gatenarkomane med tanke på den lave konsentrasjonen av S-ferritin. Det ses imidlertid kun en svak korrelasjon mellom bly og S-ferritin hos gatenarkomane. Grunnen til at det ikke ses tydeligere tegn på økt blyabsorpsjon kan være at mengden bly tilgjengelig for absorpsjon er lav i utgangspunktet. Kornprodukter er den matvaregruppen som jevnt over bidrar med mest bly fra kostholdet (EFSA, 2010), i tillegg bidrar også meieriprodukter og grønnsaker med en betraktelig andel. Som tidligere nevnt får gatenarkomane i seg vesentlig mindre kornprodukter og grønnsaker enn både referansegruppen og det som ble funnet i NORKOST 3 (Jenssen et al., 2012; Totland et al., 2012). Når det gjelder meieriprodukter viser inntaket for gatenarkomane et gjennomsnitt på 253 gram/dag (melkeprodukter medregnet ost og smør/margarin), mens referansegruppen oppga 530 gram daglig (P95 = 1300). Totland et al. rapporterte om et samlet inntak på 411 gram/dag av smør/margarin, melke-, fløte- og osteprodukter i NORKOST 3 (Totland et al., 2012). Basert på disse tallene er det rimelig å anta at forskjellen i matinntak kan være en viktig årsak til forskjellen i konsentrasjon av bly mellom gatenarkomane og referansegruppen.

De fleste andre studier som har tatt for seg bly i blod viser konsentrasjoner som ligger over det som ble funnet hos gatenarkomane. Den amerikanske NHANES-studien fant gjennomsnittlig blykonsentrasjon i blod på 25.1 µg/l (Krieg et al., 2005). Også i britiske og spanske studier ble det funnet langt høyere blyverdier hos friske individer (hhv. 39.4 µg/l og 46.7 µg/l) enn det som ble funnet hos gatenarkomane (Moreno, Marin, Vinagre & Ostapczuk, 1999; White & Sabbioni, 1998).

Flere studier viser at menn har høyere konsentrasjon av bly i blod enn kvinner, noe som stemmer overens med resultatene for gatenarkomane (Becker et al., 2002; Moreno et al., 1999; Meltzer et al., 2013; Vahter et al., 2007). Grunnen til dette er hovedsakelig høyere eksponering, men også høyere antall røde blodceller hos menn, siden bly i blodet er bundet til erythrocytter (Vahter et al., 2007).

Et interessant funn gjort i dyrestudier viser at blyeksponering kan være relatert til tilbøyelighet til narkotikaavhengighet, særlig opiat (Rocha, Valles, Cardon, Bratton &

Nation, 2004). Dyr har en tendens til å øke frekvensen og mengden inntatte opiater etter blyeksponering når de selv får bestemme. Studier tyder på at blyeksponering kan redusere følsomheten i hjernens dopaminregulering, belønningssystemet som antas å være involvert i den vanedannende virkninger av rusmidler, og dermed øke dosering og hyppighet som kreves for å oppnå ønskede effekter (Rocha et al., 2004; Valles, Cardona, Hearda, Bratton & Nation, 2003). Det er derimot ikke kjent om dette kan videreføres til mennesker, og med tanke på de lave blykonsentrasjonene hos gatenarkomane i denne studien er dette sannsynligvis ikke en medvirkende faktor til rusavhengigheten.

Det har også vært spekulert i om røyking og bly har en sammenheng, men ulike studier har vist varierende resultater (Ashraf, 2012; Meltzer et al., 2013; Chiba & Masironi, 1992).

På bakgrunn av den tyske befolkningsstudien “The German Environmental Survey”, ble det i Tyskland satt en referanseverdi for bly i blod på 70 µg/l for kvinner og 90 µg/l for menn (Becker et al., 2002). Disse tallene er langt høyere enn resultatene som ble funnet hos gatenarkomane og referansegruppen. Basert på en risikovurdering gjort av EFSA har det blitt definert en øvre grense på 36 µg/l for økt risiko for økt systolisk blodtrykk, i tillegg til 15 µg/l for kronisk nyresykdom (EFSA, 2010). Gatenarkomane er over risikogrensen for kronisk nyresykdom, men under grensen for økt blodtrykk. Basert på de resultatene funnet hos gatenarkomane og referansegruppen kan det antas at gatenarkomane har en lavere risiko for å utvikle helseskader som følge av blyeksponering enn befolkningen for øvrig. Basert på tilgjengelige grenseverdier er likevel risikoen for nyresykdom sannsynligvis forhøyet.

6.2.1.4. Arsen

Resultatene viser en signifikant forskjell for bly i blod mellom gatenarkomane og referansegruppen, og hos både menn og kvinner er det referansegruppen som har den høyeste konsentrasjonen. I referansegruppen ses også et signifikant høyere nivå hos menn enn kvinner, noe som ikke ses hos gatenarkomane.

For å finne en mulig årsak til forskjellen mellom gatenarkomane og referansegruppen vil det være naturlig å igjen vurdere kostholdet, siden kostholdet er den viktigste kilden til arseneksponering (EFSA, 2009a). Fisk og sjømat anses for å være hovedkilden til arsen i kostholdet, i tillegg til kornprodukter som også utgjør en betydelig andel. Gatenarkomane har et lavt matinntak sammenlignet med befolkningen ellers (Sæland et al., 2011), og et svært

lavt inntak av fisk og sjømat i denne studien. Det har også blitt påpekt at gatenarkomane spiser mindre kornprodukter sammenlignet med både referansegruppen og deltakerne i NORKOST 3 (Jenssen et al., 2012; Totland et al., 2012). Sannsynligvis ligger forskjellene i kostholdet til grunn for at gatenarkomane har et lavt nivå av arsen i blod sammenlignet med referansegruppen.

Gatenarkomane skilte seg også fra referansegruppen ved at resultatene ikke viste signifikante forskjeller i konsentrasjon av arsen i blod eller hår mellom kjønnene. Det har i tidligere studier blitt vist at kvinner har en mer effektiv arsenmetabolisme enn menn (Lindberg, Rahman, Persson & Vahter, 2008). I tillegg viser det seg at kjønnsforskjellene er utjevnet før puberteten og etter overgangsalderen. Dette indikerer hormonelle effekter som forklaring på at kvinner vanligvis har mindre arsen i kroppen enn menn (Fischer et al., 2007). Hvorfor denne forskjellen ikke ses like tydelig hos gatenarkomane er det vanskelig å si noe sikkert om. Det kan tenkes at et kosthold med liten mengde arsen tilgjengelig for absorpsjon vil utjevne eventuelle kjønnsforskjeller. I tillegg vil narkotikamisbruk kunne bidra til hormonforstyrrelser (Voung et al., 2010), noe som kan svekke de hormonelle effektene som ligger til grunn for at kvinner har mer effektiv metabolisme av arsen enn menn (Fischer et al., 2007; Lindberg et al., 2008).

Hos referansegruppen ble det funnet forskjell mellom ulike grupper av KMI og konsentrasjon av arsen i blod. Konsentrasjonen av arsen var høyere hos personer med høy KMI ($>25 \text{ kg/m}^2$) sammenlignet med de som hadde normal KMI ($18,5\text{-}25 \text{ kg/m}^2$). Årsaken kan være at de med høy KMI sannsynligvis spiser mer, og dermed får i seg mer arsen gjennom kostholdet enn de med normal KMI. Det som imidlertid også ble funnet var en signifikant høyere konsentrasjon av arsen hos de med lav KMI ($<18,5 \text{ kg/m}^2$) sammenlignet med funn fra andre studier. Det er vanskelig å se noen konkret årsak til dette, men med tanke på at det kun var tre individer i referansegruppen som hadde lav KMI er ikke dette pålitelige tall. Hos gatenarkomane er gruppen med lav KMI litt større, men her ses ikke den sammenhengende forskjellen. Det er heller ingen forskjell mellom gatenarkomane som har høy og normal KMI. Dette kan henge sammen med det lave matinntaket og en vesentlig mindre andel med høy KMI.

I referansegruppen hadde de med fullført universitets- eller høyskoleutdanning signifikant lavere konsentrasjon av arsen sammenlignet med de som kun har grunnskoleutdanning. Dette ble ikke funnet hos gatenarkomane. Dette kan henge sammen med at svært få gatenarkomane hadde høyere utdanning. Det er rimelig å anta at et lavere

inntak av fisk- og sjømat hos de med høy utdanning i referansegruppen (Jenssen et al., 2012), på samme måte som for kvikksølv, er hovedårsaken til forskjellen som ses her.

Konsentrasjon av arsen i blod har stort sett blitt målt på populasjoner utsatt for arseneksponering gjennom grunnvann (Hall et al., 2006; Hall et al., 2007). Det er ikke funnet vitenskapelige studier på populasjoner uten kjent eksponering for arsen med målt blodkonsentrasjon. Tall fra studier i Bangladesh, som har høye arsennivåer i grunnvannet, finner man en konsentrasjon i blod på mellom 1.6 µg/l og 63.9 µg/l, og verdiene korrelerte positivt med arsennivå i vann (0.1-564 µg/l) (Hall et al., 2006). De samme tendensene er funnet hos gravide kvinner i Bangladesh hvor arsen i blod målte 3.1-76.5 µg/l og arsen i vann 0.1-661 µg/l (Hall et al., 2007). Sammenlignet med tallene fra Bangladesh viser resultatene at gatenarkomane har en lavere konsentrasjon av arsen.

Konsentrasjonen av arsen i hår hos gatenarkomane ligger også lavere enn det som er funnet i eksponerte befolkningsgrupper (Gault et al., 2008; Shah, Kazi, Baig & Afridi, 2011). Fra arsenforurensende områder i Pakistan viste tallene konsentrasjoner i hår på 0.72–4.94 µg/g arsen (Shah et al., 2011). I Kambodsja ble det funnet arsennivå på mellom 0.10 og 7.95 µg/g i hår hos mennesker i et område med høyt arsennivå i grunnvann (Gault et al., 2008). Paschal, Di Pietro, Phillips og Gunter undersøkte arsen i hår hos både voksne og barn i USA hvor det ikke var noen kjent metalleksponering (Paschal et al., 1989). Det var ikke signifikante forskjeller mellom voksne og barn, med verdier på henholdsvis 0,035 µg/g og 0,032 µg/g. Av undersøkelser gjort på ikke-eksponerte grupper ble det i håret hos menn fra Wien og Roma funnet betydelig mer arsen enn i håret til kvinner (Wolfsperger et al., 1994). I Wien var konsentrasjonen hos menn 0,12 µg/g mot 0,04 µg/g hos kvinner. Tallene for Roma var nesten identiske med 0,13 µg/g hos menn og 0,04 µg/g hos kvinner. Dette viser at gatenarkomanes arsenkonsentrasjon ligger i underkant av det som er funnet hos ikke-eksponerte, og langt under de nivåene som har blitt funnet hos arseneksponerte.

Referanseverdier eller øvre anbefalte verdi for konsentrasjon av arsen i blod og hår er ikke blitt definert, hovedsakelig fordi kunnskapen om normalområde og helseeffekter av lav arseneksponering er mangelfull (EFSA, 2009). Konsentrasjonen av arsen i blod og hår hos de undersøkte gatenarkomane er gjennomgående lavere enn hos eksponerte og ikke-eksponerte grupper i andre vitenskapelige undersøkelser. Imidlertid har det blitt vist en sammenheng mellom arsenrelaterte helseskader og utilstrekkelig ernæringsstatus (Vahter, 2007), noe som kan gjøre gatenarkomane mer utsatt for helseskader selv ved lav arseneksponering sammenlignet med de som har en mer optimal ernæringstilstand.

6.2.2. Essensielle metaller

6.2.2.1. Sink

Målt konsentrasjon av sink i blod hos gatenarkomane var signifikant lavere enn i referansegruppen, for begge kjønn. Det var ikke kjønnsforskjell innad i gruppene.

Den store forskjellen mellom gruppene kan skyldes kostholdet. Kostholdet er den viktigste kilden til sink, og som allerede nevnt er animalske produkter slik som kjøtt og meieriprodukter, i tillegg til kornprodukter, de største bidragsyterne (Pedersen et al., 2009). Ved å sammenligne gatenarkomanes daglige inntak av kjøttprodukter på 81 gram (\pm SD 183 gram) med den norske befolkningens 147 gram (Totland et al., 2012), ses nesten en halvering i inntak for gatenarkomane. Tallene for inntak av kjøttprodukter hos referansegruppen viser omtrent like mengder kjøtt som gatenarkomane, med et gjennomsnitt på 79 gram daglig (P95 = 130 gram). Som tidligere nevnt er imidlertid inntaket av meieriprodukter og kornprodukter vesentlig høyere hos referansegruppen sammenlignet med gatenarkomane (Jenssen et al., 2012). Også tallene fra NORKOST 3 viser samme tendensen (Totland et al., 2012). Dette sannsynliggjør at forskjeller i kostholdet ligger til grunn for den lave konsentrasjon av sink hos gatenarkomane sammenlignet med referansegruppen.

Til tross for det mangelfulle matinntaket kunne et høyere nivå av sink vært aktuelt, da sink påvirkes av sult (Hossain et al., 2007). Sink vil ved sult frigjøres fra leveren, noe som gjør at mengden sink i blod vil øke. Over tid med underernæring vil den derimot synke og stabilisere seg igjen. Blant gatenarkomane, der underernæring er utbredt og ofte har pågått over lengre tid (Sæland et al. 2011), vil derfor ikke lave konsentrasjoner av sink være overraskende.

Sammenligninger viser at gatenarkomane stort sett ligger under den sinkkonsentrasjonen vi finner i andre befolkningsstudier. En tsjekkisk studie rapporterte om konsentrasjoner av sink på 6780 $\mu\text{g/l}$ hos menn og 6235 $\mu\text{g/l}$ hos kvinner, med signifikant forskjell mellom kjønnene (Beneš et al., 2005). Denne forskjellen ses ikke hos gatenarkomane. Det er funnet varierende resultater på forskjell mellom kjønn i andre studier, og det er derfor vanskelig å si noe om årsak eller sammenheng. I en spansk studie fant man ingen kjønnsforskjell, og gjennomsnittlig konsentrasjon av sink i blod var 6910 $\mu\text{g/l}$ (Moreno et al., 1999), også dette høyere enn hos gatenarkomane.

Det finnes ikke sammenligningsgrunnlag blant gatenarkomane for å si noe om røyking og sinkkonsentrasjon, men hos referansegruppen ble det ikke funnet forskjell mellom røykere

og ikke-røykere. Dette har også vist seg i andre studier (Beneš et al., 2005; Moreno et al., 1999).

Det har ikke i vitenskapelig litteratur blitt funnet referanseområde eller øvre/nedre grense for anbefalt konsentrasjon av sink i blod. Dette gjør det vanskelig å si noe om mulige helseeffekter av den sinkkonsentrasjonen som er funnet hos gatenarkomane. Det som imidlertid kan trekkes fram er at sinkkonsentrasjonen hos gatenarkomane ligger relativt mye lavere enn det som er funnet hos referansegruppen, og i tillegg lavere enn befolkningsgruppene i studiene nevnt ovenfor. Dette forteller at gatenarkomane sannsynligvis har et lavere sinknivå enn det som er ansett som normalt. Om nivået er så lavt at det vil kategoriseres som en mangeltilstand finnes det ikke grunnlag for å si, både fordi det ikke er blitt definert en grenseverdi og fordi konsentrasjonen av sink lar seg påvirke av andre faktorer (WHO, 1996). Sink vil for eksempel kunne synke ved infeksjon i kroppen, noe som er svært utbredt hos gatenarkomane (Fekjær, 2008; WHO, 1996).

Det er likevel rimelig å anta at gatenarkomane er en gruppe som har høyere risiko for sinkmangel enn normalbefolkningen. Dette er basert på den forskjellen som ble funnet i både matinntak og konsentrasjon av sink i blod mellom gatenarkomane og referansegruppen. Sinkmangel vil kunne føre til en rekke symptomer og deriblant gi et svekket immunsystem (Prasad, 2008). Med den kunnskapen som er tilgjengelig om gatenarkomanes høye infeksjonsrisiko (Fekjær, 2008), kan det være nærliggende å anta at mangel på sink er med på å øke denne risikoen. Sinkmangel vil også kunne gi sitt utslag i dårlig sårheling (Pedersen et al., 2009), noe som er av betydning for gatenarkomane med lokale hudinfeksjoner og abscesser (Fekjær, 2008). Nedsatt appetitt og dårlig smaksans ved sinkmangel (Shay & Mangian, 2000) vil også i høyeste grad kunne påvirke gatenarkomane, og føre til at et allerede dårlig matinntak blir forverret. På denne måten vil også sinkmangelen kunne øke.

6.2.2.2. Selen

Målt konsentrasjon av selen i gatenarkomanes blod og hår viste ingen kjønnsforskjeller, selv om det i referansegruppen var signifikant høyere konsentrasjon i blodet hos menn sammenlignet med kvinner. Derimot hadde gatenarkomane signifikant lavere konsentrasjon av selen i blodet enn referansegruppen, både blant menn og kvinner. Dette samsvarer med funn fra en studie gjort på heroinavhengige som fant sted på Kanariøyene (Diaz-Flores et al., 2004). Årsaken til denne forskjellen kan blant annet ligge i kostholdet. Som tidligere nevnt er proteinrike matvarer som kjøtt, egg, fisk og meieriprodukter, samt

kornprodukter, viktige kilder til selen (Bjørneboe & Moskaug, 2007). Det har allerede blitt gjort rede for at gatenarkomane inntar mindre fisk, kornprodukter, kjøtt og meieriprodukter enn det som er oppgitt for referansegruppen og i NORKOST 3 (Jenssen et al., 2012; Totland et al., 2012). Også inntaket av egg viser lignende tendenser, med et daglig gjennomsnitt på 10 gram (\pm SD 40 gram) for gatenarkomane, 23 gram (P95 = 58 gram) for referansegruppen (Jenssen et al., 2012), og 25 gram i NORKOST 3 (Totland et al., 2012). Dette sannsynliggjør at kostholdet ligger til grunn for forskjellen i selenkonsentrasjon mellom gatenarkomane og referansegruppen. Det lave inntaket av selenrik mat kan også ligge til grunn for manglende forskjell mellom kjønn hos gatenarkomane. Mindre selen tilgjengelig for absorpsjon vil kunne jevne ut en eventuell forskjell mellom kjønnene. I tillegg er utvalget vesentlig mindre enn hos referansegruppen, og et større utvalg ville muligens gjort en eventuell forskjell mellom kjønnene tydeligere.

Analysene viste en signifikant, positiv korrelasjon mellom konsentrasjonen av selen og kvikksølv, begge i blod. En negativ korrelasjon kunne vært ventet, med tanke på funn som viser at selen gjør kvikksølv mer nedbrytbart, som impliserer at selenmangel kan tenkes å øke mengden kvikksølv i kroppen (Abdulla & Chmielnicka, 1989). Hos gatenarkomane har det imidlertid blitt påpekt et veldig lavt inntak av fisk og sjømat, noe som gjør at lite kvikksølv er tilgjengelig for absorpsjon. Dette kan også være noe av grunnen til en positiv korrelasjon med selen, da fisk og sjømat er en god kilde til begge metallene (Bjørneboe & Moskaug, 2007; EFSA, 2010).

I andre studier er det vist sammenheng mellom røyking og selenkonsentrasjon i blod, med lavere konsentrasjon hos røykere enn ikke-røykere, blant annet i Norge og Tsjekkia (Beneš et al., 2005; Ellingsen, Thomassen, Rustad, Molander & Aaseth, 2009). Dette kan ha en betydning for den lave konsentrasjonen av selen hos gatenarkomane, da alle i denne gruppen var tobakksrøykere. I en østerisk studie ble det derimot ikke funnet noen sammenheng mellom selenkonsentrasjon og røyking (Gundacker et al., 2006). Det er ikke mulig å undersøke for en eventuell forskjell hos gatenarkomane, da det ikke finnes ikke-røykere å sammenligne med.

Resultatene viste en signifikant, negativ korrelasjon, riktignok svak, mellom kadmium og selen. I tillegg ble det funnet en moderat, ikke-signifikant, negativ korrelasjon hos kvinner. Det er mulig at en høy konsentrasjon av kadmium kan gi lavere konsentrasjon av selen, kanskje spesielt hos kvinner. Dette er i så fall i tråd med påstanden om at kadmiumforgiftning opptrer raskere jo mindre selen som er tilstede i kroppen (Abdulla & Chmielnicka, 1989).

Imidlertid gir ikke funnene i denne studien tilstrekkelige indikasjoner på dette.

Beneš et al. og flere andre studier har ikke funnet forskjeller mellom kjønn og konsentrasjon av selen (Beneš et al., 2005; Gundacker et al., 2006; Kafai & Ganji, 2003). Dette samsvarer med det som ble funnet hos gatenarkomane. Det har også blitt rapportert at menn med KMI over 35 kg/m² hadde signifikant høyere konsentrasjon av selen (92 µg/l) enn de med KMI under 20 kg/m² (82 µg/l) (Beneš et al., 2005). Dette skyldes trolig at de med høyest med KMI har et høyere matinntak og følgelig får i seg mer selen gjennom kostholdet. Det ble ikke funnet forskjell mellom KMI og konsentrasjon av selen blant gatenarkomane, enten fordi det ikke er noen forskjell eller fordi det ikke var noen med KMI over 35 kg/m², og/eller fordi utvalget ikke var tilstrekkelig stort til å vise tydelige forskjeller mellom de ulike gruppene av KMI.

En interessant faktor som kan tenkes å ha betydning for selenkonsentrasjonen hos gatenarkomane er den høye andelen med leverskade, da kroppen blant annet lagrer selen i leveren (Navarro-Alarcon & Cabrera-Vique, 2008). Leversykdom er en kjent komplikasjon av hepatitt C; hele 77 prosent av gatenarkomane som fikk målt metallkonsentrasjoner testet positivt på antistoffer mot hepatitt C. En studie gjort i Polen i 2003 undersøkte blant annet selen i blod hos pasienter med leverskade, både kronisk hepatitt B og C og andre typer leversykdommer (Czuchenko, Zachara, Stauback-Tpoczwska, Halota & Kedziora, 2003). Sammenlignet med friske personer hadde pasientene signifikant lavere konsentrasjon av selen i blod, med gjennomsnitt på mellom 52,5 µg/l og 74,3 µg/l. Med 64,03 µg/l faller gatenarkomane innenfor samme område som de leversyke pasientene i den polske studien. Dette kan tyde på at leverbetennelse og -sykdom gir lavere konsentrasjon av selen i blod. Imidlertid har andre studier vist varierende resultater hos pasienter med leversykdom (Świątkowska-Stodulska et al., 2007).

Human Biomonitoring Commission har i Tyskland har satt et referanseområde for selen i blod basert på en tysk befolkningsstudie (Wilhelm et al., 2004). Dette referanseområdet er for kvinner 60-120 µg/l og for menn 79-130 µg/l. I en Belgisk studie ble det funnet en gjennomsnittlig selenkonsentrasjon i serum på 84.5 µg/l, som kan antas å tilsvare 100 µg/l i fullblod (Batárióvá et al., 2005; Van Cauwenbergh, Robberecht, Van Vlaslaer & Deelstra, 2004). Studier i Storbritannia og Østerrike viste lignende resultater, med en gjennomsnittlig selenkonsentrasjon på henholdsvis 101,7 og 85,9 µg/l (Gundacker et al., 2006; White & Sabbioni, 1998). Ved å sammenligne referanseverdiene med den østeriske studien har 18 prosent av kvinner og 13 prosent av menn for lavt nivå av selen. Ved bruk av de samme

referanseverdiene på gatenarkomane viser det seg at 73 prosent av menn og 44 prosent av kvinner har selenmangel. Dette er nærmere en tredjedel (62 prosent) av hele gruppen. I referansegruppen hadde 13 prosent av mennene og 5 prosent av kvinnene for lave konsentrasjoner av selen basert på de samme referanseverdiene. Disse tallene tyder på at selen er et næringsstoff gatenarkomane får lite av sammenlignet med normalbefolkningen. Det er mye usikkerhet knyttet til menneskers selenbehov, og det er vanskelig å si noe eksakt om hva dette kan bety for gatenarkomanes helsetilstand. Likevel, med tanke på selens avgjørende rolle i immunforsvaret, er det nærliggende å anta at den lave konsentrasjonen av selen som ses hos gatenarkomane er med å opprettholde den høye infeksjonsrisikoen denne gruppen har (Fekjær, 2008; Sæland et al., 2008). Det mangelfulle matinntaket hos gatenarkomane vil på samme måte som for sink være med på å opprettholde en lav konsentrasjonen av selen, og et mer næringsrikt kosthold vil være nødvendig hvis man ønsker å øke konsentrasjonen av disse essensielle metallene. Dette kan i sin tur styrke immunforsvaret hos gatenarkomane og gjøre dem bedre rustet til å bekjempe infeksjoner.

6.2.2.3. Mangan

Målt konsentrasjon av mangan viste ingen forskjell mellom menn og kvinner hos gatenarkomane. Det ble heller ikke funnet forskjell mellom kjønnene i referansegruppen. Det ble derimot funnet en signifikant forskjell mellom gruppene, der gatenarkomane hadde den høyeste konsentrasjonen av mangan hos begge kjønn.

Noen sammenheng mellom matinntak og en høyere mangankonsentrasjon i blodet hos gatenarkomane er vanskelig å finne. De matvarene som blir ansett som gode mangankilder er ikke spesielt godt representert i kostholdet til gatenarkomane og gir dermed ingen grunn til forskjellen mellom gruppene. Når matinntaket hos gatenarkomane i tillegg er gjennomgående lavere enn referansegruppen og resultatene fra NORKOST 3 (Jenssen et al., 2012; Sæland et al., 2011; Totland et al., 2012), må det antas at forskjeller i mangankonsentrasjonen har en annen forklaring.

Det ble blant gatenarkomane funnet en signifikant og moderat, negativ korrelasjon mellom lavere konsentrasjon av S-ferritin og høyere konsentrasjon av mangan, med noe sterkere korrelasjon for kvinner. Andre studier har også vist lignende resultater. Meltzer et al. fant at kvinner som hadde S-ferritin under 12 µg/l hadde høyere mangankonsentrasjoner (gjennomsnitt 9,7 µg/l) i blod enn de med S-ferritin høyere enn 12 µg/l (Meltzer et al., 2010).

Det er også i flere andre studier gjort funn som viser sammenheng mellom lave jernlagre og høyere blodkonsentrasjon av mangan (Finley et al., 1994; Kim & Lee, 2010). Dette er sannsynligvis en viktig årsak til høyere mangankonsentrasjoner i blod hos kvinnelige gatenarkomane. Hos menn var korrelasjonen mellom S-ferritin og mangan svak. Det kan tenkes at menn, som har høyere S-ferritin enn kvinner, har høyere mangankonsentrasjon av andre, ukjente grunner.

I referansegruppen ble det funnet en signifikant høyere konsentrasjon av mangan hos ikke-røykere sammenlignet med de som røyker. Hos gatenarkomane hadde vi ikke mulighet til å sjekke for en slik sammenheng, da alle gatenarkomane røykte. Grunnen til en økt mangankonsentrasjon hos ikke-røykere kan henge sammen med at mangan er svært viktig for antioksidantenzymet superoksiddismutase, som beskytter kroppen mot frie radikaler (Aschner & Aschner, 2005). Tobakksrøyk utsetter kroppen for store mengder frie radikaler og antioksidantene forbrukes når de uskadeliggjør disse (Alberg, 2002). Andre studier har vist at lavere konsentrasjon av antioksidanter, slik som vitamin C og karotenoider, hos røykere (Alberg, 2002). Dette kan derfor bety at mangan forbrukes i større grad hos de som røyker, som igjen gir en lavere konsentrasjon hos røykere sammenlignet med ikke-røykere. Dette forklarer imidlertid ikke hvorfor gatenarkomane, har høyere mangankonsentrasjon enn referansegruppen.

En faktor som kan spille inn er gatenarkomanes høye andel av leverbetennelse. Mangan skilles ut av kroppen ved hjelp av galle fra leveren (Farina et al., 2013). Det har blitt visst forhøyede leververdier av mangan hos mennesker med alkoholisk leversykdom, trolig på grunn av nedsatt galleutskillelse (Rodriguez-Moreno, 1996). Det er også påvist forhøyede mangankonsentrasjoner i hjernen til pasienter med levercirrhose (Pomier-Layrargues, Spahr & Butterworth, 1995). Dette tyder på økt manganbelastning i kroppen til personer med leversykdom, selv om det ikke har blitt sett etter forhøyede verdier i blod. Om dette lar seg videreføre til gatenarkomane er usikkert, men det kan tenkes at galleutskillelsen vil være nedsatt ved leverskade og dermed føre til en viss opphopning av mangan. Dette vil i så fall forklare hvorfor gatenarkomane har høyere konsentrasjon av mangan i blod enn referansegruppen.

Tallene for mangan i blod hos gatenarkomane samsvarer relativt bra med hva White og Sabbioni fant hos friske mennesker i Storbritannia (7,4 µg/l) (White & Sabbioni, 1998). I Norge ble det hos yrkeseksponerte menn funnet en gjennomsnittlig mangankonsentrasjon i blod på 8,8 µg/l (Ellingsen, Haug, Ulvik & Thomassen, 2003), noe som er en del høyere enn

det som ble funnet hos gatenarkomane. Dette viser at selv om mangankonsentrasjonen hos gatenarkomane er høy sammenlignet med referansegruppen, er den ikke like høy som hos yrkeseksponerte, men derimot på lik linje med andre befolkningsgrupper som ikke er yrkeseksponerte.

Som tidligere nevnt er det ennå ikke identifisert en egnet biomarkør for måling av mangan, blant annet på grunn av store individuelle variasjoner (Michalke & Fernsebner, 2013; Zheng et al., 2011). Det finnes resultater fra andre studier som tyder på at mangankonsentrasjon i blod varierer gjennom livet, og er høyere hos kvinner i fertil alder enn menn (Kim & Lee, 2010; Roels et al., 2012). Imidlertid er det fortsatt ikke noen entydige svar på dette (Sánchez, López-Jurado, Aranda & Llopis, 2009).

I USA har det blitt rapportert om referanseområde for mangan i blod på 4-15 µg/l (ATSDR, 2008). I Tyskland er det satt en øvre referanseverdi på 15 µg/l, en terskel som er den antatte 95-persentilen av distribusjonen i den generelle befolkningen (Pesch et al., 2012). Gatenarkomane faller innenfor referanseverdiene i disse tilfellene. Imidlertid påpekes det at representative studier på mangan i blod, spesielt hos den europeiske befolkningen, fortsatt er mangelfull, noe som gjør at det kreves mer forskning for å gi sikre referanseverdier og informasjon om helseskader for lavere og mer kronisk eksponering (Roels et al., 2012; Zheng et al., 2011). Dette gjør det vanskelig å si noe om mangankonsentrasjonen hos gatenarkomane utgjør en helserisiko.

6.2.2.4. Jern

Lagerjern målt som S-ferritin viste seg å være signifikant lavere blant menn og kvinner hos gatenarkomane sammenlignet med referansegruppen. Også innad i gruppene er det forskjell, med signifikant høyere S-ferritin hos menn enn kvinner. Forskjell mellom kjønnene er noe man finner i flere studier (Addison et al., 1972; Rushton & Barth, 2010; Zacharski, Ornstein, Woloshin & Schwartz, 2000). I førpubertale individer er det ingen signifikant forskjell mellom kjønn når det kommer til S-ferritin (Cook, Finch & Smith, 1976; Valberg, Sorbie, Ludwig & Pelletier, 1976), men forskjellen inntreffer etter at jenter får menstruasjon. Fra og med ungdomsårene vil nivå av S-ferritin hos menn øke, mens kvinner vil ha et jevnt lavere nivå som kan vedvare til etter overgangsalder (Cook et al., 1976). Det er rimelig å anta at den grunnleggende årsaken til lavere jernkonsentrasjoner hos kvinner er en

kombinasjon av menstruasjonsblødninger og utilstrekkelig inntak av jern gjennom kosten (Rushton & Barth, 2010).

Referanseområdet for S-ferritin varierer, men en nedre grense hos menn på 20-30 µg/l og øvre på 200-300 µg/l anses normalt (EFSA, 2004; Hagve et al., 2013; Kratz et al., 2004). Hos kvinner benyttes 12-20 µg/l som nedre grense og 150-200 µg/l som øvre. Det er allment akseptert at et S-ferritin mindre enn 12 µg/l indikerer utarming av jernlagre, og er den verdien som anses som grenseverdi for jernmangel i de fleste studier (Cook, 1999; Cook et al., 1976; Cook, Baynes & Skikne, 1992; Hagve et al., 2013; Wang et al., 2008). Det har imidlertid vært diskutert å øke de nedre referanseverdiene til minimum 30 µg/l, da dette har vist seg å betraktelig bedre analysenes sensitivitet og spesifisitet, noe som i større grad vil vise jernmangel dersom det er tilstede (Hagve et al., 2013; Mast, Blinder, Gronowski, Chumley & Scott, 1998). Som allerede nevnt blir nivå av S-ferritin hos kvinner i fertil alder i stor grad rapportert å være lavere enn menn i samme aldersgruppe, men det finnes ikke noen indikasjoner på at kvinner trenger mindre jern. Muligheten for at lave verdier av S-ferritin hos kvinner har blitt akseptert som normalt istedenfor å bli vurdert som mulig jernmangel, er tilstede (Rushton & Barth, 2010), noe som også taler for å revurdere de eksisterende referanseverdiene.

En amerikansk studie viste en median konsentrasjon av S-ferritin hos fertile kvinner på 25 µg/l (Cook et al., 1976). 21 prosent av disse kvinnene hadde jernmangel beregnet ut ifra grenseverdien på 12 µg/l. Hos menn i samme aldersgruppe ble det funnet en median konsentrasjon på 94 µg/l, og her viste to prosent jernmangel. Valberg et al. fant lignende resultater i Canada med en gjennomsnittlig nivå av S-ferritin på 23 µg/l hos kvinner mellom 20 og 39 år (Valberg et al., 1976). Menn i denne aldersgruppen hadde en gjennomsnittlig konsentrasjon på 93 µg/l. De nivåene som ses hos kvinner i disse studiene ligner eller er i underkant av det som er funnet blant de kvinnelige gatenarkomane, hvor andelen med jernmangel er beregnet til 10 prosent. Grunnen til dette kan være at menstruasjonen i større grad uteblir hos gatenarkomane. Av de 29 kvinnene som var en del av denne studien svarte 22 av dem på spørsmålet om hvor mange måneder det var siden forrige menstruasjon. Alle bortsett fra ei oppga at det var to eller flere måneder siden. Selv om det ikke er kjent hvor ofte og regelmessig kvinnene i de andre studiene menstruerer, er det rimelig å anta at en større andel vil ha normal menstruasjonssyklus enn gatenarkomane. Dette fordi gatenarkomane kan tenkes å ha en mer ustabil livsstil og lavere KMI og matinntak (Fioroni et al., 1993; Ledger & Skull, 2004). I tillegg vil narkotikamisbruk, og særlig opiatmisbruk, virke forstyrrende på

kroppens hormonproduksjon som derav kan gjøre at menstruasjonen uteblir (Voung et al., 2010). Dette fører igjen til redusert blodtap.

Mannlige gatenarkomane har klart lavere nivå av S-ferritin sammenlignet med andre menn i de nevnte studiene, selv om ikke mer enn to prosent hadde så lave verdier at det blir karakterisert som jernmangel. Hos referansegruppen ble det funnet langt høyere tall, der bare tre prosent av kvinner og ingen menn hadde jernmangel. Det at begge kjønn av gatenarkomane har lavere S-ferritin enn referansegruppen kan antas å henge sammen med kostholdet. Kostholdet er den viktigste kilden til jern (Farina et al., 2013), og det har blitt vist at gatenarkomane har et mangelfullt matinntak sammenlignet referansegruppen og befolkningen for øvrig (Jenssen et al., 2012; Sæland et al., 2011; Totland et al., 2012). Også stort inntak av fytat gjennom maten kan bidra til lavt S-ferritin, men det er ikke sannsynlig at gatenarkomane får i seg mer fytat enn referansegruppen når de i utgangspunktet har et lavere matinntak.

Det bør også nevnes at S-ferritin er et akutfaseprotein, noe som gjør at konsentrasjonen i blod stiger ved inflammasjon. Dette er et problem ved bruk av S-ferritin som markør for kroppens jerninnhold, fordi S-ferritin dermed kan være normal eller forhøyet hos personer med jernmangel (Hagve et al., 2013). I denne studien ble dette korrigert for ved at gatenarkomane som hadde CRP over 10 mg/l fikk sin konsentrasjon av S-ferritin ekskludert. Uten korrigering kunne en økt konsentrasjon av S-ferritin gitt et feilaktig inntrykk av høyere jernlagre enn det som var realiteten.

Det ble hos gatenarkomane funnet lavere konsentrasjon av S-ferritin enn referansegruppen, og en større andel jernmangel ved bruk av grenseverdi på 12 µg/l. Dette indikerer at flere blant gatenarkomane enn i normalbefolkningen vil oppleve symptomer på jernmangel, slik som slapphet, svimmelhet, utmattelse og blekhet (Pedersen et al., 2009), som kan være til ubehag og belastning for dem i hverdagen.

7.0. Konklusjon

Konsentrasjonene av de toksiske og essensielle metallene hos gatenarkomane viste liten forskjell mellom menn og kvinner og mellom de andre parameterne som ble undersøkt innad i gruppen. De toksiske metallene bly, kvikksølv og arsen var signifikant lavere hos gatenarkomane sammenlignet med referansegruppen. Kadmium var signifikant lavere hos gatenarkomane menn sammenlignet med menn i referansegruppen som røykte. De essensielle metallene sink, selen og jern var signifikant lavere hos gatenarkomane, mens mangankonsentrasjonen var høyere enn i referansegruppen.

Det ble funnet en moderat, negativ korrelasjon mellom mangan og S-ferritin hos kvinner, i tillegg til en sterk, positiv korrelasjon for kvikksølv og selen hos både kvinner og menn.

Sammenlignet med referanseverdier ligger konsentrasjonen av de ulike metallene stort sett i det nedre sjiktet for hva som betegnes som normalt. Enkelte individuelle metallkonsentrasjoner ligger utenfor oppgitte grenseverdier og kan antas å gi en høyere risiko for helseskade hos de det gjelder.

Ved å sammenligne matinntak hos de gatenarkomane med referansegruppen og NORKOST 3, ses et klart lavere matinntak hos gatenarkomane. Dette antas å være hovedårsaken til de tilfellene der gatenarkomane har lavere verdier av toksiske og essensielle metaller enn referansegruppen. En høyere konsentrasjonen av mangan kan i noen grad skyldes de lave nivåene av S-ferritin hos gatenarkomane.

Den største trusselen mot gatenarkomanes helse i disse resultatene er sannsynligvis den lave konsentrasjonen av de essensielle metallene sink, selen og jern. Mangel på disse metallene gjør en allerede sårbar gruppe med høy infeksjonsrisiko ytterligere utsatt for sykdom. Det er mye usikkerhet rundt helserisikoen forbundet med de konsentrasjonene som ble funnet av toksiske metaller hos gatenarkomane, og selv med lavere konsentrasjoner enn referansegruppen kan ikke skadelige helseeffekter utelukkes. Likevel forteller dette sannsynligvis mer om et mangelfullt kosthold og generelt dårlig ernæringsstatus.

Litteratursøk sannsynliggjør at dette kan være første gang toksiske og essensielle metaller hos gatenarkomane har blitt undersøkt i Norge. Det er heller ikke funnet internasjonale studier der disse metallene har blitt undersøkt hos gatenarkomane som ikke er i en behandlingssituasjon. Som resultat av denne studien kan vi konkludere at det bør satses mer på å gjennomføres tiltak som kan sikre gatenarkomane lettere tilgang til mer

næringsriktig mat, slik at mangel på viktige næringsstoffer og økt risiko for sykdom og plager reduseres.

Litteraturliste

- Abdulla, M. & Chmielnicka, J. (1989). New Aspects on the Distribution and Metabolism of Essential Trace Elements After Dietary Exposure to Toxic Metals. *Biological Trace Element Research* 23.
- Adams, J.S. & Hewison, M. (2008). Unexpected actions of vitamin D: New perspectives on the regulation of innate and adaptive immunity. *Nature Clinical Practice Endocrinology and Metabolism* 4, 80-90.
- Addison, G.M., Beamish, M.R., Hales, C.N., Hodkins, M., Jacobs A. & Llewellyn, P. (1972). An immunoradiometric assay for ferritin in the serum of normal subjects and patients with iron deficiency and iron overload. *J. clin. Path.*, 25, 326-329.
- Agency for Toxic Substances and Disease Registry. (2007). Toxicological profile for lead. U.S. Department of Health and Human Services
- Agency for Toxic Substances and Disease Registry. (2008). *Toxicological profile of manganese (update)-draft for public comment*. U.S. Department of Health and Human Services, U.S. Public Health Services.
- Airey, D. (1983). Mercury in Human Hair Due to Environment and Diet: A Review. *Environmental Health Perspectives* 52, 303-316.
- Alberg, A.J. (2002). The influence of cigarette smoking on circulating concentrations of antioxidant micronutrients. *Toxicology* 180, 121-137.
- Alfvén, T., Elinder, C.-G., Carlsson, M.D., Grubb, A., Hellström, L., Persson, B., Pettersson, C., Spång, G., Schütz, A. & Järup, L. (2000). Low-Level Cadmium Exposure and Osteoporosis. *Journal of Bone and Mineral Research* 15, 8.
- Ansari, A.A. (2004). Drugs of abuse and HIV—a perspective. *Journal of Neuroimmunology* 147, 9–12.
- Aschner, J.L. & Aschner, M. (2005). Nutritional aspects of manganese homeostasis. *Molecular Aspects of Medicine* 26, 353–362.
- Ashraf, M.W. (2012). Levels of Heavy Metals in Popular Cigarette Brands and Exposure to These Metals via Smoking. *The Scientific World Journal* , Article ID 729430
doi:10.1100/2012/729430

- Baecklund, M., Pedersen, N.L., Bjorkman, L. & Vahter, M. (1999). Variation in blood concentrations of cadmium and lead in the elderly. *Environmental Research* 80, 222-230.
- Batáriová, A., Cerna, M., Speváckova, V., Cejchanová, M., Beneš, B., Smíd, J. (2005). Whole blood selenium content in healthy adults in the Czech Republic. *Sci Total Environ* 338, 183–8.
- Beauchemin, D. (2010). Environmental analysis by inductively coupled plasma mass spectrometry. *Mass Spectrometry Reviews* 29, 560-592.
- Becker, K., Kaus, S., Krause, C., Lepom, P., Schultz, C., Seiwert, M. & Seifert, B. (2002). German Environmental Survey 1998 (GerES 3): environmental pollutants in blood of the German population. *Int. J. Hyg. Environ. Health* 205, 297-308.
- Beneš B., Spěváčková V., Šmíd J., Batáriová A., Čejchanová M., Zítková L. (2005). Effects on age, BMI, smoking and contraception on levels of Cu, Se and Zn in the blood of the population in the Czech Republic. *Cent Eur J Publ Health* 13, 202–207.
- Berglund, M., Akesson, A., Nermell, B. & Vahter, M. (1994). Intestinal-absorption of dietary cadmium in women depends on body iron stores and fiber intake. *Environmental Health Perspectives* 102, 1058-1066.
- Bergsten C. (2004). *Fish and game study, part B. The consumption of foods that may be important when assessing the dietary intake of mercury, cadmium and PCB/dioxins, with a focus on population groups living on the coast and in the inland of Norway.* Mattilsynet.
- Bhaskaram, P. (2002). Micronutrient Malnutrition, Infection, and Immunity: An Overview. *Nutrition Reviews* 60, 40-45.
- Birgisdottir, B.E., Knutsen, H.K., Haugen, M., Gjelstad, I.M., Jenssen, M.T.S., Ellingsen, D.G., Thomassen, Y., Alexander, J., Meltzer, H.M. & Brantsæter, A.L. (2013). Essential and toxic element concentrations in blood and urine and their associations with diet: Results from a Norwegian population study including high-consumers of seafood and game. *Science of the Total Environment* 463–464, 836–844
- Björkman, L., Vahter, M. & Pedersen, N.L. (2000). Both the environment and genes are important for concentrations of cadmium and lead in blood. *Environmental Health Perspectives* 108, 719 -722.

- Bjørneboe, G.E.A. & Moskaug, J.Ø. (2007). Sporstoffer. In Drevon, C.A., Blomhoff, R. & Bjørneboe, G.E.A. (Eds.), *Mat og medisin* (pp.314-331). Høyskoleforlaget.
- Björnberg, K.A., Vahter, M., Grawe, K.G. & Berglund, M. (2005). Methyl mercury exposure in Swedish women with high fish consumption. *Science of the Total Environment* 341, 45–52.
- Bolin, C.M., Basha, R., Cox, D., Zawia, N.H., Maloney, B., Lahiri, D.K. & Cardozo-Pelaez, F. (2006). Exposure to lead and the developmental origin of oxidative DNA damage in the aging brain. *FASEB Journal* 20, 788-790.
- Bretteville-Jensen, A.L. (2005). *Økonomiske aspekter ved sprøytemisbrukeres forbruk av rusmidler - En analyse av intervjuer foretatt 1993-2004*. SIRUS rapport nr. 4/2005.
- Bretteville-Jensen, A.L. & Amundsen, E.J. (2006). *Omfang av sprøytemisbruk i Norge*. SIRUS rapport nr. 5/2006.
- Briefel, R.R., Bialostosky, K., Kennedy-Stephenson, J., McDowell, M.A., Ervin, R.B. & Wright, J.D. (2000). Zinc intake of the U.S. population: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Journal of nutrition* 130, 1367-1373.
- Burk, R.F. (1986). Selenium and cancer: meaning of serum selenium levels. *Journal of nutrition* 116, 1584-1586.
- Carneiro, I. & Howard, N. (2011). *Introduction to Epidemiology (2nd edition)*. Open University Press.
- Cernichiari, E., Toribara, T.Y., Liang, L., Marsh, D.O., Berlin, M.W., Myers, G.J., Cox, C., Shamlaye, C.F., Choisy, O. & Davidson, P. (1995). The biological monitoring of mercury in the Seychelles study. *Neurotoxicology* 16, 613-628.
- Chandra, R.K. (1997). Nutrition and the immune system: An introduction. *American Journal of Clinical Nutrition* 66, 460S-3S.
- Chen, J.Y., Tsao, G., Zhao, Q. & Zheng, W. (2001). Differential cytotoxicity of Mn(II) and Mn(III): special reference to mitochondrial [Fe-S] containing enzymes. *Toxicol Appl Pharmacol* 175, 160–8.
- Chiba, M. & Masironi, R. (1992). Toxic and trace elements in tobacco and tobacco smoke. *Bulletin of the World Health Organization* 70, 269-275.

- Cook, J.D. (1999). Defining optimal body iron. *Proceedings of the Nutrition Society* 58, 489–495.
- Cook, J.D., Baynes, R.D. & Skikne, B.S. (1992). Iron deficiency and the measurement of iron status. *Nutrition Research Reviews* 5, 189-202.
- Cook, J.D., Finch, C.A. & Smith, N.J. (1976). Evaluation of the Iron Status of a Population. *Blood* 48, 449-455.
- Cutler, D.M. & Lleras-Muney, A. (2009). Understanding differences in health behaviors by education. *Journal of Health Economics* 29, 1–28.
- Czuczejko, J., Zachara, B.A., Stauback-Tpoczwska, E., Halota, W. & Kedziora, J. (2003). Selenium, glutathione and glutathione peroxidases in blood of patients with chronic liver diseases. *Acta Biochim Pol* 50, 1147–54.
- Diaz-Flores, J.F., Sanudo, R.I., Rodriguez, E.M. & Romero, C.D. (2004). Serum concentrations of macro and trace elements in heroin addicts of the Canary Islands. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology* 17, 235-242.
- Dorman, D.C., Struve, M.F., James, R.A., McManus, B.E., Marshall, M.W. & Wong, B.A. (2001). Influence of dietary manganese on the pharmacokinetics of inhaled manganese sulfate in male CD rats. *Toxicol Sci* 60, 242–51.
- Dorman, D.C., Struve, M.F. & Wong, B.A. (2002). Brain manganese concentrations in rats following manganese tetroxide inhalation are unaffected by dietary manganese intake. *Neurotoxicology* 23, 185–95.
- European Commission, EC. (2007). European Union Risk Assessment Report. Cadmium Metal and Cadmium Oxide. *European Commission Joint Research Center, Belgium*
Hentet fra <http://publications.jrc.ec.europa.eu>
- Ellingsen, D.G., Haug, E., Ulvik, R.J. & Thomassen, Y. (2003). Iron status in manganese alloy production workers. *J. Appl. Toxicol* 23, 239–247.
- Ellingsen, D.G., Thomassen, Y., Rustad, P., Molander, P. & Aaseth, J. (2009). The time-trend and the relation between smoking and circulating selenium concentrations in Norway. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology* 23, 107-115.

- Erikson, K.M., Syversen, T., Aschner, J.L. & Aschner, M. (2005). Interactions between excessive manganese exposures and dietary iron-deficiency in neurodegeneration. *Environ. Toxicol. Pharmacol* 19, 415–421.
- Farina, M., Avila, D.S., da Rocha, J.B.T. & Aschner, M. (2013). Metals, oxidative stress and neurodegeneration: A focus on iron, manganese and mercury. *Neurochemistry International* 62, 575–594.
- Fekjær, H.O. (2008). *Rus – Bruk, motiver, skader, behandling, forebygging, historikk*. Oslo, Gyldendal Akademisk.
- Ferencik, M. & Ebringer, L. (2003). Modulatory effects of selenium and zinc on the immune system. *Folia Microbiol (Praha)* 48, 417-26
- Finley, J.W., Johnson, P.E. & Johnson, L.A.K. (1994). Sex affects manganese absorption and retention by humans from a diet adequate in manganese. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 60, 949-55.
- Fioroni, L., Fava, M., Genazzani, A.D., Facchinetti, F. & Genazzani, A.R. (1993). Life events impact in patients with secondary amenorrhoea. *Journal of Psychomatic Research* 38, 617-622.
- Fischer, L.M., DaCosta, K.A., Kwock, L., Stewart, P.W., Lu, T.S., Stabler, S.P., Allen, R.H. & Zeisel, S.H. (2007). Sex and menopausal status influence human dietary requirements for the nutrient choline. *The American Journal of Clinical Nutrition* 85, 1275-1285.
- Forrester, J.E., Tucker, K.L. & Gorbach, S.L. (2004). Dietary intake and body mass index in HIV-positive and HIV-negative drug abusers of Hispanic ethnicity. *Public Health Nutrition* 7, 863-870.
- Fosmire, G.J. (1990). Zinc toxicity. *American Journal of Clinical Nutrition* 51, 225-7.
- Flynn, M.R. & Susi, P. (2009). Neurological risks associated with manganese exposure from welding operations– a literature review. *Int J Hyg Environ Health* 212, 459–69.
- Gallagher, C.M., Chen, J.J. & Kovach, J.S. (2011). The relationship between body iron stores and blood and urine cadmium concentrations in US never-smoking, non-pregnant women aged 20–49 years. *Environmental Research* 111, 702–707.

- Gardner, E.L. (2011). Addiction and Brain Reward and Antireward Pathways. In: Clark, M.R. & Treisman, G.J., editors. Chronic pain and addiction. *Advances in psychosomatic medicine, Basel, Karger 30*, 22-60.
- Garris, P.A., Kilpatrick, M., Bunin, M.A., Michael, D., Walker, Q.D. & Wightman, R.M. (1999). Dissociation of dopamine release in the nucleus accumbens from intracranial self-stimulation. *Nature 398*, 67-69.
- Gault, A.G., Rowland, H.A., Charnock, J.M., Wogelius, R.A., Gomez-Morilla, I., Vong, S., Leng, M., Samreth, S., Sampson, M.L. & Polya, D.A. (2008). Arsenic in hair and nails of individuals exposed to arsenic-rich groundwaters in Kandal province, Cambodia. *Science of the Total Environment 393*, 168–176.
- Glenn, B.S., Stewart, W.F., Links, J.M., Todd, A.C. & Schwartz, B.S. (2003). The longitudinal association of lead with blood pressure. *Epidemiology 14*, 30-36.
- Goyer, R.A. (1997). Toxic and Essential Metal Interactions. *Annu. Rev. Nutr. 17*, 37–50
- Grønmo, S. (2007). Samfunnsvitenskapelige metoder (2. utg.). Bergen: Fagbokforlaget.
- Gulson, B. (2008). Stable lead isotopes in environmental health with emphasis on human investigations. *Science of the Total Environment 400*, 75-92.
- Gundacker, C., Komarnicki, G., Zödl, B., Forster, C., Schuster, E. & Wittmann, K. (2006). Whole blood mercury and selenium concentrations in a selected Austrian population: Does gender matter? *Science of the Total Environment 372*, 76–86.
- Gunshin, H., Mackenzie, B., Berger, U.V., Gunshin, Y., Romero, M.F., Boron, W.F., Nussberger, S., Gollan, J.L. & Hediger, M.A. (1997). Cloning and characterization of a mammalian protoncoupled metal-ion transporter. *Nature 388*, 482-488.
- Hagve, T.A., Lilleholt, K. & Svendsen, M. (2013). Jernmangelanemi – tolking av biokjemiske og hematologiske funn. *Tidsskrift for den Norske Legeforening 133*, 161–4.
- Hall, M., Chen, Y., Ahsan, H., Slavkovich, V., van Geen, A., Parvez, F. & Graziano, J. (2006) Blood arsenic as a biomarker of arsenic exposure: Results from a prospective study. *Toxicology 225*, 225-233.

- Hall, M., Gamble, M., Slavkovich, V., Liu, X., Levy, D., Cheng, Z., Van Geen, A., Yunus, M., Rahman, M., Pilsner, J.R. & Graziano, J. (2007). Determinants of Arsenic Metabolism: Blood Arsenic Metabolites, Plasma Folate, Cobalamin, and Homocysteine Concentrations in Maternal–Newborn Pairs. *Environmental Health Perspectives* 115, 10.
- Harkins, D.K. & Susten, A.S. (2003). Hair analysis: exploring the state of the science. *Environ Health Perspect* 111, 576–578.
- Hossain, K.J., Kamal, Md.M., Ahsan, M. & Islam, S.K.N. (2007). Serum antioxidant micromineral (Cu, Zn, Fe) status of drug dependent subjects: Influence of illicit drugs and lifestyle. *Substance Abuse Treatment, Prevention, and Policy* 2:12, doi:10.1186/1747-597X-2-12
- Hsiung, C.-S., Andrade, J.D., Costa, R. & Ash, K.O. (1997). Minimizing interferences in the quantitative multielement analysis of trace elements in biological fluids by inductively coupled plasma mass spectrometry. *Clinical Chemistry* 43, 2303-2311.
- Hu, H., Shih, R., Rothenberg, S. & Schwartz, B.S. (2007). The Epidemiology of Lead Toxicity in Adults: Measuring Dose and Consideration of Other Methodologic Issues. *Environmental Health Perspectives* 115, 3.
- Huff, J., Lunn, R.M., Waalkes, M.P., Tomatis, L., & Infante, P.F. (2007). Cadmium-induced cancers in animals and in humans. *Int J Occup Environ Health* 13, 202-212.
- International Agency for Research on Cancer. (2006). Inorganic and Organic Lead Compounds. *Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Human* 87, 519.
- Islam, S.K.N., Hossain, K.J., Ahmed, A. & Ahsan, M. (2002). Nutritional status of drug addicts undergoing detoxification: prevalence of malnutrition and influence of illicit drugs and lifestyle. *British Journal of Nutrition* 88, 507–513.
- Iversen, P.O. (2007). Jern. In Drevon, C.A., Blomhoff, R. & Bjørneboe, G.E.A. (Eds.), *Mat og medisin* (pp.332-342). Høyskoleforlaget.
- Jenssen, M.T.S., Brantsæter, A.L., Haugen, M., Meltzer, H.M., Larssen, T., Kvalem, H.E., Birgisdottir, B.E., Thomassen, Y., Ellingsen, D., Alexander, J. & H.K. Knutsen, H.K. (2012). Dietary mercury exposure in a population with a wide range of fish consumption - Self-capture of fish and regional differences are important determinants of mercury in blood. *Science of the Total Environment* 439, 220–229.

- Johansson, L., Solvoll, K., Bjørneboe, G.-E.A. & Drevon, C.A. (1998). Under- and overreporting of energy intake related to weight status and lifestyle in a nationwide sample. *American Journal of Clinical Nutrition* 68, 266–74
- Jones, D.C. & Miller, G.W. (2008). The effects of environmental neurotoxicants on the dopaminergic system: A possible role in drug addiction. *Biochemical pharmacology* 76, 569–581.
- Järup, L., Alfven, T., Persson, B., Toss, G. & Elinder, C.G. (1998). Cadmium may be a risk factor for osteoporosis. *Occup Environ Med* 55, 435-439.
- Kafai, M.R. & Ganji, V. (2003). Sex, age, geographical location, smoking, and alcohol consumption influence serum selenium concentrations in the USA: Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology* 17, 13–8.
- Kippler, M., Ekstrom, E.C., Lonnerdal, B., Goessler, W., Akesson, A., El Arifeen, S., Persson, L.A. & Vahter, M. (2007). Influence of iron and zinc status on cadmium accumulation in Bangladeshi women. *Toxicol Appl Pharmacol* 222, 221-226.
- Kim, D.W., Kim, K.Y., Choi, B.S., Youn, P., Ryu, D.Y., Klaassen, C.D. & Park, J.D. (2007). Regulation of metal transporters by dietary iron, and the relationship between body iron levels and cadmium uptake. *Arch Toxicol* 81, 327-334.
- Kim, Y. & Lee, B.K. (2010). Iron deficiency increases blood manganese level in the Korean general population according to KNHANES 2008. *NeuroToxicology* 32, 247–254.
- Kratz, A., Ferraro, M., Sluss, P.M. & Lewandrowski, K.B. (2004). Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Laboratory reference values, *N. Engl. J. Med.* 351, 1548–1563.
- Krieg, E.F., Jr., Chrislip, D.W., Crespo, C.J., Brightwell, W.S., Ehrenberg, R.L. & Otto, D.A. (2005). The relationship between blood lead levels and neurobehavioral test performance in NHANES III and related occupational studies. *Public Health Reports* 120, 240-251.
- Leazer, T.M., Liu, Y. & Klaassen, C.D. (2002). Cadmium absorption and its relationship to divalent metal transporter-1 in the pregnant rat. *Toxicol Appl Pharmacol* 185, 18-24.

- Ledger, W.L. & Skull, J. (2004). Amenorrhoea: investigation and treatment. *Current Obstetrics & Gynaecology* 14, 254–260.
- Lindberg, A., Björnberg, K.A., Vahter, M. & Berglund, M. (2004) Exposure to methylmercury in non-fish-eating people in Sweden. *Environmental Research* 96, 28–33.
- Lindberg, A.L., Rahman, M., Persson, L.A. & Vahter, M. (2008). The risk of arsenic induced skin lesions in Bangladeshi men and women is affected by arsenic metabolism and the age at first exposure. *Toxicology and Applied Pharmacology* 230, 9-16.
- Lund, I., Bretteville-Jensen, A.I., Skretting, A., Rise, J., Nordlund, S. & Amundsen, E.J. (2010). *Hva er misbruk og avhengighet?* SIRUS rapport nr. 04/2010.
- Mannisto, S., Alfthan, G., Virtanen, M., Kataja, V., Uusitupa, M. & Pietinen, P. (2000). Toenail selenium and breast cancer—a case-control study in Finland. *Eur J Clin Nutr* 54, 98–103.
- Marchante-Gayón, J. 2004. Double-focusing ICP-MS for the analysis of biological materials. *Analytical and Bioanalytical Chemistry* 379, 335-337.
- Margetts, B. M. & Nelson, M. (1997). Overview of the principles of nutritional epidemiology. I B. M. Margetts, & M. Nelson (Red.), *Design concepts in nutritional epidemiology* (2. utg., s. 3-38). Oxford: Oxford University Press.
- Mast, A.E., Blinder, M.A., Gronowski, A.M., Chumley, C. & Scott, M.G. (1998). Clinical utility of the soluble transferrin receptor and comparison with serum ferritin in several populations. *Clinical Chemistry* 44.
- McGrath, C. & Chan, B. (2005). Oral health sensations associated with illicit drug abuse. *British dental journal* 198, 159-162
- Melberg, H. O., Lauritzen, G. & Ravndal, E. (2003). *Hvilken nytte, for hvem og til hvilken kostnad? En prospektiv studie av stoffmisbrukere i behandling.* SIRUS rapport nr. 4/2003.
- Meltzer, H.M., Bergsten, C., Stene, L.C., Stigum, H., Wiborg, M.L., Lund-Larsen, K. & Alexander, J. (2000). Konsum av risikomaterialer – Beskrivelse av en undersøkelse som skal kartlegge konsum av materialer med betydning for inntaket av miljøgifter. *Norsk Epidemiologi* 10, 51-56.

- Meltzer, H.M., Bergsten, C. & Stigum, H. (2002). *Fisk- og viltundersøkelsen. Konsum av matvarer som kan ha betydning for inntaket av kvikksølv, kadmium og PCB/dioksin i norsk kosthold*. SNT-rapport 6.
- Meltzer, H.M., Brantsæter, A.L., Borch-Johnsen, B., Ellingsen, D.G., Alexander, J., Thomassen, Y., Stigum, H. & Ydersbond, T.A. (2010). Low iron stores are related to higher blood concentrations of manganese, cobalt and cadmium in non-smoking, Norwegian women in the HUNT 2 study. *Environmental Research* 110, 497–504.
- Meltzer, H.M., Dahl, H., Brantsæter, A.L., Birigsdottir, B.E., Knutsen, H.K., Bernhoft, A., Oftedal, B., Lande, U.S., Alexander, J., Haugen, M. & Ydersbond, T.A. (2013). Consumption of lead-shot cervid meat and blood lead concentrations in a group of adult Norwegians. *Environmental Research*.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.envres.2013.08.007>
- Michalke, B. & Fernsebner, K. (2013). New insights into manganese toxicity and speciation. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jtemb.2013.08.005>
- Mijal, R.S. & Holzman, C.B. (2010). Blood cadmium levels in women of childbearing age vary by race/ethnicity. *Environ. Res.* 110, 505–512.
- Miller, D.K., Dopheide, M.M., Smith, S.M. & Casteel, S.W. (2005). Dietary cadmium exposure attenuates d-amphetamine-evoked [³H]dopamine release from striatal slices and methamphetamine-induced hyperactivity. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior* 80, 557–566.
- Miller, D.K. & Nation, J.R. (1997). Chronic cadmium exposure attenuates the conditioned reinforcing properties of morphine and fentanyl. *Brain Research* 776, 162–169
- Miller, D.K., Palme, K.M., Najvar, S.A., Caudill, S.D. & Nation, J.R. (1999). Chronic Cadmium Exposure Attenuates Conditioned Place Preference Produced by Cocaine and Other Drugs. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 64, 15–2.
- Morabia, A., Fabre, J., Chee, E., Zeger, S., Orsat, E. & Robert, A. (1989). Diet and opiate addiction: A quantitative assessment of the diet of non-institutionalized opiate addicts. *British Journal of Addiction* 84, 173-180.

- Moreno, M.A., Marin, C., Vinagre, F. & Ostapczuk, P. (1999). Trace element levels in whole blood samples from residents of the city Badajoz, Spain. *The Science of the Total Environment* 229, 209-215.
- Møller, L. & Kristensen, T.S. (1992). Blood lead as a cardiovascular risk factor. *American Journal of Epidemiology* 136, 1091-1100.
- National Institute on Drug Abuse. (2010). Drugs, Brains, and Behavior: The Science of Addiction. NIDA.
- Navarro-Alarcon, M. & Cabrera-Vique, C. (2008). Selenium in food and the human body: A review. *Science of the total environment* 400, 115 – 141.
- Olsson, I.M., Bensryd, I., Lundh, T., Ottosson, H., Skerfving, S. & Oskarsson, A. (2002). Cadmium in blood and urine -impact of sex, age, dietary intake, iron status, and former smoking- association of renal effects. *Environ Health Perspect* 110, 1185-1190.
- Park, J.D., Cherrington, N.J. & Klaassen, C.D. (2002). Intestinal absorption of cadmium is associated with divalent metal transporter 1 in rats. *Toxicol Sci* 68, 288-294.
- Parillo, M. & Riccardi G. (2004). Diet composition and the risk of type 2 diabetes: Epidemiological and clinical evidence. *British Journal of Nutrition* 92, 7-19.
- Paschal, D.C., Di Pietro, E.S., Phillips, D.L. & Gunter, E.W. (1989). Age dependence of metals in hair in a selected U.S. population. *Environ Res* 48, 17–28.
- Pedersen, J.I., Hjartåker, A. & Anderssen, S.A. (2009). *Grunnleggende ernæringslære*. Oslo, Gyldendal Akademisk.
- Pesch, B., Weiss, T., Kendzia, B., Henry, J., Lehnert, M., Lotz, A., Heinze, E., Käfferlein, H.U., Van Gelder, R., Berges, M., Hahn, J.U., Mattenklott, M., Punkenburg, E., Hartwig, A., Brüning, T. & The Weldox Group. (2012). Levels and predictors of airborne and internal exposure to manganese and iron among welders. *Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology* 22, 291 – 298.
- Pomier-Layrargues, G., Spahr, L. & Butterworth, R.F. (1995). Increased manganese concentrations in pallidum of cirrhotic patients. *The Lancet* 345, 735.
- Prasad, A.S. (2008). Clinical, immunological, anti-inflammatory and antioxidant roles of zinc. *Exp Gerontol* 43, 370–7.

- Razzaghi, H., Tinker, S.C. & Crider, K. (2013). Blood mercury concentrations in pregnant and nonpregnant women in the United States: National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2006. *Am J Obstet Gynecol* 210:x-ex-x-ex.
- Robinson, A.J., Feng, J. & Nestler, E.J. (2013). Drug Addiction and Reward. In J. David Sweatt, J.D., Meaney, M.J., Nestler, E.J. & Akbarian, S. (Eds.), *Epigenetic Regulation in the Nervous System* (pp.173-195). Academic Press.
- Rocha, B.A., Fumagalli, F., Gainetdinov, R.R., Jones, S.R., Ator, R., Giros, B., Miller, G.W. & Caron, M.G. (1998). Cocaine self-administration in dopamine-transporter knockout mice. *Nature Neuroscience* 1, 132 – 137.
- Rocha, B.A., Valles, R., Cardon, A.L., Bratton, G.R. & Nation, J.R. (2004). Self-administration of heroin in rats: effects of low-level lead exposure during gestation and lactation. *Psychopharmacology* 174, 203–210.
- Rodriguez-Moreno, F., González-Reimers, E., Santolaria-Fernandez, F., Galindo-Martin, L., O. Hernandez-Torrez, O., N. Batista-Lopez, N. & Molina-Perez, M. (1996). Zinc, Copper, Manganese, and Iron in Chronic Alcoholic Liver Disease. *Alcohol* 14, 39-44.
- Roels, H.H., Bowler, R.M., Kim, Y., Claus Henn, B., Mergler, D., Hoet, P., Gocheva, V.V., Bellinger, D.C., Wright, R.O., Harris, M.G., Chang, Y., Bouchard, M.F., Riojas-Rodriguez, H., Menezes-Filho, J.A. & Tellez-Rojo, M.M. (2012). Manganese exposure and cognitive deficits: A growing concern for manganese neurotoxicity. *NeuroToxicology* 33, 872–880.
- Rushton, H.D. & Barth, J.H. (2010). What is the evidence for gender differences in ferritin and haemoglobin? *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 73, 1-9.
- Sánchez, C., López-Jurado, M., Aranda, P. & Llopis, J. (2009). Plasma levels of copper, manganese and selenium in an adult population in southern Spain: Influence of age, obesity and lifestyle factors. *Science of the Total Environment* 408, 1014–1020.
- Schutte, R., Nawrot, T.S., Richart, T., Thijs, L., Vanderschueren, D., Kuznetsova, T., Van Hecke, E., Roels, H.A. & Staessen, J.A. (2008). Bone Resorption and Environmental Exposure to Cadmium in Women: A Population Study. *Environmental Health Perspectives* 116, 6.
- Seidel, S., Kreutzer, R., Smith, D., McNeel, S. & Gilliss, D. (2001). Assessment of commercial laboratories performing hair mineral analysis. *Jama* 285, 67–72.

- Selwyn, P.A. (1996). Overcoming the mind/body dichotomy in drug abuse treatment. *Addiction (Abingdon, England)*, *91*, 11-3.
- Shah, A.Q., Kazi, T.G., Baig, J.A. & Afridi, H.I. (2011). Correlation between arsenic concentration in fish and human scalp hair of people living in arsenic-contaminated and non-contaminated areas of Pakistan. *Biol Trace Elem Res* *144*, 197–204.
- Shay, N.F. & Mangian, H.F. (2000). Neurobiology of Zinc-Influenced Eating Behavior. *The Journal of Nutrition* *130*, 1493S–1499S.
- Shekarchizadeh, H., Khami, M.R., Mohebbi, S.Z. & Virtanen, J.I. (2013). Oral health behavior of drug addicts in withdrawal treatment. *BMC Oral Health* *13*.
- Sheridan, J., Aggleton, M. & Carson, T. (2001). Dental health and access to dental treatment: a comparison of drug users and non-drug users attending community pharmacies. *British Dental Journal* *191*.
- Slotnick, M.J. & Nriagu, J. (2006). Validity of human nails as a biomarker of arsenic and selenium exposure: a review. *Environ Res* *102*, 125–39.
- Sora, I., Wichems, C., Takahashi, N., Li, X.-F., Zeng, Z., Revay, R., Lesch, K.-P., Murphy, D.L. & Uhl, G.R. (1997). Cocaine reward models: Conditioned place preference can be established in dopamine- and in serotonin-transporter knockout mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* *95*, 7699-7704.
- Srikumar, T.S., Johansson, G.K., Ockerman, P.A., Gustaffson, J.A. & Akesson, B. (1992). Trace element status in healthy subject switching from a mixed to a lactovegetarian diet for 12 months. *Am J Clin Nutr* *55*, 885–90.
- Storvoll, E.E., Rossow, I., Moan, I.S., Norström, T., Scheffels, J. & Lauritzen, G. (2010). *Skader og problemer forbundet med bruk av alkohol, narkotika og tobakk. SIRUS rapport nr. 03/2010.*
- Supic, Z.T., Petrovic, R., Milicevic, M.S., Trajkovic, G. & Bukumiric, Z. (2013). The oral health of heroin drug users: case study in Bosnia and Herzegovina. *BMC Public Health* *13*, 1202.
- Świątkowska-Stodulska, R., Dejneka, W., Jabłońska-Kaszewska, I., Kiszkiś, H., Wiśniewski, P., Łubińska, M. & Sworzak, K. (2007). Serum Selenium Concentration in Patients with Wilson's Disease. *Hepato-Gastroenterology* *54*, 1788-1790.

- Sæland, M., Haugen, M., Eriksen, F-L., Smehaugen, A., Wandel, M., Böhmer, T. & Oshaug, A. (2008). Living as a drug addict in Oslo, Norway – a study focusing on nutrition and health. *Public Health Nutrition* 12, 630-6.
- Sæland, M., Haugen, M., Eriksen, F-L., Wandel, M., Smehaugen, A., Böhmer, T. & Oshaug, A. (2011). High sugar consumption and poor nutrient intake among drug addicts in Oslo, Norway. *British Journal of Nutrition* 105, 618 – 624.
- Tallkvist, J., Bowlus, C.L. & Lonnerdal, B. (2001). DMT1 gene expression and cadmium absorption in human absorptive enterocytes. *Toxicol Lett* 122, 171-177.
- Tamrazi, B. & Almast, J. (2012). Your brain on drugs: Imaging of drug-related changes in the central nervous system. *Radiographics*, 32, 701-19.
- The European Food Safety Authority. (2004). Opinion of the Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies on a request from the Commission related to the Tolerable Upper Intake Levels of Iron. *The EFSA Journal* 125, 1-34.
- The European Food Safety Authority. (2009a). Scientific Opinion on Arsenic in Food. *The EFSA Journal* 7, 1-199
- The European Food Safety Authority. (2009b). Cadmium in food. *The EFSA Journal* 7, 1-139
- The European Food Safety Authority. (2010). Scientific Opinion on Lead in Food. *The EFSA Journal* 8, 1570
- The European Food Safety Authority. (2012). Scientific Opinion on the risk for public health related to the presence of mercury and methylmercury in food. *The EFSA Journal* 10, 2985
- Thomson, C.D. (2004). Assessment of requirements for selenium and adequacy of selenium status: a review. *Eur J Clin Nutr* 58, 391–402.
- Totland, T.H., Melnæs, B.K., Lundberg-Hallén, N., Helland-Kigen, K.M., Lund-Blix, N.A., Myhre, J.B., Johansen, A.M.W., Løken, E.B. & Andersen, L.F. (2012). *Norkost 3 - En landsomfattende kostholdsundersøkelse blant menn og kvinner i Norge i alderen 18-70 år, 2010-11*. Helsedirektoratet.
- United Nations Environment Programme, Chemicals Branch, DTIE. (2010). *Final review of scientific information on lead*. Hentet fra <http://www.unep.org>

- U.S. Department of Health and Human Services (1999). *Toxicological Profile for Mercury*. Agency for Toxic Substances and Disease Registry.
- Vahter, M.E. (2007). Interactions between arsenic-induced toxicity and nutrition in early life. *Journal of Nutrition* 137, 2798-2804.
- Valberg, L.S., Sorbie, J., Ludwig, J. & Pelletier, O. (1976). Serum ferritin and the iron status of Canadians. *CMA journal* 114.
- Valles, R., Cardona, A.L., Hearda, H.M., Bratton, G.R. & Nation, J.R., 2003. Morphine conditioned place preference is attenuated by perinatal lead exposure. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 75, 295–300.
- Van Cauwenbergh, R., Robberecht, H., Van Vlaslaer, V. & Deelstra, H. (2004). Comparison of the serum selenium content of healthy adults living in the Antwerp region (Belgium) with recent literature data. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology* 18, 99–112.
- Young, C., Van Uum, S.H.M., O'Dell, L.E., Lutfy, K. & Friedman, T.C. (2010). The Effects of Opioids and Opioid Analog on Animal and Human Endocrine Systems. *Endocrine Reviews* 31, 98-132.
- Walsch, N., Verster, N., Rodolph, M. & Akl, E.A. (2014). WHO guidance on the prevention of viral hepatitis B and C among people who inject drugs. *International Journal of Drug Policy*. <http://dx.doi.org/10.1016/j.drugpo.2014.01.009>
- Wang, W., Knovich, M.A., Coffman, L.G., Torti, F.M. & Torti, S.v. (2008). Serum ferritin: Past, present and future. *Biochimica et Biophysica Acta* 1800, 760–769.
- White, M.A. & Sabbioni, E., (1998). Trace element reference values in tissues from inhabitants of the European Union. X. A study of 13 elements in blood and urine of a United Kingdom population. *The Science of the Total Environment* 216, 253-270.
- Wikler, A. & Razor, R.W. (1953). Psychiatric Aspects of Drug Addiction. *American Journal of Medicine*.
- Wilczek, H & Stěpán, J. (2003). Bone metabolism in individuals dependent on heroin and after methadone administration. *Cas Lek Cesk*, 142, 606-8.

- Wilhelm, M., Ewers, U. & Schulz, C. (2004). Revised and new reference values for some trace elements in blood and urine for human biomonitoring in environmental medicine. *Int. J. Hyg. Environ. Health* 207, 69–73.
- Wolfsperger, M., Hauser, G., Gobler, W. & Schlagenhafen, C. (1994). Heavy metals in human hair samples from Austria and Italy: influence of sex and smoking habits. *Sci Total Environ*, 156, 235–242.
- World Health Organization. (1990). *International Programme on Chemical Safety. Methylmercury*. Environmental Health Criteria, Geneva, vol 101.
- World Health Organization. (1996). *Trace elements in human nutrition and health*. WHO. Hentet fra <http://www.who.int>
- World Health Organization. (1992a) *International Programme on Chemical Safety. Cadmium*. Environmental Health Criteria, Geneva, 134.
- World Health Organization. (2001). *Arsenic and arsenic compounds*. Environmental Health Criteria, Geneva, 224.
- Wright, R.O., Shannon, M.W., Wright, R.J. & Hu, H. (1999). Association Between Iron Deficiency and Low-Level Lead Poisoning in an Urban Primary Care Clinic. *American Journal of Public Health* 89.
- Yokel, R.A. (2009). Manganese flux across the blood–brain barrier. *Neuromol Med* 11, 297–310.
- Zacharski, L.R., Ornstein, D.L., Woloshin, S. & Schwartz, L.M. (2000). Association of age, sex, and race with body iron stores in adults: Analysis of NHANES III data. *American Heart Journal* 140.
- Zadak, Z., Hyspler, R., Ticha, A., Hronek, M., Fikrova, P., Rathouska, J., Hrnčiarikova, D. & Stetina, R. (2009). Antioxidants and vitamins in clinical conditions. *Physiological Research* 58, S13-S7.
- Zheng, W., Zhao, Q., Slavkovich, V., Aschner, M. & Graziano, J.H. (1999). Alteration of iron homeostasis following chronic exposure to manganese in rats. *Brain Res* 833, 125–32.
- Zheng, W., Fu, S.X., Dydak, U. & Cowan, D.M. (2011). Biomarkers of manganese intoxication. *NeuroToxicology* 32, 1–8.

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