

Fiskkonsumtion – risk och nytta

av Wulf Becker, Per Ola Darnerud och Kierstin Petersson-Grawé



**LIVSMEDELS
VERKET**

NATIONAL FOOD
ADMINISTRATION, Sweden

Produktion:

Livsmedelsverket, Box 622
SE-751 26 Uppsala, Sweden

Teknisk redaktör:

M Olausson

Tryck:

Kopieringshuset, Uppsala
Uppsala 2007-06-25

Livsmedelsverkets rapportserie är avsedd för publicering av projektrapporter, metodprövningar, utredningar m m. I serien ingår även reserapporter och konferensmaterial. För innehållet svarar författarna själva.

Rapporterna utges i varierande upplagor och tilltrycks i mån av efterfrågan. De kan rekvireras från Livsmedelsverkets kundtjänst (tel 018-17 55 06) till självkostnadspris (kopieringskostnad + expeditonsavgift).

Förkortningar/ordlista	3
Förord.....	5
Sammanfattning	6
Konsumtion av fisk i Sverige.....	8
Innehåll av näringsämnen och miljöföroreningar	8
Kvantitativa risk- och nyttovärderingar	9
Modellberäkningar med svenska data.....	10
Kompetensbehov för risk- och nyttovärderingar	11
Sammanfattning av Bilaga 1. Hälsoeffekter	12
Sammanfattning av Bilaga 2. Riskhantering.....	15
Bakgrund.....	16
Syfte och avgränsning.....	18
Konsumtion av fisk i Sverige.....	18
Vuxna	19
Storkonsumenter	23
Barn	24
Innehåll av näringsämnen och miljöföroreningar	25
Näringsämnen	25
Miljöföroreningar.....	26
Organiska miljöföroreningar.....	26
Metylkvicksilver	27
Intag av näringsämnen och miljöföroreningar från fisk.....	28
Näringsämnen	28
Vuxna	28
Barn	29
Dioxiner och PCB	29
Vuxna	29
Barn	30
Metylkvicksilver	31
Vuxna	31
Barn	32
Värdering av nytta och risk.....	33
Nyttovärderingar av fiskkonsumtion	33
Riskvärderingar.....	34
Dioxiner och PCB	34
MeHg	36
Riskkaraktärisering	37
Låg fiskkonsumtion.....	37
Lågt intag av DHA hos gravida	38
Intag av vitamin D.....	38
Dioxiner/PCB	39
MeHg	39
Slutsatser	40
Metoder för att jämföra risk och nytta	41
DALYs och QALYs.....	41
Andra risk- och nyttovärderingar av fiskkonsumtion	44
Slutsatser	46

Modellberäkningar av intag av näringsämnen och miljöföroreningar med svenska data	47
n-3-fettsyror och dioxin/PCB	47
Vitamin D och MeHg	49
Intag av miljöföroreningar baserat på SNÖ.....	54
Slutsatser.....	56
Övergripande slutsatser	57
Rekommendationer för fortsatt arbete.....	59
Resurs- och kompetensbehov	60
Bilaga 1 Hälsoeffekter av konsumtion av fisk	
Bilaga 2 Riskhantering	
Referenser	

Förkortningar/ordlista

AA	Arakidonsyra, 20:4 n-6
Atopi	Ärftlig benägenhet att utveckla allergisk bindhinneinflammation (konjunktivit), hösnuva, allergisk astma samt torrt kliande eksem
Benchmark-metod	Metod som innebär att man utnyttjar alla data i underlaget för att modellera dos-respons inklusive variationen i känslighet för att fastställa en lägsta exponeringsnivå med en definierad responsnivå som antas representera bakgrundsnivån
CNS	Centrala nervsystemet, hjärnan
DDT	1,1,1-triklor-2,3-bis(4-klorfenyl)etan
DHA	Dokosahexaensyra, 22:6 n-3
DPA	Dokosapentaensyra, 22:5 n-3
Dioxiner	(I dagligt tal) polyklorerade dibenzo-p-dioxiner och dibenzofuraner (=PCDD/PCDF)
DL-PCB	Dioxinlika PCB-kongener
EPA	Eikosapentaensyra, 20:5 n-3
HCB	Hexaklorbensen
HCH	Hexaklorcyklohexan
Hg	Beteckning för grundämnet kvicksilver
JECFA	WHO/FAO:s vetenskapliga expertkommitté: Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives and Contaminants
Kognitiv utveckling	Ett barns intellektuella utveckling. Kognitiva funktioner är t ex: varseblivning, begreppsbildning, minne, resonerande, problemlösning, uppmärksamhet
LOAEL	Lowest Observed Adverse Effect Level
MeHg	metylkvicksilver, den kemiska form av kvicksilver som finns i fisk
NO(A)EL	No Observed (Adverse) Effect Level
n-3-fettsyror	Fettsyror i n-3-serien
n-6-fettsyror	Fettsyror i n-6-serien
PCB	Polyklorerade bifenyler
PCB-kongener	Olika typer av PCB-föreningar
PCDD/PCDF	Polyklorerade dibenzo-p-dioxiner och dibenzofuraner
PTWI	Provisoriskt tolerabelt veckointag. Den mängd av en substans på kroppsviktbasis som man kan exponeras för, på befolkningsnivå, under en livstid utan märkbar risk för negativa effekter. Term som används av WHO/FAO:s vetenskapliga kommitté vid riskvärdering av substanser som har effekt vid kronisk exponering

Referensdos	En uppskattning (med en osäkerhet på cirka en storleksordning) av ett dagligt intag i befolkningen, inkluderat alla känsliga grupper, som sannolikt inte leder till några skadliga effekter under en livstid. Används av t ex amerikanska myndigheter.
TEQ	Toxiska ekvivalenter. TEQ=toxic equivalents. 17 kongener av dibensodioxiner/dibensofuraner och 12 kongener av dioxinlika PCB har erhållit s.k. TEF (toxic equivalency factors), vilket betyder att deras giftighet är bedömda i förhållande till den mest toxiska kongenen, 2,3,7,8-tetraklordiobenso-p-dioxin (TCDD), som har TEF-faktorn 1. TEF för en enskild kongen multipliceras med den faktiskt uppmätta halten (i t.ex. pg/g) vilket resulterar i en TEQ-halt. De analyserade kongenernas TEQ-halter adderas och en sammanlagd TEQ-halt erhålls som ”toxicitetsviktad” halt av dioxinerna i det aktuella provet. Beroende på om dioxiner (PCDD/PCDF) eller dioxinlika PCB har analyserats erhålls PCDD/DF-TEQ eller PCB-TEQ. Om analysdata för både dioxiner och dioxinlika PCB finns kan man addera dessa och total-TEQ erhålls.
TDI	Tolerabelt dagligt intag. Den mängd av en substans på kroppsviktbasis som man kan exponeras för, på befolkningsnivå, under en livstid utan märkbar risk för negativa effekter. Term som används av WHO/FAO:s vetenskapliga kommitté vid riskvärdering av substanser som har effekt vid akut exponering.
TMI	Tolerabelt månadsintag. Jmfr TDI
TWI	Tolerabelt veckointag. Jmfr TDI
Total-TEQ	TEQ-halter innefattande både PCDD/PCDD och DL-PCB
WHO-TEQ	TEQ-halter baserade på TEF-data överenskomna vid WHO-expertmöte från 1998 (van den Berg et al., Environ Health Perspect 1998;106:775-92). Nyligen publicerad revidering av TEF-värdena kommer på sikt att ge vissa förändringar (van den Berg et al., Toxicol Sci 2006;93:223-241)

Förord

Projektet Risk- och nyttovärdering av fiskkonsumtion initierades under 2004 med syfte att studera olika metoder för att värdera risk och nytta förknippade med konsumtion av fisk. Livsmedelsverkets råd om fiskkonsumtion har hittills baserats på antingen näringsmässiga fördelar eller toxikologiska riskbedömningar var för sig. I projektet studerades metoder för risk- och nyttovärdering med beaktande av hälsoeffekter förknippade med vissa organiska miljöföroreningar (dioxiner/dioxin-likä PCBer) och metylkvicksilver samt vissa näringsämnen.

Arbetsgruppen har gått igenom vetenskaplig litteratur och rapporter vad gäller metoder för risk- och nyttovärderingar och hälsoeffekter av fisk, med fokus på n-3-fettsyror och nämnda miljöföroreningar. I maj 2004 anordnades inom ramen för projektet ett seminarium om risk- och nyttoaspekter på fisk med inbjudna representanter från myndigheter i Finland och Storbritannien för att utbyta erfarenheter och få ett bredare underlag till arbetet.

Inom ramen för projektet har intagsberäkningar för dioxiner/PCB från 2002 uppdaterats med användning av nya analysdata. Resultaten har publicerats i en separat rapport från Livsmedelsverket (25/2005). Vidare har intagsberäkningar av dioxin/PCB och kvicksilver gjorts för barn med användning av resultat från Livsmedelsverkets barnundersökning 2003. Modellberäkningar har även gjorts med beaktande av både miljöföroreningar och näringsämnen vid olika scenarier.

Resultaten av projektet kommer att användas som en del i underlaget för den revidering av kostråden för fisk som sker under 2007.

I projektgruppen har ingått Wulf Becker (Nutritionsavdelningen), Rickard Bjerselius (Toxikologiska enheten), Per Ola Darnerud (Toxikologiska enheten), Kierstin Petersson Grawé (Toxikologiska enheten), Marie Aune (Kemiska enheten 2), Maj Olausson (Kommunikationsenheten). Emma Ankarberg (Toxikologiska enheten) har arbetat med att uppdatera dioxinberäkningarna. Gabriela Concha (Toxikologiska enheten) har svarat för intagsberäkningarna baserat på barnundersökningen. Anders Glynn (Toxikologiska enheten) har skrivit avsnittet om komplexa blandningar i Bilaga 1. Professor Staffan Skerfving, Yrkes- och miljömedicinska kliniken i Lund, tillika externt vetenskapligt råd för Livsmedelsverket, har bidragit med underlag till avsnittet om sambandet mellan metylkvicksilver och hjärt- och kärlsjukdom i Bilaga 1. En referensgrupp har bestått av Annica Sohlström (Nutritionsavdelningen), Anders Glynn (Toxikologiska enheten), Östen Andersson (Regelavdelningen), Roland Lindqvist (Mikrobiologiska enheten), Arne Andersson (Tillsynsavdelningen) och Helene Håkansson (Institutet för Miljömedicin, Karolinska institutet).

Sammanfattning

I projektet Risk- och nyttovärdering av fiskkonsumtion har toxikologiska och näringsmässiga aspekter av fiskkonsumtion belysts. Värderingen av risken och nyttan förknippad med fiskkonsumtion har begränsats till vissa näringsämnen (långkedjiga n-3-fettsyror och vitamin D) och vissa miljöföroreningar (dioxiner/dioxinlika PCBer och metylkvicksilver, MeHg). Sammanvägda intagsberäkningar har gjorts baserade på konsumtionsdata från Riksmaten 1997-1998 och aktuella haltdata för de ämnen som studerats. Projektgruppen har gått igenom vetenskaplig litteratur och rapporter med fokus på metoder för att värdera och jämföra hälsomässiga effekter av fiskkonsumtion.

De övergripande slutsatserna av projektet är:

- En ökning av fiskkonsumtionen i enlighet med kostråden (2-3 gånger per vecka) skulle sannolikt ge en minskad sjuklighet i hjärt- och kärlsjukdom i befolkningen, framför allt hos dem som äter lite eller ingen fisk samt hos personer med förhöjd risk för hjärt- och kärlsjukdom. En betydande andel av befolkningen i åldrarna 50 år och över har åtminstone en riskfaktor för förhöjd risk för hjärt- och kärlsjukdom.
- Även ökad fiskkonsumtion bland kvinnor i barnafödande ålder, som äter lite eller ingen fisk, skulle sannolikt vara positiv. n-3-fettsyror behövs för normal utveckling av barnet under fosterperioden och tidig ålder. Vid fiskkonsumtion 2-3 gånger i veckan, varav 1 portion bestående av fet fisk, fås ett tillfredsställande intag av långkedjiga n-3-fettsyror hos majoriteten av befolkningen.
- Intaget av vitamin D är för en stor del av befolkningen för lågt i förhållande till näringsrekommendationerna. Ökad konsumtion av fisk hos dem som äter lite eller ingen fisk skulle avsevärt förbättra intaget av vitamin D. Ökat intag av vitamin D bidrar till att förbättra vitamin D-status och därmed minska risken för benskörhet och frakturer.
- Regelbunden konsumtion av vissa fiskslag (bl.a. fet östersjöfisk och insjöfisk) med förhöjda miljögiftshalter kan leda till att s.k. tolerabla intagsnivåer med avseende på dioxiner/dioxinlika PCBer och metylkvicksilver överskrids. Detta berör i första hand barn och kvinnor i barnafödande ålder när det gäller dioxiner/dioxinlika PCBer, samt gravida och ammande kvinnor och barn när det gäller metylkvicksilver. Konsumtionen av dessa fiskslag är dock liten hos de allra flesta.

- Uppskattningsvis 5 procent av kvinnor i åldern 17-40 år har ett dioxinintag som överskrider TDI på 2 pg/kg kroppsvikt/dag, men många av dessa åt fet östersjöfisk oftare än verkets nuvarande råd på högst 1 gång per månad. För en kvinna som äter fisk i enlighet med de allmänna råden (mager havsfisk/insjöfisk 2 gånger per vecka och fet fisk, t.ex. odlad lax, 1 gång per vecka) och i övrigt äter enligt näringsrekommendationerna överskrider inte TDI. Däremot kan andelen som överskrider TDI bli kring 35 procent vid följande scenario: total konsumtion av fisk 3 gånger per vecka, varav fet östersjöfisk 1 gång per månad (dvs. motsvarande nuvarande kostråd) och annan fet fisk (t.ex. odlad lax) 3 gånger per månad. Det är därför inte rekommendabelt att generellt föreslå en ökning av konsumtionen av fet östersjöfisk, då utrymmet för en ökad konsumtion för vissa grupper är högst begränsat. Men det finns ingen anledning att helt avråda från konsumtion av fet östersjöfisk.
- Det bör understrykas att PCB och dioxiner ansamlas i kroppen under lång tid, och att det är den totala kroppsbelastningen för dessa ämnen, och inte det aktuella intaget, som är avgörande från risksynpunkt. Överskridande av tolerabelt intag innebär således inte att hälsoeffekter uppkommer, men att säkerhetsmarginalen är mindre.
- Konsumtionen av insjöfisk är låg i befolkningen och intaget av metylkvicksilver överstiger inte JECFA:s provisoriska tolerabla veckointag (PTWI) på 1,6 µg/kg. Begränsad konsumtion av fisk med upp till 1 mg/kg metylkvicksilver (högst en gång per månad) beräknas ge liten risk för att det tolerabla intaget överskrider. Regelbunden konsumtion av insjöfisk med högre halter kan dock leda till att det tolerabla intaget överskrider. Gravida kvinnor är den mest känsliga gruppen i befolkningen för metylkvicksilver på grund av den större känsligheten för effekter hos foster.
- Hos en stor del av befolkningen finns det utrymme att öka fiskkonsumtionen utan att man behöver befara överskridanden av tolerabla intagsnivåer av miljöföreningar. Konsumtion av de vanligaste fiskarterna 2-3 gånger i veckan, med en blandning av magra och feta fiskarter, innebär liten risk för överskridanden av tolerabla intagsnivåer. Utförda modellberäkningar exemplifierar att ökad konsumtion av fisk ger hälsomässiga fördelar i form av förbättrat näringsintag. Utrymmet för fet östersjöfisk och fisk innehållande höga halter MeHg är däremot begränsat för vissa grupper.
- Exempel finns där man applicerat sammanvägda kvantitativa riskmått som QALYs (Quality Adjusted Life Years) på fiskkonsumtion och där man samtidigt har beaktat hälsoeffekter av n-3-fettsyror och metylkvicksilver. Nettoutfallet i form av positiva eller negativa hälsoeffekter är beroende av om man studerar hela befolkningen eller om man studerar olika grupper var för sig.

- Exempel finns där man har applicerat DALYs (Disability Adjusted Life Years) på nutritionella, mikrobiologiska och toxikologiska livsmedelsrelaterade aspekter för att beräkna konsekvenser för folkhälsan i nuläget och vid önskvärda förändringar i kostmönster, bl.a. ökad fiskkonsumtion. Resultaten pekar på att en ökning av fiskkonsumtionen skulle ge hälsovinster uttryckt i DALY.
- Det vetenskapliga underlaget möjliggör för närvarande inte sammanvägda kvantitativa risk- och nyttovärderingar för alla de hälsoeffekter som är förknippade med fiskkonsumtion. Det är dock från konsumentperspektiv en fördel att experter från olika discipliner gemensamt tar fram en helhetsbild som belyser både risk- och nyttoaspekter. Området är under utveckling och Livsmedelsverket bör aktivt följa denna.

Konsumtion av fisk i Sverige

Konsumtionen av fisk och skaldjur bland vuxna uppgår enligt den senaste nationella kostundersökningen Riksmaten 1997-98 till i genomsnitt 30-35 g/dag. Mellan 20 och 30 procent åt fisk mer sällan än en gång per vecka. Torsk och liknande fiskar samt beredningar (fiskpinnar, fiskbullar) konsumerades mest följda av annan havsfisk, skaldjur och fiskkonserver. Äldre äter framför allt mer fet fisk som sillberedningar, lax och laxfiskar, medan yngre föredrar mager fisk och fiskberedningar, t.ex. fiskpinnar och fiskbullar. Undersökningar av gravida och ammande kvinnor pekar på lägre fiskkonsumtion än vuxna i allmänhet. Resultat från kostvaneundersökningen av 4-åringar och barn i årskurs 2 och 5 (Riksmaten – barn 2003) visar att intaget av fisk och fiskberedningar i genomsnitt var 17-19 g/dag, med små variationer mellan grupperna. Mellan 35 och 45 procent av barnen åt inte fisk under registreringsperioden (4 dagar). De vanligaste fiskrätterna bestod av fiskpinnar, fiskbullar, odlad lax/regnbåge och mager havsfisk.

Undersökningar av konsumtionen bland ”storkonsumenter” (i huvudsak yrkes- och fritidsfiskare och deras familjer) visar att konsumtionen bland dessa grupper är upp till ett par gånger så stor som konsumtionen i den vuxna befolkningen i allmänhet.

Innehåll av näringsämnen och miljöföroreningar

Fisk är generellt en bra källa för flera näringsämnen och bidrar i genomsnitt med en fjärdedel av intaget av vitamin D, B₁₂ och selen. Fisk står för drygt en femtedel av det totala intaget av n-3-fettsyror och för 80 procent av de långkedjiga n-3-fettsyrorna i kosten. Stor konsumtion av fisk är förknippad med högre intag av bl.a. vitamin D och selen. Liten fiskkonsumtion innebär i regel att intaget av långkedjiga n-3-fettsyror och vitamin D är för lågt.

Persistenta organiska föreningar (POPar) är fettlösliga och återfinns därför i fet fisk som strömming och laxfiskar, men även i andra livsmedel av animaliskt ursprung. Intagsberäkningar har visat att cirka hälften av dioxinintaget hos vuxna beräknas komma från fisk och fiskprodukter, och andra animaliska produkter står för den återstående delen. För de fiskarter som vanligen konsumeras i Sverige är halterna av dioxiner/dioxinlika PCBer i regel med god marginal under EU:s gränsvärde för fisk, men det finns undantag. De högsta halterna finns i vildfångad fet fisk från Östersjön Bottniska viken, Väneren och Vättern, t ex lax, havsöring, strömming och ål. Medianintaget av dioxiner/dioxinlika PCBer hos svenska konsumenter beräknas vara ungefär hälften av det tolerabla intaget. På grund av stor spridning i dioxinintag beräknas samtidigt cirka 5 procent av kvinnor i barnafödande ålder ha ett intag över det tolerabla intaget. Dioxinintaget, angivet på kroppsviktbasis, är också åldersberoende och sjunker från småbarnsåldern till vuxen ålder för att från 30-årsåldern åter öka något hos äldre konsumenter. Det högre intaget hos barn beror på ett högre kroppsviktbaserat näringsintag, och anledningen till ett högre intag hos äldre verkar kunna förklaras med en större konsumtion av fisk. Det allra högsta intaget av dioxiner observeras hos spädbarn som ammas, eftersom bröstmjölken innehåller förhållandevis höga dioxinhalter.

Metylkviksilver förekommer i all fisk och halterna varierar beroende på bl a fiskart och fångstplats. För de fiskarter som vanligen konsumeras i Sverige är metylkvicksilverhalterna i regel låga, men det finns undantag. Förhöjda halter finns i rovfisk, som gädda, gös, abborre, hälleflundra, viss tonfisk och svärdfisk. För rovfisk som fångas i insjöar är variationen i metylkvicksilverhalt mycket stor och beror på flera faktorer. Svenska intagsberäkningar och exponeringsstudier har visat att det stora flertalet konsumenter inte överskrider tolerabla intag av metylkvicksilver, men att undantag finns. Mycket stor fiskkonsumtion oavsett fiskslag, eller regelbunden konsumtion av fisk med förhöjda metylkvicksilverhalter kan leda till att tolerabla intag tangeras eller överskrids.

Kvantitativa risk- och nyttovärderingar

Olika metoder har använts för att kvantitativt värdera och väga risken och nyttan med konsumtion av olika typer av livsmedel. DALY (disability adjusted life years) och QALY (quality adjusted life years) är olika mått på hälsoläget i en befolkning. Dessa mått har på senare tid använts för att värdera effekter av livsmedelskonsumtion. Ett fåtal beräkningar har publicerats som omfattar fisk där man beaktat innehållet av n-3-fettsyror och metylkvicksilver. Resultaten av dessa beräkningar tyder på att hälsoeffekterna av en ökad fiskkonsumtion är beroende av faktorer som halten av miljöföreningar i fisken och på målgruppen. Med hela befolkningen som målgrupp vägde de positiva hälsoeffekterna (minskad risk för hjärt- och kärlsjukdom p.g.a. n-3-fettsyror) över de negativa effekterna (störd fosterutveckling p.g.a. metylkvicksilver). Om målgruppen var kvinnor i barnafödande ålder kan de negativa hälsoeffekterna, beroende på halten

kvicksilver i den konsumerade fisken, överväga, i och med att risken för att insjukna i hjärt- och kärlsjukdom i denna grupp är liten.

Modellberäkningar med svenska data

Projektgruppen konstaterar att det inte har varit möjligt att genomföra en kvantitativ sammanvägd risk- och nyttovärdering. Orsakerna är bland annat att dataunderlaget inte i alla delar medger kvantifiering i termer av dos-respons för exponering eller incidenstal för hälsoeffekter på människa. Däremot kan man kvantifiera riskerna i form av överskridande av tolerabla intag i form av TDI eller PTWI och jämföra dessa med nyttoeffekter i termer av hur intaget av näringsämnen, t.ex. n-3-fettsyror och vitamin D, uppfyller aktuella rekommendationer. Detta har gjorts i s.k. modellberäkningar där på kostdata från Riksmaten 1997-98 använts.

Modellberäkningarna för kvinnor i barnafödande ålder visar att risken för att intaget av dioxin-TEQ överskrider tolerabelt veckointag på 14 pg/kg kroppsvikt (TWI) är låg vid en konsumtion av strömming på upptill omkring 1 portion per månad om konsumtionen av övrig fisk är oförändrad. Vid denna konsumtionsnivå blir intaget av långkedjiga n-3-fettsyror hos omkring en tredjedel av kvinnorna under föreslagen önskvärd nivå på 0,2 g/dag. Om beräkningarna istället baseras på konsumtion av t ex odlad lax, så skulle 1 portion per månad, tillsammans med nuvarande intag av annan fisk, ge ett intag av marina n-3-fettsyror på omkring 0,2 g/dag hos majoriteten av kvinnorna. Om kvinnorna däremot skulle öka sin totala konsumtion av fisk i enlighet med de allmänna kostråden kan andelen som överskrider TDI bli kring 35 procent vid följande scenario: total konsumtion av fisk 3 gånger per vecka, varav fet östersjöfisk 1 gång per månad (dvs. motsvarande nuvarande kostråd) och annan fet fisk (t.ex. odlad lax) 3 gånger per månad.

Motsvarande beräkningar har gjorts för intaget av vitamin D och metylkvicksilver i relation till konsumtion av insjöfisk med varierande halter av metylkvicksilver. Resultaten för metylkvicksilver visar att ingen av kvinnorna överskrider det provisoriska tolerabla veckointaget på 1,6 µg/kg kroppsvikt (PTWI) vid en konsumtion av insjöfisk med en halt av 0,5 mg/kg upp till 2 gånger per månad. Vid en halt av 1 mg/kg uppnås PTWI för omkring 1 procent av kvinnorna vid en konsumtion på 2 gånger per månad. Samtidigt ökar genomsnittintaget av vitamin D, även om det rekommenderade intaget inte helt uppnås.

Beräkningar baserade på Livsmedelsverkets livsmedelsbaserade kostråd (SNÖ, Svenska Näringsrekommendationer Översatta till livsmedel) visar att ökad fiskkonsumtion i enlighet med de näringsbaserade rekommendationerna till 2-3 portioner i veckan innebär att intaget av långkedjiga n-3-fettsyror ökar från i genomsnitt drygt 0,2 g/d till 0,4-0,5 g/d bland vuxna, dvs. en fördubbling. Vidare skulle intaget av andra näringsämnen som t.ex. vitamin D och selen öka till rekommenderade nivåer. Exponeringen för dioxin/PCBer och metylkvicksilver

har även beräknats för en vuxen kvinna. Om man följer kostråden (för fisk 2-3 gånger per vecka) och äter de i handeln vanligast förekommande fisksorterna som torsk, sej, kolja, odlad lax samt fiskberedningar som t.ex. fiskbullar, är risken liten för att tolerabla intag överskrids. Om man däremot regelbundet äter fisk med förhöjda halter av långlivade organiska föreningar eller metylkvicksilver så kan tolerabla intagsnivåer överskridas.

Kompetensbehov för risk- och nyttovärderingar

Om Livsmedelsverket ska utveckla riskvärderingsarbetet till att samtidigt omfatta nyttoaspekter krävs att nuvarande metoder kompletteras med sådana som kan värdera och gradera både risker och nytta. Området är fortfarande under utveckling internationellt och det finns idag inte någon vedertagen metodik att tillämpa. Livsmedelsverket bör därför aktivt följa denna utveckling. Nya metoder för riskvärderingar grundar sig alltmer på den s.k. benchmark-metoden. Kompetens för att förstå och kunna använda sig av dessa metoder behövs vid Livsmedelsverket. Metoder för intagsberäkningar behöver utvecklas och kompletteras med exempelvis sannolikhetsbaserade (probabilistiska) beräkningsmodeller, både för akut och långsiktig exponering för att ge en bättre skattning av osäkerhet och variation i exponeringen. Erfarenheter av att arbeta med probabilistiska modeller finns på mikrobiologiska och toxikologiska enheten och dessa bör kunna utnyttjas för exponeringsanalyser inom andra områden inom Livsmedelsverket. Grundkompetensen som behövs är i huvudsak av matematisk, statistisk karaktär och huvuddelen av arbetet ligger dels i analys och beskrivning av data, dels i själva utvecklandet och tillämpningen av sannolikhetsmodellerna. Det är viktigt att kompetensen byggs in i basorganisationen.

För att arbeta med DALY-beräkningar eller liknande inom Livsmedelsverkets verksamhetsområde krävs utökad kompetens i epidemiologi och tillgång till beräkningsmodeller. Projektgruppens bedömning är att det inte är en huvuduppgift för Livsmedelsverket att utföra egna DALY-beräkningar. Resurser bör istället satsas på att förbättra underlaget avseende bl.a. halter av miljöföroreningar och näringsämnen, konsumtionsdata, exponeringsberäkningar, hälsoeffekter och dos-responsförhållanden hos människa. Detta underlag kan med fördel användas för t.ex. DALY-beräkningar eller andra typer av risk- och nyttovärderingar, i samarbete med externa experter.

Detta pilotprojekt har visat på fördelen med att expertis från olika discipliner möts i en gemensam process för att så långt möjligt ge en helhetsbild av konsekvenserna avseende risk och nytta på befolkningsnivå, så att valet av riskhanteringsåtgärder blir optimalt ur folkhälsosynpunkt. Det mest sannolika scenariot vid eventuella kommande risk- och nyttovärderingar är att möjligheten att kvantifiera både risken och nyttan oftast är begränsad p.g.a. brist på kvantitativa data avseende exponering och effekt. Även om det finns svårigheter i att göra kvantitativa risk- och nyttovärderingar ger det ändå stora fördelar med att så långt det är möjligt göra en sammanvägd värdering av både risk och nytta för

att ge konsumenten en helhetsbild. Den värderingen kommer då att vara semi-kvantitativ eller kvalitativ, vilket sannolikt är att föredra framför en ensidig risk- eller nyttovärdering.

Sammanfattning av Bilaga 1. Hälsoeffekter

Tillskott av långkedjiga n-3-fettsyror under graviditet kan ge ökad graviditetslängd (1,6 dagar), men dos-responsförhållandena är oklara. Sannolikt kan ökad tillförsel av långkedjiga n-3-fettsyror vara gynnsamt om n-3-status före graviditeten är låg. Några studier tyder på att intag omkring 15-20 g fisk per dag, motsvarande 0,15-0,2 g marina n-3-fettsyror, kan vara tillräckligt.

Flera studier indikerar att tillförseln av främst långkedjiga n-3-fettsyror under fosterstadiet och under tidig ålder är relaterad till vissa kognitiva funktioner hos barnet. Doserna har som regel varit betydligt större än intag som normalt kan fås via kosten. Underlaget är inte tillräckligt för att med säkerhet fastställa optimal nivå för intag av olika n-3-fettsyror. Intag av DHA i storleksordningen 0,1-0,3 g/d via kosten har föreslagits vara adekvat under graviditet. Detta motsvarar en fiskkonsumtion på 2-3 gånger per vecka, varav en portion fet fisk.

Betydelsen av intaget av fisk och n-3-fettsyror för risken att utveckla allergier och olika inflammatoriska tillstånd är ännu oklar. Det finns dock studier som visat gynnsamma effekter av tillskott av stora doser långkedjiga n-3-fettsyror i form av fiskolja vid vissa tillstånd, t.ex. reumatisk artrit, medan tillskott inte har haft några klara effekter vid astma, cystisk fibros eller inflammatoriska tarmsjukdomar.

Man har påvisat lägre blodnivåer av långa n-3-fettsyror vid olika neurologiska åkommor. Betydelsen av intaget från kosten för uppkomsten av dessa åkommor är oklar, men det finns epidemiologiska data som antyder att lågt intag eller vävnadsnivåer av långa n-3-fettsyror kan ha betydelse för uppkomsten av vissa åkommor, t.ex. demens. Resultat från kontrollerade studier där man gett tillskott med bl.a. n-3-fettsyror har dock inte påvisat några entydigt positiva effekter.

Regelbunden konsumtion av fisk kan bidra till att minska risken för hjärtdödlighet. Evidensen är starkast för personer med förhöjd risk. Kohortstudier pekar även på att relativt måttlig konsumtion kan minska risken i den allmänna befolkningen. De skattningar av dos-respons samband som gjorts bygger på kohortstudier och ger varierande resultat, vilket bl.a. kan bero på osäkerheter i kostdata som oftast baseras på frekvensmetoder. I en meta-analys av kohortstudier sågs en minskad risk vid fiskkonsumtion 1 gång per vecka eller oftare.

Betydelsen av fiskkonsumtionen och intaget av långkedjiga n-3-fettsyror för uppkomsten av olika cancerformer är oklar. Sammanvägningar av resultat från epidemiologiska studier visar på begränsade eller inga effekter.

Dioxiner och PCB absorberas tämligen väl från mag-tarmkanalen, med beräkningar från en generellt använd absorptionsgrad på 50 procent till en i vissa studier antagen absorption på 90 procent. Halveringstiden i kroppen anses vara 7-8 år för den mest toxiska dioxinföreningen, 2,3,7,8-TCDD, men ett spann från 2 till 16 år har beräknats för gruppen dibensodioxiner/-furaner.

I epidemiologiska studier har vissa effekter på könskvot, menstruationscykelns längd och regelbundenhet, samt spermiestatus rapporterats i populationer där dioxinexponeringen i akutfasen varit mycket hög. Vad dessa observationer betyder för reproduktionsförmågan är dock oklart. I experimentella studier på apa och råttor påverkades reproduktionsförmågan (aborter och ofullgångna dräktigheter), hos gnagare sågs även organmissbildningar, efter dioxinexponering.

Ett flertal humanstudier har indikerat negativa effekter på barns utveckling efter exponering för dioxiner och PCB under foster- och amningstiden. Dessa effekter hos barn till mammor med hög exponering inkluderar låg födelsevikt, försenad utveckling under barndomstiden, med bl a beteendeförändringar, förändringar/missbildningar av könsorganen, förändrad tandutveckling och effekter på immunsystemet. Hos populationer med måttligt högre exponering av dioxiner och PCB än i Sverige är det svårare att dra slutsatser om orsakssamband mellan exponering och effekter. Vissa studier indikerar försämrad kognitiv och psykomotorisk utveckling samt immunologiska effekter, medan andra studier inte påvisat motsvarande effekter. Effekter som rapporteras hos människa i epidemiologiska studier stöds av fynd i djurstudier.

Hög TCDD-exponering hos yrkesarbetande har satts i samband med förändringar av markörer för immunförsvarets funktion, men det går inte att fastställa att förändringarna har betydelse för hälsan. Hos barn som exponerats för bakgrunds nivåer sågs samband mellan dioxin/PCB-exponering och förändringar i mängden vita blodkroppar, antikroppar och i vissa fall även ökad risk för öroninfektioner. Sambanden mellan astma/allergier och dioxinexponering är dock svårtolkade. Även i djurförsök ses påverkan på immunstatus, bl a i form av nedreglering av immunförsvaret på råttor.

Dioxiners carcinogena egenskaper har beskrivits i djurförsök, där höga doser har använts. I yrkesexponerade kohorter har samband observerats mellan dioxinexponering och ökad frekvens av vissa cancerformer. IARC har klassificerat TCDD som en humancarcinogen (grupp 1), medan övriga dioxin/furan-kongener är oklassificerade (grupp 3). Det är svårt att använda epidemiologiska data för att kvantifiera cancerrisken hos människa. Det finns många brister i de epidemiologiska studierna avseende bl a behandlingen av confounding-problematik och multiexponering. Även exponeringsanalysen är i många fall bristfällig. Det bör också understrykas att den icke-yrkesexponerade befolkningen exponeras för TCDD-nivåer som är två till tre tiopotenser lägre än de som kan beräknas som livstidsdoser hos yrkesexponerade grupper, alltså i de kohorter där en riskökning påvisats.

Effekter på nervsystemet vid exponering för metylkvicksilver under fostertiden har studerats i flera populationer med förhöjd kronisk exponering. Från de två viktigaste studierna har motsägelsefulla resultat rapporterats. I en studie från Seychellerna sågs inget samband mellan prenatal exponering för metylkvicksilver och negativa effekter upp till 9 års ålder, medan man i en studie från Färöarna rapporterat ett signifikant samband mellan prenatal exponering för metylkvicksilver och barns utveckling beträffande framförallt uppmärksamhet, språk och minne vid 7 års ålder.

Epidemiologiska data indikerar att det finns ett samband mellan hög MeHg-exponering och ökad risk för akut hjärtinfarkt, men slutsatserna om hur dos-responskurvan ser ut är till viss del osäkra. I de svenska studier som gjorts har man inte funnit något sådant samband, och det kan sannolikt förklaras av att exponeringen för MeHg varit väsentligt lägre jämfört med t ex i finska studier. Snarare har det i de svenska studierna funnits ett positivt samband mellan exponering för MeHg och minskande risk för hjärtinfarkt. Det kan tolkas som att den skyddande effekt som n-3-fettsyror (och kanske också selen) har, överväger upp till en viss intagsnivå där de MeHg-inducerade negativa effekterna väger över. Dock finns det några mindre svenska studier av personer som äter mycket fisk med förhöjda MeHg-halter, som visar att exponeringen kan vara i nivå med vad som rapporterades i de finska studierna. Det kan därför inte uteslutas att det i den svenska befolkningen finns grupper, som har ett så högt intag av MeHg att risken för hjärt- och kärlsjukdom i dessa grupper kan vara förhöjd. Det finns inte underlag för att avgöra hur stor den andelen är, men den är sannolikt liten och begränsad till personer som äter egenfångad fisk med förhöjda MeHg-halter mycket regelbundet.

Det fåtal studier på gnagare som har rapporterats, visar att MeHg har potential att påverka immunförsvaret hos vuxna och hos foster. Studierna ger dock inte något entydigt svar på vilka de känsligaste immunologiska parametrarna är, eller i vilken riktning MeHg påverkar respektive parameter. Det är oklart i vilken mån MeHg utövar effekter på immunförsvaret vid låga exponeringsnivåer och också vilken högsta exponeringsnivå som inte ger upphov till effekter.

Sammanfattning av Bilaga 2. Riskhantering

I Bilaga 2 redogörs för nationella och internationella riskhanteringsåtgärder, såsom gränsvärden och kostråd. Kostråden innebär i samtliga fall att man rekommenderar regelbunden fiskkonsumtion med variation mellan magra och feta fiskslag till befolkningen i allmänhet. Samtidigt ges råd till vissa känsliga grupper som innebär att man begränsar eller helt avråder från konsumtion av vissa fiskarter.

Bakgrund

Livsmedelsverkets arbete ska inriktas mot att minska hälsorisker med maten och att främja bra matvanor. Det innebär att det är väsentligt att värdera både risk och nytta med konsumtion av enskilda livsmedel. Arbetet med dessa frågor ska utgå från den riskanalysmodell som har tagits fram vid verket. För fisk finns dels allmänna rekommendationer om ökad fiskkonsumtion, dels detaljerade kostråd om begränsning av konsumtionen av speciella fiskslag för att undvika för hög exponering för metylkvicksilver och persistenta organiska föreningar. Förutom kostråden finns också gränsvärden för högsta tillåtna halt av kvicksilver och dioxiner i saluförd fisk.

Det allmänna rådet är att de flesta från hälsosynpunkt bör äta mer fisk, både fet och mager. Underlaget för råden baseras på kliniska och epidemiologiska studier som visar att regelbunden konsumtion av fisk kan minska risken för bl.a. hjärt- och kärlsjukdom. Fisk är vidare en viktig källa för flera vitaminer och mineralämnen, t.ex. vitamin D, jod och selen. En ökad konsumtion är önskvärt för att öka intaget av främst vitamin D och selen samt n-3-fettsyror, samt för att minska intaget av andra mindre nyttiga livsmedel. De begränsande kostråden är framförallt riktade till riskgrupperna gravida kvinnor, kvinnor i barnafödande ålder och flickor, men också till storkonsumenter av fisk (se bilaga 2). Råden är baserade på både djurstudier och epidemiologiska undersökningar. Studierna visar att hög exponering för metylkvicksilver och organiska klorerade föreningar kan medföra hälsoeffekter hos foster och spädbarn.

Dioxiner och PCB är grupper av miljöföroreningar som bryts ned mycket långsamt i miljön och som ansamlas i fettrika matriser. Dessa egenskaper gör att ämnena tas upp i fettfraktionen i organismer på olika nivåer i näringskedjan och ansamlas i allt högre halter ju högre upp i näringskedjan man kommer. Speciellt effektiv är denna s.k. biomagnifiering i den akvatiska miljön, vilket innebär att djur högt upp i näringskedjan som fiskgjuse, havsörn, utter och säl riskerar att få mycket höga halter av dioxiner och PCB i kropps fett. Även människor, som äter fisk och andra animaliska livsmedel, riskerar att få förhållandevis hög kroppsbelastning och en kost med en liten andel animaliskt fett kan alltså minska exponeringen för dessa ämnen. Människan blir också äldre än de flesta djur vilket leder till en förhållandevis hög kroppsbelastning då halten av dessa långlivade ämnen i kroppen ökar med åldern.

Kvicksilver (Hg) kan spridas långväga via atmosfären och omvandlas i naturliga processer i miljön till metylkvicksilver (MeHg). MeHg passerar lätt över cellmembran och upptaget av MeHg i organismer är därför högt. I det akvatiska ekosystemet sker en biomagnifiering, vilket leder till att muskelvävnaden i konsumtionsfisk som gädda och andra rovfiskar, kan innehålla förhållandevis

höga halter MeHg. Likaså har rovfisk i havsmiljön, t.ex. tonfisk, hälleflundra, och svärdfisk, högre halter MeHg än fiskarter längre ner i näringsväven. MeHg återfinns dock i alla fiskarter, även i viktiga matfiskar - men i väsentligt lägre halter. Fisk är den klart dominerande källan för MeHg-exponering hos människa.

Syfte och avgränsning

Syftet med föreliggande projekt var att granska de metoder och underlag som använts för risk- och nyttovärderingar av fiskkonsumtion, dvs. metoder som samtidigt tar hänsyn till och värderar negativa såväl som positiva hälsoeffekter, samt att utföra en risk- och nyttovärdering baserad på svenska förhållanden av fiskkonsumtion. Analysen har begränsats till vissa näringsämnen (n-3-fettsyror, vitamin D) och miljöföroreningar (dioxiner, dioxinlika PCB, MeHg) vilka gruppen bedömt vara de viktigaste, och för vilka också data avseende intag och hälsoeffekter finns tillgängliga.

Projektgruppen har inventerat risk- och nyttovärderingar där man gjort kvantitativa beräkningar av hälsoutfall av fiskkonsumtion i termer av t.ex. DALY (Disability Adjusted Life Years) eller QALY (Disability Adjusted Life Years) baserade på innehållet av bl.a. n-3-fettsyror och miljöföroreningar. De hälsoeffekter som använts i dessa bedömningar omfattar främst hjärt- och kärlsjukdomar och neurologiska effekter under tidig utveckling. Vidare har beräkningar gjorts av hur olika intag av fisk påverkar risken att överskrida nuvarande TWI (tolerable weekly intake) för dioxiner/PCBer eller PTWI (provisional TWI) för MeHg som det ena måttet i den sammanvägda risk- och nyttovärderingen. Det bör poängteras att överskridande av tolerabla intagsnivåer inte innebär att hälsoeffekter uppkommer, men att säkerhetsmarginalen är mindre. Nyttovärderingarna baseras på hur rekommendationer för intaget av n-3-fettsyror och vitamin D uppfylls i relation till aktuella rekommendationer, bl.a. de svenska näringsrekommendationerna.

Resultaten av projektet kommer att utgöra en del i underlagen för den revidering av kostråden om fisk som kommer att ske under 2006-2007. Rapporten kan även användas som underlag för det fortsatta arbetet med risk- och nyttovärderingar vid Livsmedelsverket.

Konsumtion av fisk i Sverige

Statistik om konsumtionen av fisk och fiskprodukter (exklusive fritidsfiske) redovisas av Jordbruksverket (SJV 2005). Sedan år 2000 redovisas inga uppgifter om den totala konsumtionen av fisk, däremot uppgifter för vissa fiskberedningar (SJV 2005). Fångststatistik redovisas av Fiskeriverket (Fiskeriverket 2005). Statistik om hushållens utgifter för fisk och fiskprodukter insamlas i Statistiska centralbyråns undersökningar av hushållens utgifter, HUT (SCB 2005). Data om konsumtionen av fisk insamlas även i undersökningar av kostvanor och i epidemiologiska studier. Här redovisas resultat från några nationella och riktade kostundersökningar.

Vuxna

Konsumtionen av fisk och skaldjur bland vuxna uppgår enligt den senaste nationella kostundersökningen Riksmaten 1997-98 till i genomsnitt 30-35 g/d (Becker & Pearson 2002). Dessa siffror baseras på resultaten från 7-dagarsregistreringar (menyböcker) av matintaget. Konsumtionen var högst bland äldre, se figur 1. I genomsnitt konsumerades fisk och skaldjur 6,5 gånger per månad.

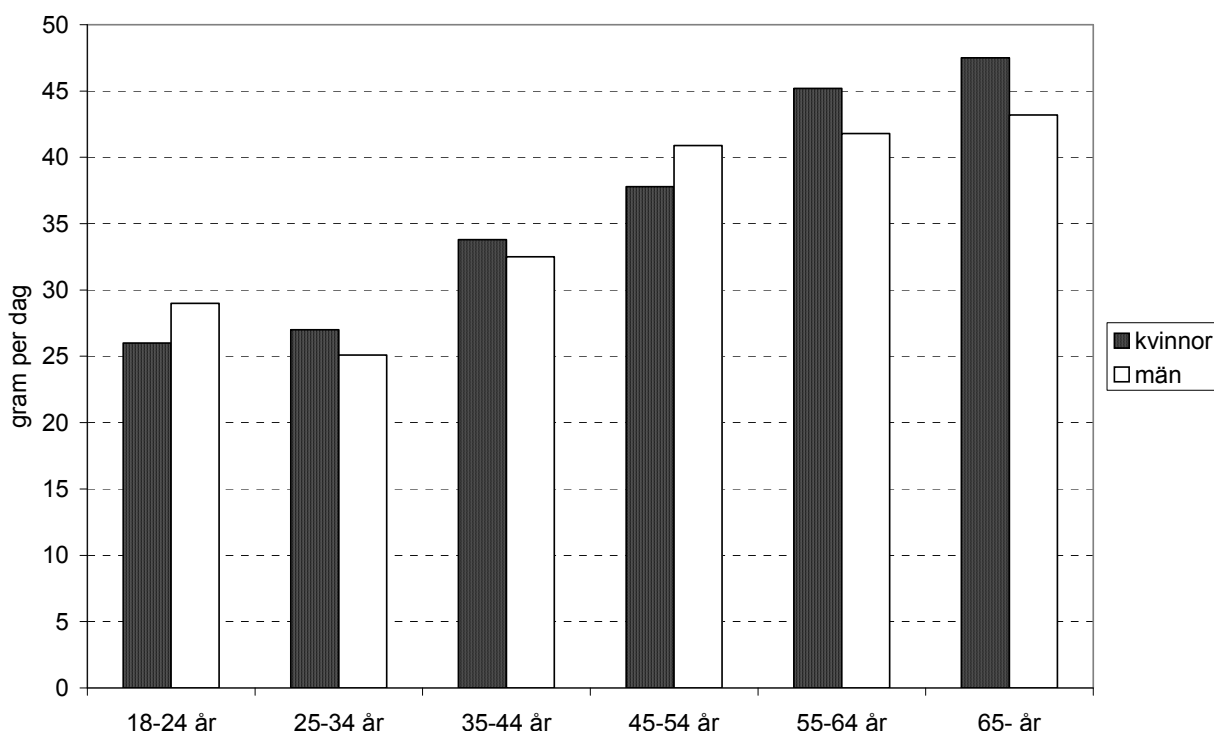


Fig. 1. Genomsnittlig konsumtion per dag av fisk och skaldjur i Riksmaten 1997-98 enligt ålder och kön. Data från menydagboken.

Konsumtionsfrekvenser för olika fiskslag och beredningar insamlades i Riksmaten även med hjälp av enkäter. Av personerna i åldern 17-49 år uppgav cirka 2 procent att de inte alls åt fisk, medan ca. 8 procent aldrig åt fet fisk. I den äldre gruppen, 50-74 år, var motsvarande siffror 2 procent och 4 procent. Endast 2 procent av den yngre gruppen uppgav att de åt fisk mer sällan än en gång i månaden, motsvarande siffra för fet fisk var 44 procent. I den äldre gruppen rapporterade 1 procent av personerna att de åt av fisk mer sällan än en gång i månaden, och 21 procent åt fet fisk i samma begränsade omfattning. Minst en fiskmåltid per vecka rapporterades i den yngre gruppen av 73 procent, och av 81 procent i den äldre gruppen.

Huvuddelen av den vuxna befolkningen uppgav att de åt strömming och lax från Östersjön några gånger per år eller aldrig. 15 procent uppgav att de åt strömming

1-3 gånger per månad, medan 2 procent angav 1 gång per vecka. En procent angav att de åt östersjölax 1-3 gånger per månad och 1 procent en gång per vecka. Hälften av personerna uppgav att de inte brukade äta insjöfisk (gädda, abborre, gös, lake), 39 procent åt insjöfisk några gånger per år, medan 6 procent åt insjöfisk 1-3 gånger per månad.

För att uppskatta konsumtionsmängderna kombinerades konsumtionsfrekvenserna med standardportioner för de olika alternativen. I tabell 1 redovisas konsumtionen av olika fiskslag och beredningar. Skattningen av den totala fiskkonsumtionen från enkäterna stämmer väl med uppgifterna från menydagböckerna. En jämförelse med landningsstatistik för östersjölax visade däremot att enkätsvaren gav en kraftig överskattning av konsumtionen (Ankarberg & Petersson Grawé 2005). Detta tyder på att konsumenterna sannolikt har svårt att särskilja odlad lax från vildfångad östersjölax. Skattningarna av konsumtionen från enkätsvaren för lax har därför justerats med utgångspunkt från landningsstatistiken (tabell 1).

Tabell 1. Konsumtion av fiskslag (g/d) enligt enkät i kostvaneundersökningen Riksmaten 1997-98 (n=1211)

	Andel som åt	Konsumenter			Alla		
		%	mv	50p	95p	mv	50p
Torsk m fl	93	9,1	8,3	16,7	8,4	8,3	16,7
Spätta m fl	79	4,2	1,0	16,2	3,4	1,0	8,3
Sillkonserv	85	2,0	0,4	6,7	1,7	0,4	6,7
Fiskkonserv	82	3,0	0,6	10,0	2,5	0,6	10,0
Fiskpinnar	58	4,8	1,0	16,7	2,7	1,0	8,3
Fiskbullar	55	4,5	1,3	10,0	2,5	1,3	10,0
Strömming	58	3,6	1,0	8,3	2,1	1,0	8,3
Böckling	33	1,1	0,8	0,8	0,4	0,0	0,8
Rökt sill	14	1,5	0,8	0,8	0,2	0,0	0,8
Stillahavslax	47	2,0	1,0	8,3	0,9	1,0	8,3
Östersjölax	10	0,8	0,4	3,3	< 0,1	0,0	0,4
Övriga laxfiskar (odlad lax, regnbåge, röding, öring, sik)	76	3,5	1,0	9,4	2,6	1,0	9,4
Insjöfisk (gädda, abborre, gös, lake)	43	2,1	1,0	8,3	0,9	0,0	4,7
Ål	19	1,2	0,8	0,8	0,2	0,0	0,8
Kaviar	79	1,0	0,7	3,6	0,7	0,1	3,6
Skaldjur	89	4,4	6,0	12,0	3,9	0,8	12,0
Lever	3	2,0	0,4	1,3	0,1	0,0	0,0
Totalt, alla	98				33		

Torsk och liknande fiskar samt beredningar av dessa (fiskpinnar, fiskbullar) konsumerades mest följda av annan havsfisk, skaldjur och fiskkonserver. Äldre äter framför allt mer fet fisk, som sillberedningar, lax och laxfiskar, medan yngre föredrar mager fisk och fiskberedningar, t.ex. fiskpinnar och fiskbullar (figur 2).

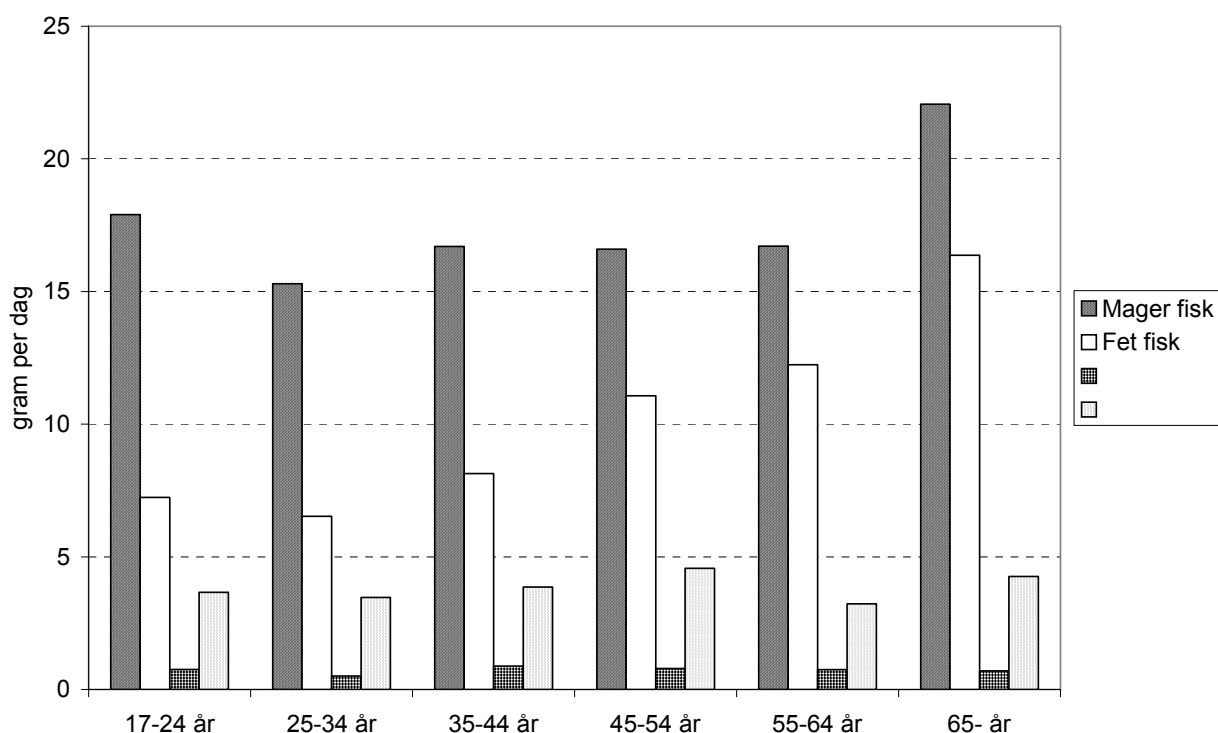


Fig. 2. Konsumtion av fisk och skaldjur enligt enkät i kostvaneundersökningen Riksmaten 1997-98, uppdelat efter ålder. Medelvärden (g/dag).

Konsumtionsfrekvenser för fisk och skaldjur enligt olika studier redovisas i tabell 2. I en enkätundersökning av matvanor år 2002 bland den vuxna befolkningen i Sverige konsumerades fisk och skaldjur i Sverige i genomsnitt 7 gånger per månad, varav drygt 5 utgjordes av fisk (Becker 2002). Även i denna undersökning var konsumtionen bland äldre högre än bland yngre. Cirka 75 procent av personerna uppgav att de åt fisk, inklusive skaldjur, en gång i veckan eller mer, vilket stämmer väl överens med resultaten i Riksmaten trots att det skiljer 4-5 år mellan de båda undersökningarna. Cirka 10 procent rapporterade att de åt fisk en gång i månaden eller mindre, vilket är fler än vad som rapporterades i Riksmaten.

Tabell 2. Konsumtionsfrekvenser (ggr/mån) för fisk i olika svenska populationer.

Studie	n	Kategori	Totalt, mv	Varav fiskslag		Skaldjur
				fet	mager	
Svensson et al. 1995b	150	Yrkesfiskare, ostkusten	11	5	6	-
Svensson et al. 1995b	100	Yrkesfiskare, västkusten	12	4	8	-
Svensson et al. 1995b	248	Referensbefolkning	7	3	4	-
Rylander et al. 1995	38	Fiskarhustrur, ostkusten	6,9	2,1	3,3	1,3
Rylander et al. 1995	38	Referensbefolkning, ostkusten	5,4	0,9	1,3	1,1
Rylander et al. 1995	31	Fiskarhustrur, västkusten	10,4	2,7	5,7	2,4
Rylander et al. 1995	31	Referensbefolkning, västkusten	7,1	0,7	2,7	1,8
Rylander&Hagmar 1995	100	Fiskarhustrur, ostkusten	9,6	3,8	5	1
Rylander&Hagmar 1995	100	Referensbefolkning, ostkusten	7,2	2,7	3,5	1,1
Rylander&Hagmar 1995	100	Fiskarhustrur, västkusten	12,6	4	7,9	2,3
Rylander&Hagmar 1995	100	Referensbefolkning, västkusten	8,2	2,4	4,6	1,6
Helmfrid et al. 2003	37	Kvinnor, 37-87 år, fiskarfamilj, Vättern	5	3	2	-
Björnberg et al. 2005	127	Storkonsumenter, kvinnor	8 ^{**} , 13 ^{xx}	-	-	-
Rödström et al. 2004	99	Gravida kvinnor, Västsverige	<4 [*]	-	-	-
Gerhardsson et al. 2005	104	Gravida kvinnor, Skåne	4 [*]	-	-	-
Glynn et al. 2006	249	Förstföderskor, Uppsala län ^{**}	5,8	1,4	4,3	-
Bergdahl et al. 2006	96	Gravida kvinnor, Västerbotten	<4 [*]	-	-	-
Bárány et al 2003	245	17-åringar	4,4	-	-	-
Becker & Pearson 2002	1211	Riksmaten 1997-98, Vuxna 18-74 år	6,5	3,6	2,9	1,3
Becker 2003	1000	Norbagreen 2002, Vuxna 16-80 år	7 [#]	-	-	-

inklusive skaldjur

*median

** konsumtion året före graviditeten

^x generell fiskkonsumtion

^{xx} detaljerad enkät om konsumtion av specifika fiskslag

Andra studier omfattar främst storkonsumenter av fisk, men även referensgrupper av allmänbefolkningen samt gravida och ammande kvinnor. Inom ramen för Naturvårdsverkets hälsorelaterade miljöövervakning har ett antal studier av exponering för miljöföroreningar hos gravida kvinnor utförts, där man också har redovisat fiskkonsumtionen (Rödström et al. 2004; Gerhardsson et al. 2005; Glynn et al. 2006; Bergdahl et al. 2006). I samtliga fall är urvalet slumpmässigt och representativt för denna befolkningsgrupp, med viss reservation för att kvinnor födda utomlands kan vara underrepresenterade. Medel- eller mediankonsumtionen av fisk i samtliga undersökningar av gravida kvinnor ligger i intervallet < 4-5,8 gånger per månad och är lägre än vad som rapporterats från andra grupper i befolkningen och i Riksmaten (6,5 gånger/månad).

Storkonsumenter

Ett antal undersökningar av storkonsumenter av fisk har genomförts i Sverige. En studie av 127 kvinnliga storkonsumenter av fisk genomfördes 2001 för att undersöka exponeringen för miljöföroreningar (Björnberg et al. 2005a). Enligt en enkät där frågor om konsumtionen av enskilda fiskarter ställdes var medianvärdet för den sammanlagda fiskkonsumtionen 4,3 måltider per vecka, med stor variation. Svaren på en generell fråga om hur ofta man åt fisk gav lägre frekvens, ett medianvärde på 2 måltider per vecka med en variation på 0,5-7 måltider.

Kvinnor boende i närheten av Vättern rapporterade att de åt fisk 5 gånger per månad (Helmfrid et al, 2003). Sportfiskare är en grupp som kan antas ha större konsumtion av fisk än andra grupper. Bland sportfiskare i Hagfors åt en tredjedel insjöfisk (gädda och abborre) minst en gång i veckan (Johnsson et al. 2004). En mindre studie från samma område omfattade 20 äldre män, och av dessa åt 6 insjöfisk minst en gång i veckan, 8 personer åt insjöfisk några gånger per månad, medan 6 inte åt insjöfisk (Johnsson et al. 2005).

Yrkesfiskare är en annan grupp som har visat sig ha stor fiskkonsumtion. Enkätundersökningar av fiskkonsumtionen bland ostkust- och västkustfiskare visade att fiskkonsumtionen var ungefär dubbelt så stor som hos normalbefolkningen (Hagmar et al. 1992; Svensson et al. 1995b). Även i gruppen fiskarhustrur, vilka kan utgöra en särskild riskgrupp om kvinnorna är i barnafödande ålder, var fiskintaget ungefär dubbelt så stort som hos motsvarande del av allmänbefolkningen (Rylander & Hagmar 1995). Fiskarhustrurna åt i medeltal 3-4 måltider av fet fisk per månad, men spridningen i intaget av fet fisk, såväl som av total mängd fisk var avsevärd.

En studie av fiskkonsumenter från Sverige och Lettland har genomförts, där intaget av fet östersjöfisk, huvudsakligen vildfångad lax och strömming, har registrerats (Sjödin et al. 2000). Storkonsumenter från Sverige uppgav att de åt fet ostkustfisk vid 16 måltider per månad (median), med ett maximalt intag av 20 måltider per månad.

Resultaten från undersökningarna visar att konsumtionen bland storkonsumenter är upp till ett par gånger så stor som i den allmänna vuxna befolkningen, se exempel i tabell 2.

Barn

I Livsmedelsverkets kostundersökning ”Riksmaten – barn 2003” kartlades matvanorna hos 4-åringar och barn i åk 2 och 5. I undersökningen ingick enkätfrågor om konsumtionsfrekvenser för olika fiskslag och fiskberedningar (Becker & Enghardt Barbieri 2004). I tabell 3 redovisas andelen barn som åt dessa fiskslag oftare än en gång per månad respektive per vecka. Barnens matintag registrerades även under fyra dagar i en matdagbok. Intaget av fisk och fiskberedningar var i genomsnitt 17-19 g/dag, med små variationer mellan åldrarna (Enghardt Barbieri et al. 2006). Mellan 35 och 45 procent av barnen åt inte fisk under registreringsperioden (4 dagar). De vanligaste fiskrätterna bestod av fiskpinnar, fiskbullar, mager havsfisk och odlad lax/regnbåge och. Mindre än 0,5 % av barnen svarade att de åt insjöfisk oftare än en gång i veckan. I en studie av tonåringar genomförd 1996 var konsumtionen av fisk 4,4 gånger per månad (Bárány et al. 2003).

Tabell 3a. Procentandel barn som äter olika fiskslag oftare än en gång per månad.

	4- åringar	Åk 2	Åk 5
Fiskpinnar, fiskbullar	70	65	64
Odlad lax/regnbåge	19	20	20
Havsöring, vildfångad lax från Östersjön	3	3	4
Abborre, gädda, gös, lake	1	2	4
Mager havsfisk (torsk, sej, kolja)	63	53	46
Plattfisk (spätta, flundra, piggvar)	15	14	14
Tonfisk, svärdsfisk, stor Hälleflundra, haj	1	1	2
Tonfisk, burk	9	12	14
Sill, makrill	8	9	11
Strömming, böckling	2	3	2
Ansjovis, sardiner	1	2	2
Ål	0,2	0,5	1
Rom, kaviar	46	37	36
Skaldjur	16	18	23

Tabell 3b. Procentandel barn som äter olika fiskslag minst en gång per vecka.

	4- åringar	Åk 2	Åk 5
Fiskpinnar, fiskbullar	25	23	24
Odlad lax/regnbåge	3	4	5
Havsöring, vildfångad lax, Östersjön	1	1	2
Abborre, gädda, gös, lake	0,3	0,3	1
Mager havsfisk (torsk, sej, kolja)	22	18	15
Plattfisk (spätta, flundra, piggvar)	3	2	3
Tonfisk, svärdsfisk, stor hälleflundra, haj	0	0,1	1
Tonfisk, burk	2	3	4
Sill, makrill	3	2	3
Strömming, böckling	1	0,5	1
Ansjovis, sardiner	0	0,5	1
Ål	0	0,1	0,4
Rom, kaviar	27	21	20
Skaldjur	2	2	4

Innehåll av näringsämnen och miljöföroreningar

Näringsämnen

Fisk har av tradition varit en viktig del av den svenska kosten. Näringsmässigt bidrar fisk med en rad vitaminer och mineralämnen, främst vitamin D, vitamin B₁₂, selen, jod och tokoferoler (vitamin E). Fettet i fisken karakteriseras av hög andel fleromättade n-3-fettsyror (omega-3 serien). Exempel på näringsinnehåll i några fiskar redovisas i tabell 4. Innehållet av vitamin D är i allmänhet högt i feta fiskar, men en del magra fiskar, som sik, gös och gädda, kan ha lika höga eller högre halter. Jodinnehållet är i allmänhet högt i fisk från saltvatten, men kan även vara relativt högt i fisk från Östersjön och i vissa insjöfiskar, t.ex. öring och lake. En portion fisk på 100-150 gram ger en stor del av det rekommenderade dagsintaget av t.ex. vitamin D, vitamin E, jod och selen.

Tabell 4. Innehåll av vissa näringsämnen och miljöföroreningar i olika fiskar (per 100 g ätlig del).

Värdena avser medelvärden eller viktade värden (Livsmedelsdatabasen 2004; Ankarberg & Petersson Grawé 2005).

	Fett	n-3-fett- syror	Vit D	α -Toko- ferol	Selen	Jod	Dioxin ⁽¹⁾	Hg
	g	g	μ g	mg	μ g	μ g	pg TEQ	μ g
Abborre	0,6	0,2	21,4	0,7	44	8	(130) ⁽²⁾	24-32 ⁽³⁾
Gädda	0,2	0,1	5,3	0,5	20	12	130	22-46 ⁽³⁾
Gös	0,2	0,1	29	0,5	23	23	(130)	11-23 ⁽³⁾
Lax odlad norsk fjordlax	13,4	3,0	11,3	2,2	19	45	210	2
Lax rygghärlé svensk älvslax	3,1	0,8	14,3	0,4	28	8	1040	8
Pinklax puckellax "stillahavslax"	5,2	1,7	1,3	2,2	26	-	-	-
Regnbågslox odlad	10,0	2,0	4,4	1,8	26	25	(210)	3
Makrill	15,1	2,9	12,8	0,3	37	90	155	3
Sardiner i olja konserv	21,1	3,9	15	1,7	35	25	(99)	-
Sill	18,5	3,1	12	1,1	18	60	153	3
Strömming	9,3	1,7	9,2	2,0	18	30	1040	3
Tonfisk i olja konserv avrunnen	11,0	0,8	5,8	6,3	42	25	(31)	6
Torsk	0,7	0,2	1	1,0	27	55	47	5
Ål	33,0	4,7	30	8,0	57	60	465	10
Rekommenderat dagligt intag, SNR 2005	-	-	7,5	8-10	40-50	150		

⁽¹⁾ PCDD/DF ($\Sigma 17$) + dioxinlika PCB ($\Sigma 10$)

⁽²⁾ Värden inom parentes är extrapolerade från halter i andra fiskarter

⁽³⁾ Exempel på medelvärden, betydligt högre halter kan uppmätas i vissa områden

Miljöföroreningar

Organiska miljöföroreningar

Många riktade undersökningar av organiska miljöföroreningar i svensk konsumtionsfisk har genomförts under åren. De undersökningar som genomfördes under 1985-1995 finns sammanställda i en rapport (Andersson et al. 1997). I rapporten redovisas halterna i fisk av PCBer, dioxiner (PCDD/PCDFer), och en rad klorpesticider (DDT, HCB, HCHer, dieldrin, klordaner, toxafen). Halterna av organiska miljöföroreningar (PCB, dioxiner m fl ämnen) i fisk finns även redovisade i en nationell databas inom ramen för miljöövervakningen (IVL 2005).

I samband med att gemensamma gränsvärden för dioxiner i saluhållen fisk fastställdes inom EU, har en omfattande undersökning av dioxiner och PCBer i konsumtionsfisk utförts av Livsmedelsverket i samarbete med andra myndigheter. Omkring 140 analyser har under 2000-2003 utförts av i första hand fet ostkustfisk (bl a strömming, vildfångad lax och öring, röding) men även vissa andra fiskar och skaldjur. Resultaten av dioxinanalyserna finns redovisade på Livsmedelsverkets webbplats (SLV 2005). Ett flertal exempel på halter över det gällande gränsvärden för dioxiner i fisk (se bilaga 2) uppmättes i strömming och

vildfångad lax från Östersjön och Bottniska viken. Speciellt höga dioxinhalter ses i strömming fångad utanför Gästrike- och Hälsinglandskusten (Bålsön, Västra Banken), medan strömmingen fångad både i Bottenviken och i södra Östersjön generellt har betydligt lägre halter. I en undersökning från 2005 analyserades dioxiner och dioxinlika PCBer i strömming från Bottniska viken och norra egentliga Östersjön (Bignert et al. 2005). Undersökningen visade säsongs-, ålders- och storleksberoende skillnader i dioxinhalter i fisken, och vårfångad strömming innehöll generell betydligt högre dioxinhalter än höstfångad, också på färskviktsbasis. Detta innebär att den vårfångade strömmingen i detta område i många fall överskrider gränsvärdet för dioxiner, och för dioxiner + dioxinlika PCBer.

Dioxinlika PCBer bidrar också till total-TEQ. Mätningar visar att dioxinlika PCBer i fisk generellt står för 40-60 procent av total-TEQ. Hos vissa fiskarter, t.ex. ål, står dioxinlika PCBer för 80 procent av total-TEQ (SLV 2005).

Tidstrender av miljöföroreningar i miljömatriser har studerats under en längre tid av Naturhistoriska riksmuseet. Studierna på fisk omfattar bl a strömming och sill från Östersjön, och i dessa prover har ett antal organiska miljöföroreningar, inklusive PCB och dioxiner, analyserats. Halterna av de flesta av dessa ämnen har visat en sjunkande trend från 1970-talet och framåt. När det gäller dioxiner däremot har halterna sjunkit från 1970-talet och ungefär fram till 1990, men sedan dess legat på ungefär samma nivå (Bignert et al. 2005). Orsaken till att sänkningen upphört är okänd, men skulle kunna bero på fortgående utsläpp av dioxiner.

Metylkvicksilver

Kvicksilver i fisk förekommer till största delen som metylkvicksilver (MeHg) (Westöö & Rydälv 1969; Lasorsa & Allen-Gil 1995; Storelli et al, 2003). Oftast rapporteras halten av total-kvicksilver (total-Hg) i fiskmuskel och vid beräkningar av exponeringen för MeHg utgår man också ofta ifrån att 100 procent av total-Hg i fisk utgörs av MeHg. För de fiskarter som är särskilt intressanta för beräkning av kvicksilverexponering hos människa kan kvicksilverhalten variera mycket beroende på fångstplats (Andersson et al. 1987). Fisk i näringsfattiga skogssjöar har högre kvicksilverhalt än fisk i näringsrika slättlandssjöar. Andra faktorer som påverkar kvicksilverhalten är bl.a. mängden kvicksilver i omlopp och en rad kemiska, fysikaliska och biologiska faktorer i vattenområdet. I Skåne rapporteras t.ex. att kvicksilverhalten i gädda varierar minst tiofaldigt mellan sjöar, från <0,1 mg/kg till över 1 mg/kg i enkilosgädda (Meili et al. 2004). Rovfiskar har högre Hg-halter än andra arter, men halten ökar också med fiskens storlek. Medelhalterna för de flesta vanliga marina fiskarter som vi äter är < 0,05 mg/kg. Vissa marina fiskarter kan innehålla höga halter MeHg, t.ex. hälleflundra, vissa tonfiskarter, svärdfisk, haj och rocka för vilka medelhalterna har rapporterats vara i haltområdet 0,7-1,8 mg/kg, men kan också vara högre (Ohlin, 1993; Storelli et al 2003; Forsyth et al 2004). I svenska vatten är det gädda, gös, abborre, lake och ål som framförallt kan ansamlas MeHg, men även andra arter kan ha förhöjda Hg-

halter beroende på fångstplats, t.ex. laxfisk fångad i Vänern och Vättern (Lindeström & Grotell 1998; Sundström et al. 2004). Lokala utsläpp av Hg påverkar i hög grad Hg-halterna i fisk, vilket kan ses t.ex. i norra Vänern (Lindeström 2001). Kustlevande gädda i områden utan lokal påverkan har relativt låga MeHg-halter (Greyerz et al. 2000).

Som underlag för kostråd och gränsvärden har Livsmedelsverket i samarbete med Fiskeriverket och Naturvårdsverket kartlagt Hg-halterna i konsumtionsfisk. Någon provtagning inom ramen för Livsmedelsverkets tillsynsverksamhet bedrivs inte på nationell nivå, utan kommunerna har tillsynsansvaret. Endast ett fåtal prover tas i butik för Livsmedelsverkets räkning i kartläggningsprojekt. För uppgifter om aktuella haltdata, se tabell 4. Undersökningar av Hg-halten i fisk görs även av andra aktörer, ofta inom ramen för den nationella och regionala miljöövervakningen. Ur miljötillståndssynpunkt är det dock andra prover än konsumtionsfisk som är intressanta. Det är därför inte alltid möjligt att använda data från miljöövervakningen för att beräkna exponering hos människa. IVL Svenska miljöinstitutet AB är databasvärd för rapporteringen av de undersökningar, bl.a. för Hg i biota, som utförs inom ramen för den regionala och nationella miljöövervakningen (IVL 2005).

Någon generell kontinuerlig tidstrendsövervakning beträffande kvicksilverhalten i konsumtionsfisk har inte utförts. I Naturvårdsverkets program för miljöövervakning av sötvatten finns tidstrendsdata över kvicksilverhalten i gädda från en sjö, Störvindeln, abborre i Skärgölen och Bälgsjön samt öring i Abiskojaure. Halten i gös från Skärgölen har ökat med 5 procent årligen, medan inga trender ses i fisk från de övriga sjöarna (Bignert 2002).

Intag av näringsämnen och miljöföroreningar från fisk

Näringsämnen

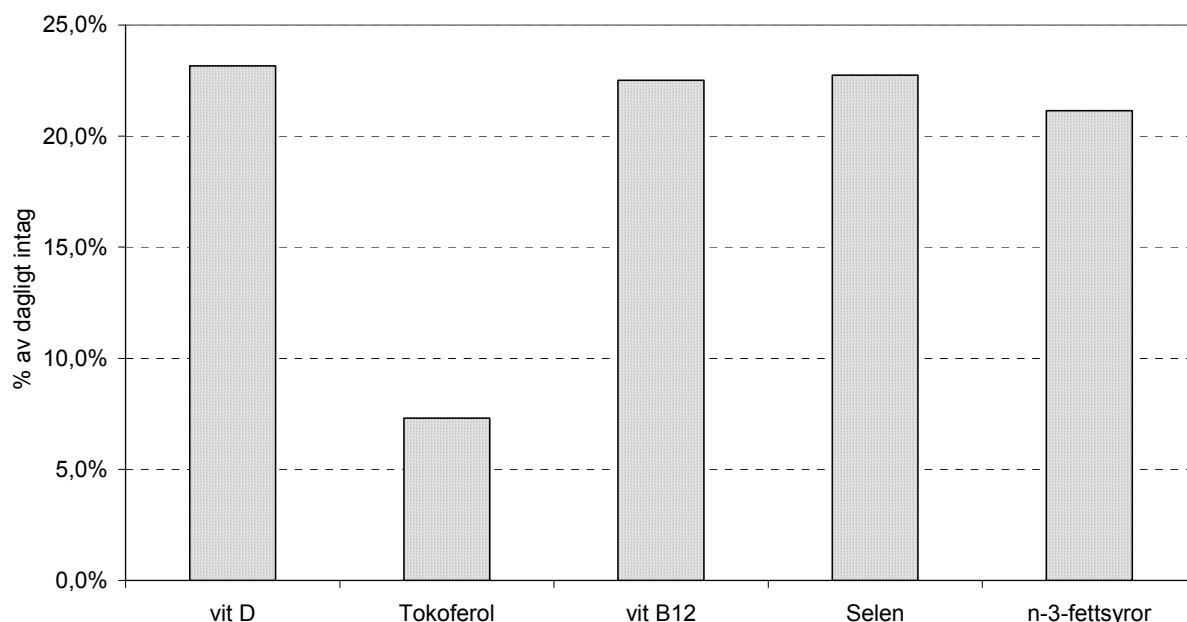
Vuxna

Kostdata från Riksmaten 1997-98 (Becker & Pearson 2002) visar att fisk i genomsnitt bidrar med en fjärdedel av intaget av vitamin D, B₁₂ och selen (figur 3). Fisk står för drygt en femtedel av det totala intaget av n-3-fettsyror och för 80 procent av de långkedjiga n-3-fettsyrorna i kosten. Vidare bidrar fisk med 5-10 procent av intaget av protein, α -tokoferol och niacin. Tidigare studier visade att intaget av bl.a. vitamin D och selen var högre bland personer som ofta konsumerar fisk och fiskprodukter än bland dem som konsumerade fisk någon gång per vecka eller aldrig (Becker 1995). Bland storkonsumenter av fisk var genomsnittsintaget av både vitamin D och selen i nivå med det rekommenderade

intaget enligt SNR (svenska näringsrekommendationer), medan de som sällan eller aldrig åt fisk hade ett lågt intag.

Barn

Enligt Livsmedelsverkets kostundersökning ”Riksmaten – barn 2003”, bidrog fisk med 12-13 procent av intaget av selen, omkring 10 procent av intaget av vitamin D, 52-56 procent av intaget av långkedjiga n-3-fettsyror och 4 procent av intaget av α -tokoferol, alltså generellt en mindre andel än för vuxna (Enghardt Barbieri et al. 2006).



Figur 3. Genomsnittligt procentuellt bidrag av vissa näringsämnen från fisk och skaldjur i Riksmaten 1997-98.

Dioxiner och PCB

Vuxna

Intaget av miljöföroreningar via födan hos vuxna har följts i flera undersökningar från Livsmedelsverket. När det gäller organiska miljöföroreningar, som PCBer och dioxiner, gjordes intagsberäkningar av dessa ämnen i samband med den senaste revisionen av kostråden om fet östersjöfisk (Darnerud et al. 1995; Wicklund Glynn et al. 1996). Haltdata för dessa beräkningar var från början av 1990-talet och konsumtionsdata utgjordes av Jordbruksverkets per capita-statistik för livsmedel. År 2002 publicerades en ny intagsberäkning grundad på kostundersökningen Riksmaten från 1997-98 (Becker & Pearson 2002), där

prover för haltdata insamlats i huvudsak 1998-99 (Lind et al. 2002). De beräknade intagen av PCBer och dioxiner i denna senare studie var betydligt lägre, endast 20-30 procent av de värden som räknats fram i studien från 1995. En förklaring kan vara den nedgång i halter av dessa ämnen som har skett i miljön under den senaste tioårsperioden, men bättre analysmetoder och ändrade konsumtionsmönster kan också spela in. En sänkning i halten av PCBer, men även andra organiska miljöföroreningar, kunde exempelvis iakttas mellan 1991 och 1997 i svenskt nöt- och griskött (Wicklund Glynn et al. 2000).

En uppdaterad beräkning av dioxinintaget har gjorts under 2005. Den inkluderar nya haltdata framtagna i riktade undersökningar och inom ramen för Livsmedelsverkets kontrollprogram (Ankarberg & Petersson Grawé 2005). Förutom att nya haltdata har tillkommit har halterna i strömming viktats utifrån aktuella landningsdata från Fiskeriverket, så att dioxinhalter i olika delar av Östersjön matchas med landningsvolymerna för strömming för motsvarande del av havet. När det gäller lax har en ny beräkning av konsumtionen av odlad respektive vildfångad lax gjorts, vilken grundar sig på de volymer som importeras från Norge respektive landas vid svenska hamnar. Det nationella medianintaget för alla konsumenter beräknas till 1,1 pg total-TEQ/kg kroppsvikt/dag, och den 95 percentilen ligger på 2,9 pg/kg kroppsvikt/dag. Dioxinintaget för kvinnor i barnafödande ålder (17-40 år) är något mindre, 0,93 pg total-TEQ/kg kroppsvikt/dag, och i detta fall ligger den 95 percentilen på 2,0 pg total-TEQ/kg kroppsvikt /dag. Cirka hälften av dioxinintaget beräknas komma från fisk och fiskprodukter, och andra animaliska produkter står för den återstående delen. Denna nya beräkning innehåller också tänkta regionala intag, vilket förutsätter att den strömming som konsumeras kommer från närliggande fångstplatser i Östersjön. Sammanfattningsvis innebär denna nya beräkning av det nationella intaget inga stora förändringar jämfört med den beräkning som genomfördes 2002, men vissa regionala skillnader har observerats.

Hos vissa konsumentgrupper med speciella kostvanor kan intaget av organiska miljöföroreningar vara betydligt större, vilket bl.a. kan vara orsakat av stor fiskkonsumtion. Intaget av organiska miljöföroreningar har således visats vara högre hos ostkustfiskarna än hos både västkustfiskare och allmänbefolkning eftersom ostkustfiskare äter mycket fet ostkustfisk med högre halter av organiska miljökemikalier än annan fisk. Man fann även att ostkustfiskarna hade högre halter av dessa ämnen i blodet (Asplund et al. 1994). I en studie av manliga storkonsumenter av fisk från Sverige och Lettland, var halten av organiska miljöföroreningar i blod, inklusive ett antal PCB-kongener, korrelerad till intaget av fet östersjöfisk (Sjödén et al. 2000).

Barn

Data från kostundersökningen Hulk från 1989 (Hushållens livsmedelsinköp och kostvanor, Becker 1994) har använts för intagsberäkningar av dioxinintaget bland barn och ungdomar 1-17 år (Appelgren et al. 2002). Sammanfattningsvis visar dessa beräkningar att exponeringen för dioxiner (PCDD/DF + DL-PCB) på

kroppsviktsbasis sjönk med stigande ålder från åldrarna 1-3 till 19-24 år. De yngre åldersgrupperna (1-10 år) hade en genomsnittlig daglig exponering som översteg 2 pg TEQ/kg kroppsvikt/dag. Pojkar hade en högre exponering än flickor, oavsett om man räknar per kg kroppsvikt eller per person. Mejeriprodukter stod för den största andelen av den totala exponeringen, ca 30 procent, följt av köttprodukter (20-25 %), fisk (15-20 %), fett (7-12 %), övriga feta livsmedel (7-12 %) och ägg (3-7 %). I denna beräkning svarade PCDD/DF för cirka 70 procent och DL-PCB för cirka 30 procent av den totala TEQ-exponeringen. Det bör noteras att de ovan nämnda resultaten speglar barns och ungdomars konsumtionsvanor under 80-talet, vilka kan skilja sig från dem som råder idag, samt att haltdata är insamlade huvudsakligen 1998-99.

Intaget av dioxiner och dioxinlika PCB beräknades även utifrån konsumtionsdata från "Riksmaten – barn 2003" och aktuella haltdata i animaliska livsmedel (Becker & Enghardt Barbieri 2004; Enghardt Barbieri et al. 2006; Concha et al. 2006). Preliminära resultat visar att medianintaget av dioxiner/dioxinlika PCBer (total-TEQ) hos 4-åringarna var 2,3-2,4 pg/kg kroppsvikt/dag, hos 7-8-åringarna 1,8-1,9 pg/kg kroppsvikt/dag, och hos 11-12-åringarna 1,2-1,3 pg/kg kroppsvikt/dag. Beräknat från medianintaget var fisk, kött och mejeriprodukter ungefär lika betydelsefulla för det totala intaget av dioxiner hos barnen i dessa åldrar. Jämfört med kostundersökningen Hulk (se ovan) tycks intaget av dioxiner och dioxinlika PCBer ha minskat för motsvarande åldersgrupper (Concha et al., 2006).

Metylkvikcksilver

Vuxna

En intagsberäkning för kvicksilver baserad på Riksmaten 1997-98 har gjorts (Ankarberg & Petersson Grawé 2005). Flera scenarier ingick med olika antaganden om Hg-halter. Medianvärdet för exponeringen hos kvinnor i barnafödande ålder varierar mellan 0,1 och 0,2 µg/kg kroppsvikt/vecka beroende på scenario. Högsta exponeringen erhålls i det worst case-scenario där gädda antas ha en kvicksilverhalt på 1,0 mg/kg (dvs. motsvarande gränsvärdet), och lax har en kvicksilverhalt på 0,33 mg/kg motsvarande uppmätta halter i laxfisk från Vänern och Vättern. För de kvinnor i denna åldersgrupp som representerar 95:e percentilen varierar intaget mellan 0,3 och 0,8 µg/kg kroppsvikt/vecka beroende på scenario.

Flera studier av exponering för MeHg hos gravida kvinnor och storkonsumenter av fisk i Sverige har rapporterats. Medianhalten MeHg i blod hos gravida har rapporterats vara 1,3 µg/L i navelsträngsblod (Björnberg et al. 2003). Lägre medianhalter har uppmätts i blod hos gravida kvinnor 0,7 µg/L (Rödström et al. 2004), 0,3 µg/L (Gerhardsson et al. 2005), och 0,5 µg/L (Bergdahl et al. 2005). Hos yrkesfiskare, storkonsumenter av fisk, och personer som äter mycket fisk från

kontaminerade vatten har högre genomsnittlig Hg-belastning rapporterats. Hos kvinnor som rapporterat stor konsumtion av fisk var medianhalten MeHg i blod 1,7 µg/L (Björnberg et al. 2005), hos kvinnor med stor konsumtion av fisk från Vättern var blodhalten 7,9 µg/L (Helmfrid et al. 2003) och 8,6 µg/L hos äldre sportfiskande män med stor konsumtion av fisk (Johnsson et al. 2005). Halten i hår hos sportfiskarfamiljer var 0,9 mg/kg (median), medan medianvärdet för hårhalten hos dem som rapporterade konsumtion av insjöfisk minst en gång i veckan var 1,8 mg/kg (Johnsson et al. 2004). Genomsnittlig Hg-halt i fisk i området var 0,7 mg/kg. Halten Hg i hår hos personer med stor konsumtion av insjöfisk var i en undersökning från 1985 i medeltal $3,2 \pm 2,3$ mg/kg (min-max 0,3-10,8 mg/kg) (Oskarsson et al. 1990), medan halten i hår hos gravida kvinnor under perioden 1989-1991 uppmättes till 0,27 mg/kg (min-max 0,07-0,96 mg/kg) (Oskarsson et al. 1994).

Barn

En beräkning av intaget av MeHg hos svenska barn, baserade på Livsmedelsverkets undersökning "Riksmaten – barn 2003" har genomförts (Becker och Enghardt Barbieri 2004; Concha et al. 2006). 4-åringar och barn i årskurserna 2 och 5 (cirka 8 respektive 11 år) har i enkätform besvarat frågor om hur ofta de äter ett antal specificerade fiskarter. Exponeringen för MeHg uppskattades med hjälp av enkätsvaren och uppgifter om representativa MeHg-halter i fisk. Medianintaget beräknades till 0,2, 0,2 respektive 0,1 µg MeHg/kg kroppsvikt/vecka för 4-, 8- och 11-åringarna (Concha, et al 2006). Hos de högexponerade (95:e percentilen) varierade det beräknade intaget av MeHg mellan 0,35-0,62 µg/kg kroppsvikt och vecka i de olika åldersgrupperna, medan det högsta intagen varierade mellan 0,84-3,1 µg/kg kroppsvikt och vecka. Största bidraget till intag av MeHg var mager havsfisk (24-42 %), medan konsumtionen av gädda, abborre, gös och lake bidrog med 10-36 %, trots att konsumtionen av de fiskarterna var mycket begränsad.

Värdering av nytta och risk

En rad olika metoder används för att uppskatta hälsoeffekterna av matvanor, såväl positiva som negativa. Inom epidemiologin används mått som relativ risk, oddskvot (odds ratio) och etiologisk fraktion. Resultaten av denna typ av beräkningar är beroende av en rad faktorer, där riskgradering och antaganden om exponering, effekter och dos-responsförhållanden är några. Särskilt viktigt är kunskap om dos-responsförhållanden i lågdosområdet. Alla antaganden och skattningar medför osäkerheter i utfallet och det är ofta okänt hur stor osäkerheten är. I de fall där riskvärderingen baseras på djurförsök, t.ex. för dioxiner, tillkommer osäkerheter i extrapoleringen från djur till människa och för att hantera den okända variationen i känslighet och kinetik hos människor. Denna hanteras genom användning av osäkerhetsfaktorer. Storleken på osäkerhetsfaktorerna påverkas av om dataunderlaget bedöms som svagt och på typ av hälsoeffekt. I många fall finns det indikationer på effekter, men inga kvantitativa data, vilket gör det svårt att fastställa en säker exponeringsnivå. Man måste också beakta skillnader i känslighet och exponering mellan olika grupper i befolkningen. I de fall där osäkerhetsfaktorer används, beskrivs egentligen inte risken för effekt i befolkningen, utan snarare är det fråga om en säkerhetsvärdering, i vilken man fastställer en exponeringsnivå som bedöms vara säker.

Nyttovärderingar av fiskkonsumtion

Den mest väldokumenterade hälsoeffekten av att äta fisk är den minskade risken för hjärt- och kärlsjukdom. En rad kliniska och prospektiva epidemiologiska studier har visat ett samband mellan konsumtion av fisk eller fiskolja och minskad risk för insjuknande och död i hjärt- och kärlsjukdom. Graden av dos-respons, dvs. vid vilka intagsnivåer detta samband gäller, är inte lika väldokumenterad, vilket till stor del beror på osäkerhet i skattningar av intaget av fisk och n-3-fettsyror. I meta-analyser av prospektiva populationsstudier bland den friska normalbefolkningen har man visat att risken att dö i hjärt- och kärlsjukdom bland personer som åt fisk några gånger per månad eller oftare var lägre jämfört med personer som åt fisk mer sällan än en gång per månad (He et al. 2004a; Whelton et al. 2004). I studien av He och medarbetare minskade risken med ökad fiskkonsumtion, och risken minskade med 7 procent för varje ökning i fiskkonsumtionen med 20 g/d i intervallet 0 till ≥ 105 gram per dag (med antagande om en portionsstorlek på 105 g). Andra värderingar tyder på successivt minskad risk för insjuknande i hjärt- och kärlsjukdom i högriskgrupper, bl.a. hos dem som tidigare har haft hjärtinfarkt, vid intag av upp till 40-60 gram i huvudsak fet fisk per dag (2-3 portioner per vecka), motsvarande 0,6-0,9 g långkedjiga n-3-fettsyror per dag (Marckmann och Grønbæk 1999). Meta-analyser av kontrollerade interventionsstudier ger inga skattningar av dos-responsförhållanden (Hooper et al. 2006; Studer et al. 2005; Wang et al. 2006).

En uppskattning gjord av det danska Ernæringsrådet visar att om personer med förhöjd risk för ischemisk hjärtsjukdom, och som inte äter fisk, skulle börja äta fisk skulle omkring 25 procent av dödsfallen i sådana sjukdomar kunna förebyggas (Ernæringsrådet 2000). Beräkningarna avser den s.k. etiologiska fraktionen, som är ett mått på hur andelen av den totala sjukligheten i befolkningen (uttryckt i procent), skulle förändras vid en viss given konsumtionsförändring. Beräkningarna baseras på kunskap om konsumtionsvanorna eller fördelningen av intaget i den aktuella befolkningen och dos-responsdata för relationen mellan förändringar i de aktuella kostfaktorerna och sjuklighet eller dödlighet.

Andelen personer med förhöjd risk för hjärt- och kärlsjukdom i Sverige är svår att uppskatta, men en betydande andel av befolkningen i åldrarna 50 år och över har åtminstone en riskfaktor, högt LDL-kolesterol, övervikt eller högt blodtryck (Socialstyrelsen 1997). Denna grupp i befolkningen har mest nytta av regelbunden fiskkonsumtion, baserat på tillgängliga epidemiologiska studier. Hjärtinfarkt är den enskilt största dödsorsaken i Sverige och årligen drabbas mer än 50 000 av hjärtinfarkt och svår kärlkramp. Hjärt- och kärlsjukdomar stod 2002 för cirka 45 procent av den totala dödligheten i Sverige (Socialstyrelsen 2005).

Riskvärderingar

Dioxiner och PCB

Bedömningen av dioxiners toxicitet har efterhand skärpts, eftersom nya effektstudier har visat effekter vid lägre doser. WHO:s tidigare tolerabla dagliga intag (TDI) för dioxiner från 1990, 10 pg TEQ/kg kroppsvikt och dag, baserades på cancerteffekter på gnagare (Ahlborg et al., 1992). En nordisk expertgrupp hade ungefär samtidigt (1988) kommit fram till ett TWI på 35 pg TEQ/kg kroppsvikt (=TDI 5 pg TEQ/kg), grundat på liknande effekter (reproduktions- och tumöreffekter hos apa och råtta) (Ahlborg et al., 1988). I de riskbedömningar som senare har gjorts har mer känsliga effekter identifierats och för närvarande är det effekter på avkomman (reproduktionsorganens morfologi och funktion hos råtta) som anses vara den känsligaste effekten. Som en följd av detta har det tolerabla intaget sänkts och är nu motsvarande ett TDI på cirka 2 pg TEQ/kg kroppsvikt och dag (WHO: 1-4 pg TEQ/kg kroppsvikt och dag; EU-SCF 14 pg TEQ/kg kroppsvikt och vecka; JECFA 70 pg TEQ/kg kroppsvikt och månad; alla tolerabla intagsdata inkluderar både PCDD/PCDF och DL-PCBs) (van Leeuwen and Younes, 2000; SCF, 2000 and 2001; JECFA, 2002). Osäkerhetsfaktorn i SCF:s bedömning grundar sig på ett LOAEL i djurförsök (effekt på hanliga reproduktionsparametrar på råtta), vilket omräknat till "uppskattat dagligt humanintag" för dioxiner blir 20 pg/kg kroppsvikt. För att kompensera för skillnad i känslighet mellan individer användes faktorn 3,2 (WHO-rekommendation), och för att ta hänsyn till användningen av LOAEL istället för

NOEL användes faktorn 3. Den sammanlagda osäkerhetsfaktorn blir då 9,6 (3 x 3,2) och man kommer fram till ett TDI på 2 pg TEQ/kg kroppsvikt (=TWI: 14 pg TEQ/kg).

I Storbritannien reviderades råden om fiskkonsumtion 2004 (SACN/COT, 2004). I samband med detta lät man även göra en toxikologisk bedömning av det intag av dioxiner som skulle kunna tolereras av andra konsumentgrupper än kvinnor i barnafödande ålder och flickor, dvs. en riskbedömning grundad på andra kritiska effekter än de som berör fostret/avkomman. Man använde sig av Kocibas cancerstudie på råttor (Kociba et al. 1978) och kunde, omräknat till kroppsbelastning och med en osäkerhetsfaktor på 9,6 (× 3,2 för att kompensera för skillnader i ackumulation av olika dioxinlika föreningar, och ×3 för att LOAEL används istället för NOEL) komma fram till ett tolerabelt intag, eller referensintag, på 8 pg TEQ/kg kroppsvikt/dag, alltså 4 gånger högre än EU:s nuvarande TDI.

En svensk riskvärdering har nyligen genomförts där man på samma sätt som i det brittiska exemplet ovan har försökt beräkna risken med dioxinexponering för andra grupper än flickor och kvinnor i barnafödande ålder. Även i detta fall använder man sig av cancer som den känsligaste effekten, om man här bortser från in utero-effekter. Baserat på kvantitativa benchmark-modulerade data från djurförsök, och kunskapen om dioxiners effekter i epidemiologiska studier, anser författarna att exponeringsspannet 2-10 pg TEQ/kg kroppsvikt/dag representerar ett spann där cancerrisker hos människan är mycket låga eller obefintliga (Hanberg et al., 2007).

Det finns idag inget internationellt vedertaget TDI för icke-dioxinlika PCBer beroende på att detta är en mycket komplex grupp av kemikalier med många olika kongener med olika grad av toxicitet, och där kommersiella blandningar kan innehålla mer eller mindre av olika typer av miljöföroreningar (inklusive klorerade dibensofuraner). Inom ramen för det internationella programmet Inter-Organization Programme for the Sound Management of Chemicals (IPCS) har man dock tagit fram ett dokument där man, baserat på en rad effekter, föreslår ett TDI, eller referensdos, gällande en teknisk PCB-blandning (Aroclor 1254) (CICAD 2000). Denna referensdos beräknas till 20 ng/kg kroppsvikt/dag, och har tagits fram med användande av en osäkerhetsfaktor på 300.

I EFSA:s bedömning av icke-dioxinlika PCBer (EFSA 2005) har man valt att inte fastställa något hälsobaserat referensvärde/TDI, eftersom tolkningen av resultat från epidemiologiska och toxikologiska studier försvåras av blandexponeringen för både dioxinlika och icke-dioxinlika PCB, och i många fall även andra ämnen. Man pekar dock på data som tyder på att exponering för icke-dioxinlika PCB, eller dessa ämnen i kombination med andra, under tidiga utvecklingsstadier kan leda till störd utveckling av exempelvis centrala nervsystemet vid en kroppsbelastning som är endast något högre än den som kan förväntas hos den europeiska medelkonsumenten. Vissa individer exponeras dock för intag som

ligger betydligt över medelintaget och dokumentet manar därför till fortsatta strävanden för att sänka PCB-halten i livsmedel.

MeHg

Det provisoriska tolerabla veckointaget (PTWI) var fram till 2003 satt till 3,3 µg/kg kroppsvikt och vecka av WHO/FAO:s vetenskapliga expertkommitté Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives and Contaminants (JECFA) (WHO 2000). Bedömningen baserades på neurotoxiska effekter hos vuxna, men det slogs fast att PTWI inte ansågs skydda gravida kvinnor (eg. fostret) från effekter. Baserat på nya epidemiologiska studier från Färöarna och Seychellerna av effekter på barns utveckling, har JECFA reviderat riskvärderingen och anger nu ett PTWI på 1,6 µg/kg kroppsvikt och vecka (WHO 2004). Vid denna exponeringsnivå bedöms gravida kvinnor och deras foster inte riskera några neurotoxiska effekter. Amerikanska National Research Council (NRC) gjorde 2000 en bedömning av risken för effekter vid exponering under fosterstadiet baserad på studien från Färöarna (NRC 2000), som resulterade i en referensdos på 0,1 µg/kroppsvikt/dag, vilket motsvarar 0,7 µg/kg kroppsvikt och vecka. Bedömningarna från NRC och JECFA resulterade i en högsta tolerabla exponeringsnivå på 0,7 respektive 1,6 µg/kg kroppsvikt och vecka, vilket motsvaras av en kvicksilverhalt i hår på 1,2 respektive 2,2 mg/kg. Att man i de båda bedömningarna har kommit fram till olika slutsatser beror främst på att man använt olika stora osäkerhetsfaktorer. NRC har lagt till en extra osäkerhetsfaktor för att ta hänsyn till indikationerna på hjärt- och kärlrelaterade och immunotoxikologiska effekter. JECFA har under 2006 utrett om nuvarande PTWI ska omfatta även andra än gravida kvinnor, dvs barn och äldre personer, i befolkningen. För vuxna personer bedömer man att exponeringen kan vara i storleksordningen två gånger högre än PTWI, förutom för kvinnor i barnafödande ålder, utan att man behöver befara hälsoeffekter (WHO 2006). För barn upp till ungefär 17 års ålder antar man att känsligheten inte är större än hos foster, men man kan inte utesluta att känsligheten är större än hos vuxna, varför PTWI rekommenderas även för denna åldersgrupp.

JECFA:s PTWI har beräknats utifrån de exponeringsnivåer där man inte har sett några effekter i Seychell- och Färöstudier. På Seychellerna sågs inga effekter hos barnen vid en hårhalt på 15,3 mg/kg hos modern under graviditeten, medan det från Färöarna rapporteras en s.k. benchmarkdos på 12 mg/kg. Medelvärdet för dessa två studier är 14 mg/kg, vilket har använts vid beräkningen av PTWI (WHO 2004).

Risikkaraktärisering

Låg fiskkonsumtion

Låg fiskkonsumtion har i epidemiologiska studier associerats med ökad risk för hjärt- och kärlsjukdom. Dos-responsförhållandena är dock inte helt klarlagda. Meta-analysen av He et al. (2004a) visade en minskad risk vid intag 1 gång per vecka eller oftare jämfört med intag mer sällan än 1 gång per månad. Vidare fann man att en ökning av fiskintaget med 20 g/d var associerad med en riskminskning på 7 procent.

Resultaten från Riksmaten indikerar att 2 procent av den vuxna befolkningen aldrig äter fisk och att cirka 2 procent äter fisk mer sällan än en gång i månaden, medan cirka 70-80 procent äter minst en fiskmåltid per vecka (Becker & Pearson 2002).

En nordisk-baltisk undersökning från 2002 (Norbagreen, Becker 2002) visade att omkring en femtedel av den vuxna befolkningen i Sverige äter fisk och skaldjur mer sällan än en gång per vecka. (tabell 5). Andelen är högre (27-30 %) bland personer under 45 år. Andelen som uppfyller det generella kostrådet om att äta fisk 2-3 gånger i veckan är 44 procent, och är lägre bland yngre än bland äldre. Resultat från en intervjuundersökning som genomfördes hösten 2005 och 2006 visar att omkring en tredjedel av den vuxna befolkningen äter fisk *som huvudrätt* 2 gånger per vecka eller oftare, medan en femtedel svarade att de äter fisk mer sällan än 1 gång per vecka (Becker 2007).

Tabell 5. Konsumtionsfrekvenser (i procent) för fisk och skaldjur bland vuxna 2002 (Becker 2002)

Frekvens	Alla	Kön		Ålder			
		Kvinnor	Män	16-24 år	25-44 år	45-65 år	65+
< 1 gång/mån	5	4	6	12	5	2	5
1 gång/mån < 1gång/v	15	14	17	18	22	12	10
1 gång/v	36	38	33	33	34	38	36
≥ 2 gånger/v	44	44	44	37	39	48	49
Gånger per månad, mv	6,7	6,7	6,7	5,8	6,1	7,3	7,6

Mot bakgrund av näringsrekommendationerna bör 50-60 procent av den vuxna befolkningen öka sin fiskkonsumtion till 2-3 gånger/vecka. Med utgångspunkt i epidemiologiska studier (He et al 2004a) bör 20-30 procent av den vuxna befolkningen öka sin fiskkonsumtion till åtminstone 1 gång per vecka för att minska risken för död i hjärt- och kärlsjukdom.

Ökad fiskkonsumtion i enlighet med de näringsbaserade rekommendationerna (Enghardt Barbieri & Lindvall 2003) till 2-3 portioner i veckan innebär uppskattningsvis att intaget av långkedjiga n-3-fettsyror ökar från i genomsnitt 0,2-0,25 g/d till 0,4-0,5 g/d bland vuxna, dvs. nästan en fördubbling. Betydelsen

av detta för folkhälsan är svår att uppskatta, men skulle sannolikt kunna bidra till en minskning i dödligheten i hjärt- och kärlsjukdom (Ernæringsrådet 2000; van Kreijl et al. 2006).

Lågt intag av DHA hos gravida

Tillförsel av DHA under graviditet och amning är nödvändig för barnets normala utveckling under fostertiden och tidig ålder. Studier indikerar ett samband mellan ökat intag av DHA och graviditetsutfall och nervsystemets utveckling hos fostret. DHA kan bildas från α -linolensyra men det är oklart vilket intag som krävs för att tillförsäkra adekvat tillförsel till foster och barn. I SNR 2005 rekommenderas ett intag av n-3-fettsyror om 1 energiprocent (E%), men några specifika rekommendationer för långkedjiga n-3-fettsyror ges inte. Några expertgrupper rekommenderar 0,1-0,3 g DHA per dag via kosten under graviditet (SACN 2004, Akabas och Deckelbaum 2006). Data från Riksmaten visar att genomsnittsintaget bland kvinnor i barnafödande ålder är 0,15 g/d och att omkring 50 procent har ett intag under 0,1 g/d. Ett ökat intag av n-3-fettsyror från fisk kan sannolikt vara gynnsamt för barnet under graviditet och tidig utveckling, framför allt när det gäller kvinnor med lågt intag av n-3-fettsyror. Konsumtion av fisk motsvarande de allmänna kostråden på 2-3 gånger per vecka med variation mellan magra och feta fiskar skulle med utgångspunkt från SNÖ (Enghardt Barbieri och Lindvall 2003) ge ett intag på omkring 0,2-0,25 g/d.

Intag av vitamin D

Enligt Riksmaten 1997-98 var genomsnittsintaget av vitamin D 5 μ g/d för kvinnor och 6 μ g/d för män. Intaget var högre bland äldre (> 65 år) än bland yngre (< 35 år). Det rekommenderade intaget av vitamin D höjdes i den senaste upplagan av NNR och SNR från 5 μ g/d till 7,5 μ g/d för vuxna och barn över 2 års ålder. Det är svårt att uppskatta hur stor andel av befolkningen som ligger i riskzonen för låg vitamin D-status (dvs. låga serumhalter av 25-hydroxy-vitamin D) med utgångspunkt från enbart kostdata och det saknas aktuella svenska data för serumnivåer av 25-OHD, som är markör för status. Resultat från studier av ungdomar och äldre i bl.a. Finland och Danmark tyder dock på att 25-OHD nivåer är låga hos en betydande del av dessa grupper i befolkningen (Andersen et al. 2005). Berikning av mjölk med vitamin D har i Finland visat sig minska andelen unga män med låg vitamin D-status med 50 procent (Laaksi et al. 2006).

Ett intag av fisk motsvarande de allmänna kostråden på 2-3 gånger per vecka skulle innebära att vitamin D-intaget ökar till i genomsnitt 7 μ g/d bland kvinnor och 9 μ g/d bland män, vilket bör leda till förbättrad vitamin D-status. Den långsiktiga betydelsen av ökat intag är svår att uppskatta. Tillskott av vitamin D i storleksordningen 10-20 μ g/d i kombination med kalciumtillskott har visats kunna minska risken för frakturer hos kvinnor som passerat klimakteriet och bland män över 65 års ålder (Avenell et al. 2006).

Från näringssynpunkt bör därför konsumtionen av fisk öka i den svenska befolkningen, speciellt bland personer med låg konsumtion.

Dioxiner/PCB

Medianintaget av dioxiner/dioxinlika PCBer (WHO-TEQ) hos svenska vuxna beräknas vara ungefär hälften av gällande TDI (tabell 6), men på grund av stor spridning i dioxinintaget beräknas samtidigt 14 procent av befolkningen ha ett intag över TDI (2 pg TEQ/kg kroppsvikt; EU-SCF). Det bör dock observeras att TDI är baserat på in utero-effekter hos försöksdjur, och alltså främst rör riskerna för effekter på avkomman till kvinnor i barnafödande ålder. Hos kvinnor i barnafödande ålder (17-40 år) var andelen som överskred TDI, 5 procent. Hos de kvinnor i denna åldersgrupp som hade ett dioxinintag högre än TDI beror den höga exponeringen till en del på större konsumtion av fet ostkustfisk jämfört med kostråden, men även konsumtionen av annan fet fisk kan spela en viss roll.

Tabell 6. Antal personer som följer resp. inte följer kostråden för fet Östersjöfisk med total-TEQ intag som överstiger TDI för dioxin/PCB* (Ankarberg & Petersson Grawé 2005).

	Kvinnor < 40 år	Kvinnor > 40 år	Män
Antal, totalt	271	347	567
Äter mer fisk än kostråden	9 (3,3%)	10 (2,9%)	9 (1,6%)
Total-TEQ intag > TDI (%)	15 (5,5%)	90 (26%)	78 (14%)
>TDI och > kostråden	9/15 (60%)	10/90 (11%)	9/78 (12%)
> TDI och < kostråden	6/15 (40%)	80/90 (89%)	69/78 (88%)

*OBS! Kostråden för kvinnor i barnafödande ålder är strängare än för övriga konsumenter.

Enligt intagsberäkningar för svenska barn som nyligen tagits fram (Concha et al., 2006) är medianintaget för 4-åringar 2,3-2,4 pg TEQ/kg kroppsvikt/dag, för barn i åk 2 (8-9-åringar) 1,8-1,9 pg TEQ/kg/dag, och för barn i åk 5 (11-12-åringar) 1,2-1,3 pg TEQ/kg/dag. Intagsberäkningarna visar att 65 procent av 4-åringarna, 41 procent av barnen i åk 2 och 14 procent av barnen i åk 5 har ett dagligt TEQ-intag som överstiger det av EU-SCF rekommenderade TDI på 2 pg TEQ/kg kroppsvikt (=TWI: 14 pg TEQ/kg).

MeHg

Den mest känsliga gruppen i befolkningen är gravida kvinnor på grund av den större känsligheten för effekter hos foster. I de senaste undersökningarna av exponeringen hos slumpmässiga urval av gravida kvinnor i Sverige överskreds inte JECFA:s PTWI-värde på 1,6 µg/kg kroppsvikt/vecka, medan 0-4 procent överskred den amerikanska referensdosen på 0,7 µg/vecka. Översätts detta till hela befolkningen kan det enligt beräkningar röra sig om uppemot 2400-8500 gravida kvinnor per år som överskrider referensdosen något (Rödström et al. 2004). Beräkningar av intaget tyder på att även JECFA:s PTWI-värde kan överskridas av gravida kvinnor vid stor konsumtion av fisk med förhöjda halter av MeHg (Ankarberg & Petersson Grawé 2005).

Med den kunskap som finns idag är det inte troligt att några negativa hälsoeffekter uppstår hos foster vid de aktuella exponeringsnivåerna, men säkerhetsmarginalen är mindre för dem med högre MeHg-exponering.

För män och äldre kvinnor kan PTWI överskridas med en faktor 2 enligt JECFAs bedömning. I riktade undersökningar av exponeringen hos storkonsumenter av fisk har den genomsnittliga exponeringen legat under en sådan nivå, men den individuella variationen är mycket stor och överskridanden finns också rapporterade. För den stora majoriteten av män och äldre kvinnor är MeHg-exponeringen på en betryggande nivå. Dock finns det några mindre svenska studier av personer som äter mycket fisk med förhöjda MeHg-halter (Helmfrid et al 2003; Johnsson et al 2004, 2005) som visar att exponeringen i vissa fall kan vara i nivå med vad som rapporterades i de finska studier som indikerar ett samband mellan hög exponering för MeHg och hjärt- och kärlsjukdom. Det kan därför inte uteslutas att det i den svenska befolkningen finns grupper, som har ett så högt intag av MeHg att risken för hjärt- och kärlsjukdom i dessa grupper kan vara förhöjd. Det finns inte underlag för att avgöra hur stor den andelen av befolkningen är, men den är sannolikt liten och begränsad till personer som äter egenfångad fisk med förhöjda MeHg-halter mycket regelbundet.

Beräkningar baserade på Livsmedelsverkets barnundersökning från 2003 indikerar att 0,1-2,6 procent av 4-åringar och barn i åk 2 och 5 överskred den amerikanska referensdosen eller JECFA:s PTWI. Överskridanden sågs hos barn som åt fisk dagligen i storleksordningen 50-100 gram. I många fall ingick konsumtion av gädda eller liknande. Vid regelbunden konsumtion av fisk med höga Hg-halter överskreds det tolerabla intaget i några fall vid en total fiskkonsumtion på cirka 25-35 gram per dag. Den amerikanska referensdosen överskreds av barn som konsumerat 20-160 gram fisk dagligen. I de flesta fall har dessa barn regelbundet konsumerat fisksorter med förhöjda Hg-halter (Concha et al 2006).

Mot bakgrund av de studier och beräkningar av MeHg-exponeringen som gjorts kan man konstatera att det finns en potential till förhöjda intag av MeHg om konsumtionsmönstren ändras till förmån för fisk med förhöjda halter MeHg.

Slutsatser

En fiskkonsumtion på 2-3 gånger/vecka ger goda förutsättningar för att uppfylla näringsrekommendationerna, speciellt avseende vitamin D och selen. Detta innebär att 50-60 procent av den vuxna befolkningen bör öka sin fiskkonsumtion. Med utgångspunkt i främst epidemiologiska studier bör 20-30 procent av den vuxna befolkningen öka sin konsumtion av främst fet fisk till åtminstone 1 gång/vecka för att minska risken för sjuklighet i hjärt- och kärlsjukdom.

Vid stor konsumtion av fisk med förhöjda halter av miljögifter finns risk för överskridande av tolerabla intag. För både persistenta organiska föreningar och

MeHg innebär ett begränsat överskridande av det tolerabla intaget inte att hälsoeffekter uppkommer, men att säkerhetsmarginalen är mindre. I sällsynta fall kan överskridande av det tolerabla intaget för MeHg vara av större magnitud. Det gäller personer som mycket ofta äter egenfångad fisk med förhöjda halter MeHg. Exponeringen kan eventuellt bli så hög att risken för MeHg-inducerade effekter i form av hjärt- och kärlsjukdom ökar.

Metoder för att jämföra risk och nytta

En sammanvägd kvantitativ värdering av positiva och negativa hälsoeffekter av livsmedelskonsumtionen förutsätter att underlaget i sin helhet är jämförbart och att det finns data som är applicerbara på olika grupper i befolkningen. En skillnad mellan studier avseende nutritionella aspekter och riskaspekter är att de förra i regel ger en uppfattning om dos-respons i relevanta dosområden, medan det i de riskbaserade studierna oftast rapporteras dos-responssamband i dosområden som är avsevärt högre än de som är aktuella i de flesta befolkningsgrupper.

Värderingar av hur stor risken för toxikologiska effekter är i en befolkning redovisas därför i regel som andelen som överskrider den intagsnivå som bedömts vara säker, t.ex. JECFA:s PTWI. Exponering över en sådan nivå bedöms oacceptabel. För att kunna utföra en kvantitativ, sammanvägd värdering av risk och nytta så krävs också att det finns en gemensam skala för graden av effekt för de toxikologiska och nutritionella aspekterna. DALYs (disability adjusted life years) och QALYs (quality adjusted life years) är två mått på folkhälsa som har använts i några risk- och nyttovärderingar som omfattat fiskkonsumtion, de beskrivs närmare nedan.

DALYs och QALYs

DALYs och QALY är olika mått på hälsoläget i en befolkning (Moradi et al. 2006; Allebeck et al. 2006; Peterson et al. 1998). DALY är summan av antalet friska år som förlorats på grund av död (years of life lost, YLL) och funktionsnedsättning (years lived with disability, YLD). DALY ger bidraget från olika diagnosgrupper och kan användas till att värdera hur stor andel olika riskfaktorer bidrar till det totala DALY-måttet. QALY är ett mått på det totala antalet år med full hälsa i en befolkning.

DALY-måttet beräknas med utgångspunkt från ålders- och könsspecifika data om mortalitet och morbiditet i befolkningen samt en viktningsfaktor som är en värdering av graden av funktionsnedsättning olika sjukdomar medför. Vidare behövs data om förväntad livslängd beroende på ålder, kön och sjukdom. Viktningsfaktorerna har tagits fram på internationell nivå och baseras på samlade bedömningar gjorda av olika expertgrupper (Gold et al. 2002). Viktningsfaktorer finns för en rad åkommor, både psykiska och somatiska. En svensk DALY-

beräkning baserad på statistik över sjuklighet och dödlighet i olika åkommor publicerades 1998 (Diderichsen et al. 1998), visade att hjärt- och kärlsjukdomar, olika psykiska åkommor och tumörsjukdomar gav det största bidraget till det totala DALY-måttet. Resultaten från nyare beräkningar ger liknande resultat (Allebeck et al. 2006; Moradi et al. 2006). På senare tid har DALY och QALY även börjat tillämpas för att på ett standardiserat och kvantitativt sätt bedöma effekter av livsmedelskonsumtion på hälsoutfall i befolkningen (WHO 2002). Beräkningar av olika kostfaktorers och kostrelaterade riskfaktorers bidrag till DALY har gjorts, bl.a. på internationell nivå av WHO (WHO 2002) och nationellt av Nederländerna (van Kreijl et al. 2006).

De holländska DALY-beräkningarna baseras på en förväntad minskad incidens av hjärt- och kärlsjukdomar och cancer till följd av en ökning av fiskkonsumtionen med en eller två portioner per vecka (van Kreijl et al. 2006). De minskade incidenstalen har sedan används för att beräkna hälsovinsten uttryckt i DALY. Den sammanlagda hälsovinsten av ökad fiskkonsumtion från nuvarande 2-3 gånger till 4-8 gånger per månad uppskattas till omkring 20 procent av sammanlagda livsmedelsrelaterade DALYs. Fiskkonsumtionen i Nederländerna är dock lägre än i Sverige. Den holländska rapporten omfattar inga beräkningar av hälsokonsekvenser av kvicksilver eller dioxiner, men man bedömer att bidraget från dessa ämnen i termer av DALY är lågt.

En omfattande kvantitativ analys av riskerna och nyttoaspekterna med fiskkonsumtion baserad på amerikanska förhållanden och QALYs har publicerats av en grupp vid Harvard Risk Analysis Center i USA. Cohen och medarbetare (2005a) gör en risk- och nyttovärdering baserad på risken för störning av nervsystemets utveckling (minskad IQ) inducerad av exponering för MeHg (Cohen et al. 2005b) och nutritionella vinster i form av minskad risk för stroke och hjärt- och kärlsjukdom (Bouzan et al. 2005; König et al. 2005) samt ökad IQ hos barn beroende på n-3-fettsyror (Cohen et al. 2005c). I Cohen och medarbetares analys (Cohen et al. 2005a) utgår man från fem olika scenarier uppbyggda kring konsumtionsråd som riktar sig till olika grupper, och antaganden om hur konsumtionen av fisk förändras i hela eller delar av befolkningen. Ett scenario representerar den ideala situationen; kvinnor i barnafödande ålder undviker att äta fisk med måttligt förhöjda eller höga Hg-halter, men de äter samma mängd fisk som tidigare (dvs. de äter fisk med halter <0,14 mg/kg). Scenario två utgår ifrån att kvinnor i barnafödande ålder reducerar sin fiskkonsumtion oavsett fiskslag med 17 procent, vilket var det faktiska utfallet när amerikanska FDA presenterade sina kostråd 2001 (Oken et al. 2003). I det tredje scenariet räknar man med att hela befolkningen minskar sin fiskkonsumtion med 17 procent. Scenario fyra visar utfallet när män och äldre kvinnor ökar sin konsumtion av fisk med 50 procent, medan i scenario fem även kvinnor i barnafödande ålder ökar sin fiskkonsumtion med 50 procent.

Med QALY som kvantitativt mått på befolkningens hälsa kommer man fram till att de största vinsterna på populationsbasis fås om hela befolkningen, utom kvinnor i barnafödande ålder, ökar sin fiskkonsumtion med 50 procent.

Nettovinsten räknat i QALYs skulle då bli 120 000 på grund av minskad risk för hjärt- och kärlsjukdom och stroke. Skulle även kvinnorna i barnafödande ålder öka sin fiskkonsumtion skulle nettovinsten istället bli 90 000 QALY, beroende på att minskad IQ till följd av MeHg skulle ge en förlust av QALY. Det sämsta alternativet bland de scenarier som studerats var om hela befolkningen minskade sin fiskkonsumtion med 17 procent, vilket skulle innebära en nettoförlust på 41 000 QALY, framför allt orsakad av att sjukligheten i hjärt- och kärlsjukdom och stroke skulle öka. Om kvinnor i barnafödande ålder undviker konsumtion av fisk som innehåller MeHg-halter över 0,13 mg/kg skulle det resultera i en vinst på 49 000 QALY.

Man redovisar också skattningar av förändringen av IQ per barn. Den är marginell i samtliga scenarier, i storleksordningen 0,02-0,1 IQ-enhet per barn. Skulle fiskkonsumtionen öka med 50 procent i hela befolkningen skulle det resultera i en nettoförlust av 0,07 IQ enheter per barn. I det tredje scenariet ökar den individuella risken att dö i hjärtkärlsjukdom hos äldre män (75-84 år) med 2 per 10 000 årligen p.g.a. den minskade konsumtionen av fisk. Med en 50 procent ökning av fiskkonsumtion i hela befolkningen enligt scenario fyra minskar risken för äldre män att dö i hjärtkärlsjukdom med 5 på 10 000. Man presenterar även osäkerheten i skattningarna av såväl de antaganden man gör om positiva som negativa effekter och visar att slutresultaten i räknat i QALY kan förändras beroende på vilka antaganden man gör. Författarna poängterar vikten av att man är tydlig i formuleringen av kostråd riktade till kvinnor i barnafödande ålder, så att man inte får sekundära effekter i form av generellt minskad fiskkonsumtion, eftersom det enligt beräkningarna på populationsbasis leder till en nettoförlust i QALY. Kostråden bör därför föregås av noggranna utredningar av hur befolkningen reagerar på dem och förändrar sina kostvanor.

I en tidigare studie (Ponce et al. 2000) användes också QALYs för att skatta hälsoeffekterna av fiskkonsumtion. Effektmåtten var dels minskad risk att dö i hjärtinfarkt med ökad fiskkonsumtion p.g.a. ökat intag av n-3-fettsyror, dels ökad risk för försenad talförmåga hos barn (börja tala först efter 24 månader) p.g.a. förhöjt kvicksilverexponering under graviditet. De senare skattningarna baserades på en studie av barn till mödrar som konsumerat kvicksilverbetat spannmål (Marsh et al. 1987). Författarna utgick från olika antaganden om viktningfaktorernas storlek och prövade metoden på hela befolkningen eller enbart på kvinnor i barnafödande ålder. Man fann i likhet med Cohen och medarbetare att utfallet var starkt beroende av om man undersöker effekten i hela befolkningen eller enbart i gruppen kvinnor i barnafödande ålder. I det förra fallet överväger nyttan medan risken överväger i det senare fallet. Man prövade även att variera viktningfaktorernas storlek och fann att det hade stor betydelse för utfallet. I en senare studie (Ponce et al. 2001) har man vidareutvecklat analysen till att omfatta också det man kallar "discounting", dvs. att ett friskt år vid unga år väger tyngre än ett friskt år vid hög ålder. Eftersom hjärtinfarkt i regel uppträder vid hög ålder får detta stor betydelse, nyttan av fiskkonsumtion får mindre effekt vid beräkningen av QALY. Man har också undersökt hur barnafödandet påverkar utfallet, dvs. incidensen födda barn som kan drabbas av fördröjd utveckling.

Författarna konstaterar att metoden är informationsintensiv och förutsätter att en rad antaganden görs utöver dem som används vid traditionell riskvärdering. Trots detta anser författarna att QALY eller andra metoder för att jämföra hälsoeffekter med varandra är bra verktyg som underlag för strategiskt miljöhälsoarbete.

Andra risk- och nyttovärderingar av fiskkonsumtion

Ett antal risk- och nyttovärderingar av fiskkonsumtion har publicerats under de senaste åren. Gemensamt för de flesta bedömningarna angående fiskkonsumtion är att de varit av beskrivande eller kvalitativ karaktär beroende på brist på kvantitativa data. Vid sökning i databaserna PubMed och DialogSelect (+) på sökorden risk, benefit, fish, consumption, alternativt kvicksilver, återfanns 44 referenser, men endast en mindre andel avser samtidig analys av både risk och nytta (Foran et al 2005; Cohen et al 2005a; Gochfeld & Burger 2005; Hansen & Gilman 2005; Hites et al. 2004; Tuomisto et al. 2004; Sakamoto et al. 2004; Wong et al. 2003; Ponce et al. 2000). Det är framför allt mot bakgrund av de senaste riskvärderingarna av MeHg och POPar och det allt tydligare sambandet mellan fiskkonsumtion och minskad risk hjärt- och kärlsjukdom som risk- och nyttovärderingar initierats.

En utförlig beskrivning av en innovativ teoretisk modell för kvantifiering av risk och nytta har presenterats av Anderson och medarbetare (Anderson et al. 2002). Som modell har man valt just fiskkonsumtion och man har vägt in negativa effekter av metylkvicksilver och pesticiden klordan och positiva effekter i form av minskad risk för stroke, hjärtkärlsjukdom och artrit. Man betonar dock att det inte är någon fullständig värdering baserad på all befintlig litteratur, utan att det ska ses som en beskrivning av en tänkbar metod för att väga nytta och risk. Man har utgått ifrån uppgifter om relativ risk för nyttoeffekter vid vissa intervall av fiskkonsumtion, och en klassificering av värdet av den nyttan, en sorts kvalitativ skattning av de hälsobringande effekterna i en skala från noll till tre. Likadant har man gjort för riskerna. Till skillnad från de flesta andra försök att göra risk- och nyttovärderingar så har man här inte enbart använt sig av ett cut off-värde (t.ex. PTWI eller referensdos) för att väga riskaspekterna, utan man har använt sig av dos-responsdata för exponering, såväl under som över cut off-värdet. Man har sedan utvecklat algoritmer för beräkning av risk och nytta som gör det möjligt att addera flera nytto- respektive riskaspekter. Genom att sedan addera summan av riskerna och summan av nyttan får man ett fiskkonsumtionsindex. Man visar genom exempel hur det går att använda metoden för att beräkna ett nettovärde för risk/nytta för olika grupper i befolkningen och man föreslår även att andra aspekter, som kulturella eller till och med hur man uppfattar risken, skulle kunna vägas in i den totala beräkningen. Man föreslår, utifrån det arbete man har presenterat, en rad områden som behöver stärkas för att den här typen av vägningar ska bli bättre. Bland annat ser man svagheter i klassificeringen av allvarlighet, och i kunskapen om nyttoaspekter såväl i hela, som i olika grupper av

befolkningen. När det gäller riskerna efterlyser man mer information om riskerna vid högre exponering än cut off-värdena.

Ett försök till kombinerad responskurva för risk- och nyttoeffekter har presenterats (Gochfeld och Burger, 2005). Man har utnyttjat en meta-analys av He och medarbetare, som undersökte sambandet mellan fiskkonsumtion och risk för hjärt- och kärlsjukdom (He et al. 2003; 2004), och tagit fram ett tröskelvärde på 15 g fisk per dag för att nyttoeffekten skall uppnås, främst baserat på minskad risk för hjärt- och kärlsjukdom. Även en rapport om graviditetslängd och låg födelsevikt indikerar ett tröskelvärde kring 15 gram fisk per dag för en nyttoeffekt (Olsen & Secher 2002). Detta tröskelvärde har ställts i relation till den amerikanska referensdosen (US EPA) på 0,1 µg Hg/kg kroppsvikt och dag för att säkerställa frånvaro av skador hos foster. Beräkningarna visade att tröskelvärdet för negativa effekter av MeHg-exponering, dvs. referensdosen, uppnåddes vid en daglig konsumtion av cirka 30 gram fisk med en genomsnittlig halt av 0,23 mg Hg/kg. Vid en lägre genomsnittlig kvicksilverhalt i fisk (0,10 mg/kg) kunde man äta 60 gram fisk per dag utan att överskrida referensdosen. I båda fallen nådde man alltså upp till nyttoaspektens tröskelvärde utan att referensdosen för MeHg överskreds. Gochfeld och Burger har inte värderat risk och nytta separat för olika grupper i befolkningen, utan utgått ifrån att risken och nyttan är giltig för både äldre befolkningsgrupper och kvinnor i barnafödande ålder.

Tuomisto och medarbetare (Tuomisto et al. 2004) beräknade de positiva respektive negativa effekterna av att inskränka konsumtionen av odlad lax till en gång per månad. Med utgångspunkt från den amerikanska EPA-bedömningen av cancerriskerna (EPA, 2000) kommer Tuomisto fram till att man som mest skulle kunna förhindra 40 dödsfall inom EU med ett mer restriktivt kostråd för odlad lax, men att man samtidigt skulle få ökad dödlighet i hjärt- och kärlsjukdomar (baserat på data från Din et al. 2004; Harper och Jacobson 2001). Nettoeffekten av en sådan restriktion av laxkonsumtionen skulle bli 5200 fler dödsfall sammantaget inom EU.

I Storbritannien, Danmark och Norge har man nyligen presenterat nationella rapporter där nutritionella och toxikologiska aspekter av fiskkonsumtion belyses (SACN/COT, 2004; Fødevaredirektoratet 2003; VKM 2005; EFSA 2005). I samtliga fall är risk- och nyttovärderingarna av kvalitativ karaktär. Utredningarna har resulterat i kostråd med huvudbudskapet att fisk är hälsosamt, att konsumtion av fet fisk uppmuntras och att barn, kvinnor i barnafödande ålder, gravida och ammande kvinnor bör undvika eller begränsa konsumtionen av vissa fiskarter. Kostråden finns beskrivna mer i detalj i Bilaga 2.

Slutsatser

Det finns relativt få rapporter som har redovisat kvantitativa skattningar av både risker och nytta med fiskkonsumtion. Applicering av DALY eller QALY har främst baserats på effekter på hjärt- och kärlsjukdom (n-3-fettsyror) och kognitiv utveckling (n-3-fettsyror och MeHg). Resultaten visar att nettoeffekten på populationsnivå är beroende av vilka avgränsningar man gör. Om hela befolkningen ingår i beräkningarna blir nettoeffekten vid stor fiskkonsumtion en hälsovinst uttryckt i QALY, framför allt beroende på att en stor del av populationen omfattar personer som ligger i riskzonen för att drabbas av hjärt- och kärlsjukdom. Beräkningar som enbart omfattar kvinnor i barnafödande ålder (15-44 år) resulterar i en negativ nettoeffekt uttryckt i QALY beroende på förväntade försämringar av IQ eller talförmåga hos barnen p.g.a. exponering för MeHg. Beräkningarna bygger på skattningar av dos-responsförhållanden mellan intag av fisk och risk för hjärtinfarkt samt intag av n-3-fettsyror respektive MeHg och mental utveckling (IQ). Det bör också poängteras att en rad antaganden har gjorts, t ex vad gäller dos-responskurvans utseende i lågdosområdet. Känslighetsanalyser visar att storleken på effekten i QALY räknat kan variera avsevärt.

Beräkningar av gynnsamma hälsoeffekter av fisk baseras för bl.a. hjärt- och kärlsjukdom på prospektiva kohortstudier, där fiskkonsumtionen uppskattats med frekvensformulär. Olikheter i portionsskattningar och frekvensintervall samt kostmönster (t.ex. avseende fiskkonsumtion i populationen) ger osäkerhet i dos-respons. För effekter på graviditet och utveckling råder oklarheter vad gäller dos-respons, vilket bl.a. kan bero på skillnader i kostmönster och n-3-status hos de studerade grupperna.

För MeHg finns humandata att tillgå, men dos-responssambanden är oklara vid låga exponeringsnivåer. Vidare saknas i nuläget internationellt fastställda viktningssambanden för effekter som kan uppstå och som är nödvändiga för att beräkna DALY eller QALY, även om det kan vara möjligt att göra extrapoleringar. Detta gäller särskilt om riskvärderingen baseras på djurdata, som i fallet med dioxiner och PCBer. När det gäller dioxin från t.ex. fisk är underlaget för att kvantifiera risken för hälsoeffekter på människa vid relevanta exponeringsnivåer förhållandevis svagt och incidensdata saknas därför. Det går därför inte att göra en kvantitativ bedömning utifrån den aktuella exponeringssituationen med avseende på POPar.

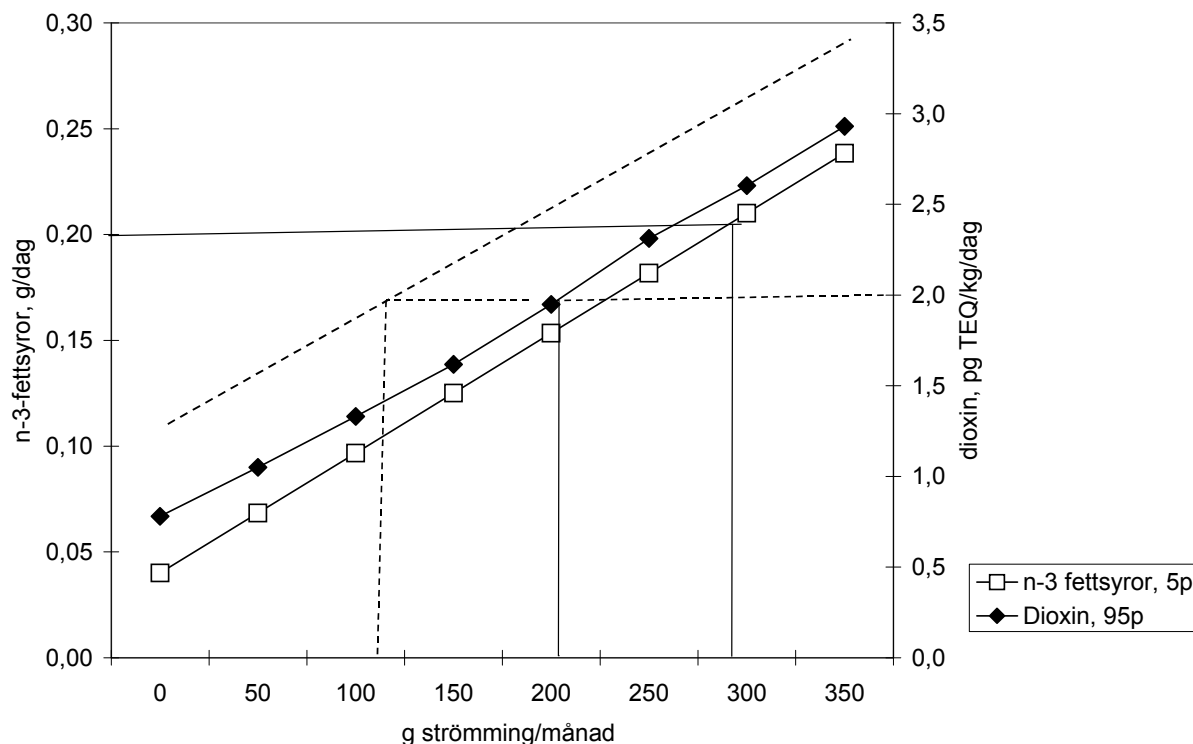
Modellberäkningar av intag av näringsämnen och miljöföroreningar med svenska data

n-3-fettsyror och dioxin/PCB

Ett sätt att indirekt bedöma om konsumtionen av fet östersjöfisk kan medföra övervägande nytta eller risker är att beräkna vilken konsumtionsnivå som innebär att majoriteten av populationen (95 procent) har ett intag under TDI för dioxin ($2 \mu\text{g}/\text{kg}$ kroppsvikt), samtidigt som intaget av n-3-fettsyror i ligger över en önskvärd nivå för majoriteten (95 procent). I exemplet används konsumtionsdata från Riksmaten för kvinnor i barnafödande ålder, 17-40 år. Som önskvärt intag av långkedjiga n-3-fettsyror används 0,2 g/dag, vilket föreslagits i bl.a. Eurodiet-projektet (Eurodiet core report, 2000).

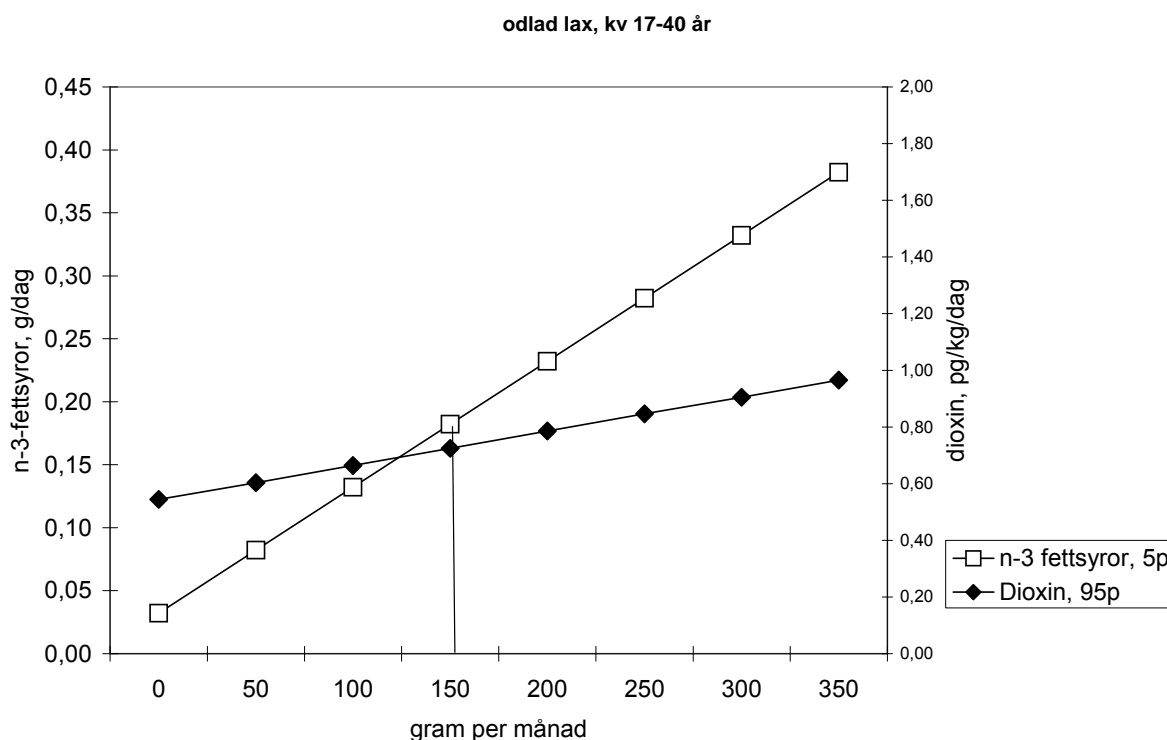
Beräkningarna utgår från det aktuella basintaget av n-3-fettsyror och dioxiner från annan fisk än strömming och östersjöfax. Därefter har intaget av n-3-fettsyror och dioxin-TEQ för varje individ beräknats vid ökande konsumtion av strömming eller odlad lax i intervallet 50-350 g/månad. I scenariot med strömming har intaget av dioxin-TEQ från övriga animalier adderats.

Figur 4a visar att risken för att TDI överskrids av 5 procent av kvinnorna (95:e percentilen för intaget) uppnås vid lägre konsumtion av strömming än den konsumtion som krävs för att intaget av n-3-fettsyror bland majoriteten ($\geq 95 \%$) av kvinnorna ska bli minst 0,2 g/dag (5:e percentilen). I detta exempel är innehållet av dioxin begränsande för konsumtionen. Om däremot odlad lax väljs istället för strömming kommer huvuddelen av kvinnorna att uppnå intaget av n-3-fettsyror vid en lägre konsumtionsnivå samtidigt som risken för att TDI överskrids bland någon av kvinnorna är liten (Figur 4b). Detta beror på att det aktuella värdet för n-3-fettsyror i odlad lax är högre än i strömming, samtidigt som det viktade medelvärdet för dioxin i odlad lax är ungefär en femtedel av halten i strömming (tabell 4).



Figur 4a. Samband mellan konsumtion av strömming per månad bland kvinnor (17-40 år) och intag av dioxin respektive n-3-fettsyror. De vertikala strecken anger vid vilken strömmingskonsumtion som minst 5 procent av kvinnorna uppnår TDI för dioxin (2 pg/kg och dag), dvs. 95:e percentilen, respektive 95 procent av kvinnorna uppnår ett intag av 0,2 g/d av n-3-fettsyror, dvs. 5:e percentilen. Den streckade kurvan visar 95 percentilen för dioxin från fisk och övriga animalier. Haltdata för dioxin och n-3-fettsyror, se tabell 4.

I dessa exempel ingår intaget av dioxin och n-3-fettsyror enbart från fisk. Bidraget av dioxin-TEQ från övriga animalier (mjölk, ost, kött, ägg) ger i genomsnitt 0,5 pg/kg kroppsvikt. Detta innebär att utrymmet för att konsumera strömming är mindre än de 200-250 g/månad som figuren utvisar (heldragen linje), och att en konsumtion av i storleksordningen 1 portion per månad (100-150 g/månad; streckad linje) medför en liten risk för att TDI överskrids hos majoriteten av kvinnorna. Samma resultat fås om man använder östersjölox i beräkningarna, eftersom halten dioxin-TEQ är jämförbar med den i strömming. I exemplet med odlad lax ger en konsumtion på omkring 1 portion per månad ett totalt intag av långkedjiga n-3-fettsyror på cirka 0,2 g/dag hos majoriteten av kvinnorna (Figur 4b). I dessa beräkningar har endast konsumtionen av fet östersjöfisk varierats, medan konsumtionen av övrig fisk varit oförändrad, dvs. som i Riksmaten. Om kvinnorna däremot skulle öka sin totala konsumtion av fisk i enlighet med de allmänna kostråden kan andelen som överskrider TDI bli kring 35 procent vid följande scenario: total konsumtion av fisk 3 gånger per vecka, varav fet östersjöfisk 1 gång per månad (dvs. motsvarande nuvarande kostråd) och annan fet fisk (t.ex. odlad lax) 3 gånger per månad (Ankarberg et al. 2007).



Figur 4b. Relation mellan konsumtion av odlad lax per månad bland kvinnor (17-40 år) och intag av dioxin respektive n-3-fettsyror. Det vertikala strecket det intag 95 procent av kvinnorna uppnår ett intag av 0,2 g/d av n-3-fettsyror, dvs. 5 percentilen. Haltdata för dioxin och n-3-fettsyror, se tabell 4.

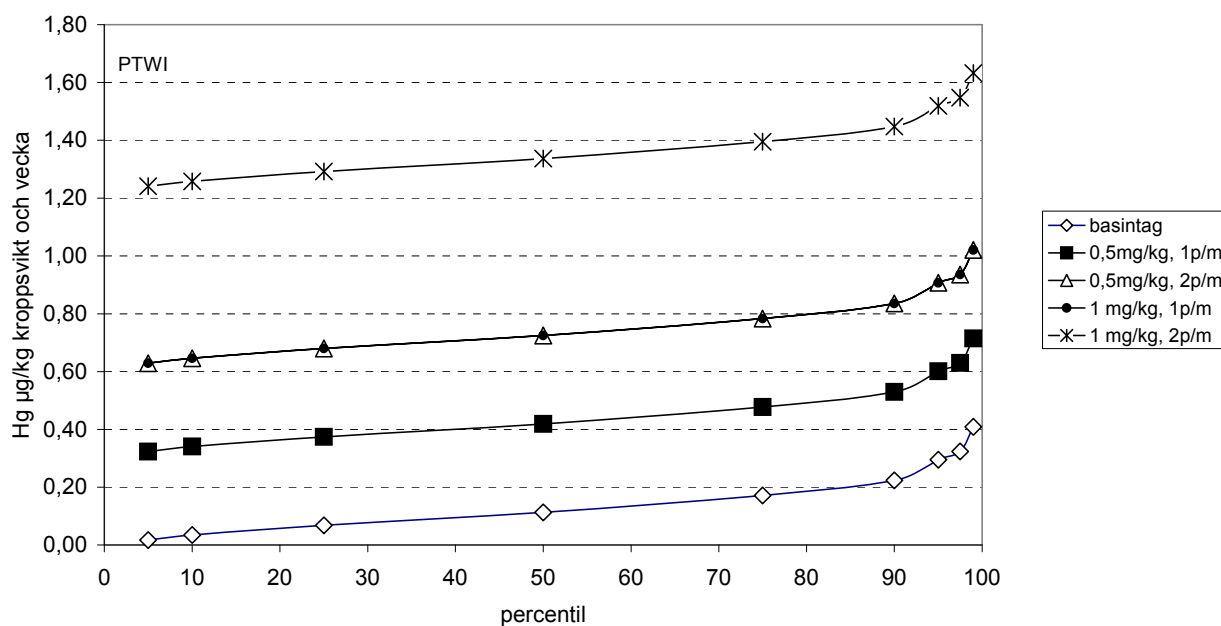
Vitamin D och MeHg

Data från Riksmaten användes även för att beräkna intaget av kvicksilver vid olika intag av insjöfisk. Som bakgrundsintag användes kvicksilverintaget från övrig fisk. Bidraget av kvicksilver från insjöfisk beräknades därefter vid ökande intag av insjöfisk från 50 g/mån till 350 g/mån. Två olika Hg-halter i fisk användes, 0,5 mg/kg, som är gränsvärdet för de flesta fiskar, och 1,0 mg/kg, som är gränsvärdet för gädda. En portionsstorlek på 150 gram har använts.

Intaget av kvicksilver bland kvinnor i barnafödande ålder (här satt som 17-40 år) och för kvinnor äldre än 40 år redovisas i tabell 7. Fördelningen av intaget hos de yngre kvinnorna vid konsumtion av insjöfisk med olika Hg-halt visas i figur 5. Av tabellen och figuren framgår att ingen i den yngre gruppen uppnår det tolerabla intaget på 1,6 µg/kg kroppsvikt per vecka om fiskkonsumtionen ökas till 2 gånger per månad och MeHg-halten i den fisk som läggs till ligger under 0,5 mg/kg. Vid en halt i fisk på 1 mg/kg ligger 99:e percentilen på det tolerabla veckointaget vid en konsumtion på 2 gånger per månad. Det senare innebär att en ökning av konsumtionen av fisk med kvicksilverhalten 0,5 mg/kg högst 1 gång per vecka skulle medföra liten risk för överskridande av det tolerabla veckointaget på

1,6 µg/kg kroppsvikt och vecka. Satt i relation till den amerikanska referensdosen, 0,7 µg/kg kroppsvikt per vecka, kan fiskkonsumtionen öka från nivån i Riksmaten med cirka 1 portion per månad av fisk med halten 0,5 mg/kg, utan att referensdosen överskrids. Vid en ökning av fiskkonsumtionen med 1 portion per månad av fisk med halten 1 mg/kg överskrids referensdosen av 50 procent av kvinnorna i barnafödande ålder.

Beräkningarna visar således att det finns utrymme att öka fiskkonsumtionen på befolkningsnivå, utan att det tolerabla intaget för MeHg överskrids. Noteras bör dock att beräkningarna i figur 5 utgår från att alla, även de som redan äter mycket fisk, ökar sin fiskkonsumtion med lika mycket. Ett scenario där de som äter lite fisk ökar sin fiskkonsumtion, medan de som redan äter mycket fisk inte förändrar sin kosthållning, skulle givetvis ge ett annat resultat.



Figur 5. Intag av kvicksilver i relation till konsumtionen av fisk med olika MeHg-halter bland kvinnor 18-40 år från Riksmaten (Becker & Pearson 2002). I basintaget ingår den fiskkonsumtion som kvinnorna i undersökningen har rapporterat, förutom konsumtionen av gädda, abborre, gös och lake.

Tabell 7. Intag av Hg ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{vecka}$) från fisk vid olika konsumtion av insjöfisk.

	Basintag	1 port/mån	2 port/mån	2 port/mån
		0,5 mg/kg	0,5 mg/kg	1 mg/kg
Kvinnor < 40 år				
Mv	0,13	0,43	0,74	1,35
SD	0,09	0,09	0,09	0,09
50p	0,11	0,42	0,73	1,34
90p	0,22	0,53	0,84	1,45
95p	0,29	0,60	0,91	1,52
97,5p	0,32	0,63	0,94	1,55
99p	0,41	0,72	1,02	1,63
Max	0,62	0,93	1,23	1,85
Kvinnor > 40 år				
Mv	0,10	0,36	0,62	1,14
SD	0,09	0,09	0,09	0,09
50p	0,08	0,34	0,60	1,13
90p	0,19	0,45	0,71	1,23
95p	0,26	0,52	0,78	1,30
97,5p	0,34	0,60	0,86	1,38
99p	0,39	0,65	0,91	1,44
Max	1,12	1,38	1,64	2,16

Tabell 8. Intag av vitamin D vid olika konsumtion av insjöfisk.

	Basintag*	1 port/mån	2 port/mån
Kvinnor < 40 år			
Mv	4,4	5,4	6,3
SD	1,7	1,7	1,7
50p	4,2	5,2	6,1
90p	6,6	7,6	8,5
95p	7,4	8,4	9,3
97,5p	8,3	9,2	10,1
99p	9,3	10,3	11,2
Max	10,9	11,8	12,7
Kvinnor > 40 år			
Mv	5,3	6,3	7,2
SD	2,1	2,1	2,1
50p	5,1	6,0	6,9
90p	8,1	9,0	9,9
95p	9,3	10,2	11,2
97,5p	10,3	11,2	12,1
99p	11,4	12,3	13,3
Max	12,4	13,3	14,3

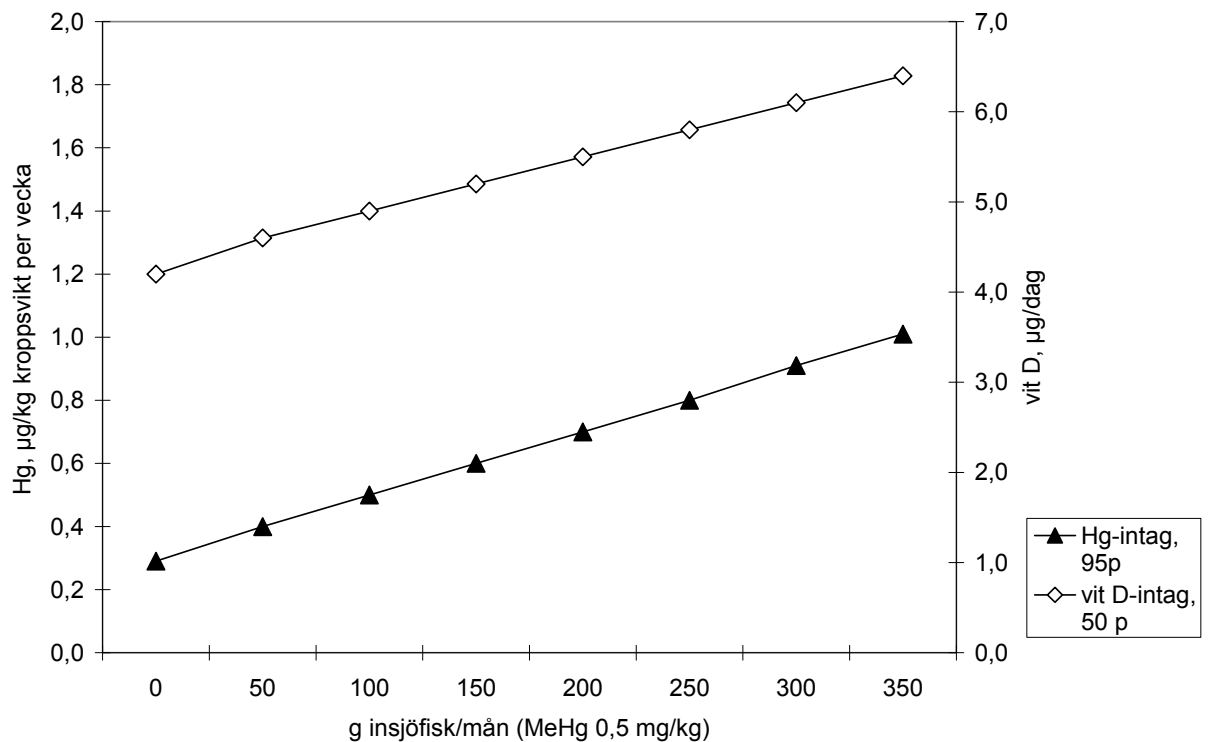
* intag från övriga livsmedel

Som ”nyttofaktor” användes vitamin D. Det rekommenderade dagliga intaget är 7,5 $\mu\text{g}/\text{dag}$ (SNR 2005). Innehållet av vitamin D är högt i de aktuella

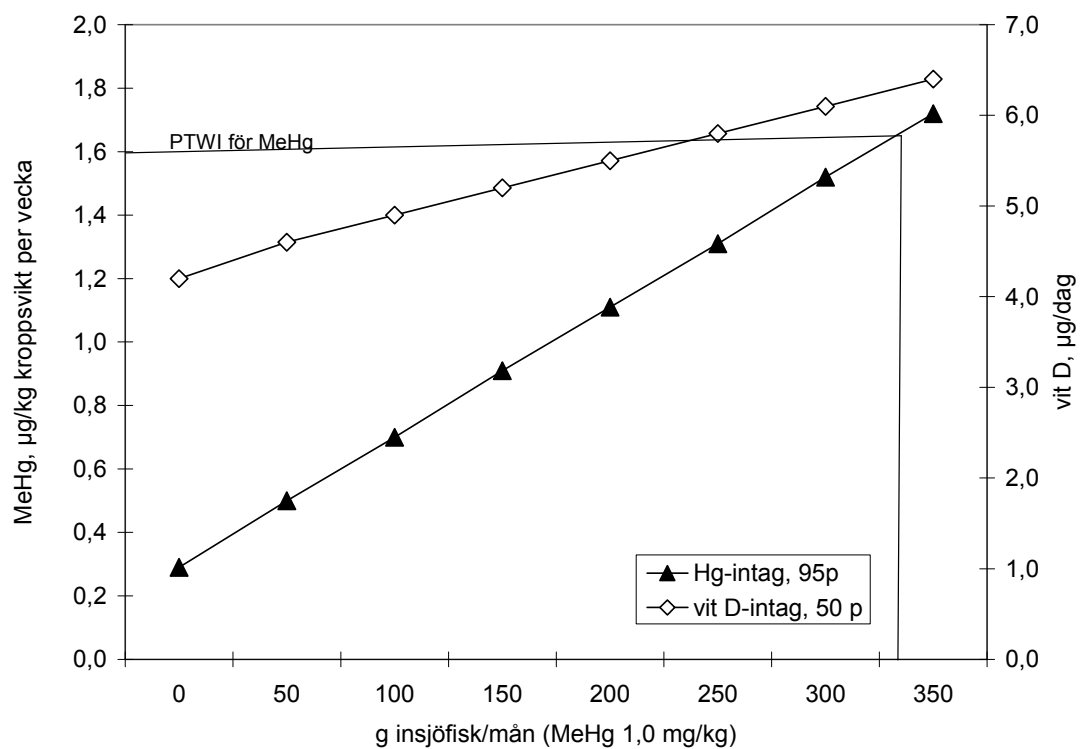
insjöfiskarna, speciellt i abborre och gös (tabell 4). Ett viktat medelvärde på 18,6 µg/100g användes vid beräkningarna, som gjordes på samma sätt som för kvicksilver. Intaget av vitamin D ökade från i genomsnitt 4,4 µg/d till 6,3 µg/d hos de yngre kvinnorna och från i genomsnitt 5,3 µg/d till 7,2 µg/d hos de äldre, vid en konsumtion av 2 portioner i månaden, se tabell 8.

Figur 6 illustrerar hur 95:e percentilen för intaget av MeHg och medianintaget av vitamin D ändras i relation till konsumtion av insjöfisk med olika Hg-halter. Vid en konsumtion av fisk med i genomsnitt 0,5 mg Hg/kg 2-3 gånger per månad utöver konsumtionen av annan fisk är risken liten för att PTWI överskrids. Om halten är i genomsnitt 1 mg/kg riskerar omkring 5 procent av kvinnorna att ha ett intag som överskrider PTWI vid konsumtion på omkring 2 gånger per månad om fiskkonsumtionen i övrigt är oförändrad. Vid en konsumtion av insjöfisk omkring 2 gånger per månad ökar det beräknade medianintaget av vitamin D från 4,2 till 6,1 µg/d bland de yngre kvinnorna och från 5,1 till 6,9 µg/d bland de äldre kvinnorna. Detta ska jämföras med det rekommenderade intaget på 7,5 µg/d enligt SNR 2005. En ökning av fiskkonsumtionen hos de konsumenter som inte äter någon eller mycket lite fisk skulle avsevärt förbättra vitamin D-intaget.

Modellberäkningarna exemplifierar att ökad konsumtion av vissa fiskslag kan vara förknippade med både hälsomässiga risker och fördelar. Risken för höga intag av miljöföroreningar är beroende på halten av dessa föroreningar och under en viss nivå överväger nyttan av att äta fisk, t.ex. som källa för n-3-fettsyror och vitamin D.



Figur 6a. 95:e percentilen för intaget av kvicksilver och medianintaget (50:e percentilen) av vitamin D i relation till konsumtion av insjöfisk med en Hg-halt på 0,5 mg/kg.



Figur 6b. 95:e percentilen för intaget av kvicksilver och medianintaget (50:e percentilen) av vitamin D i relation till konsumtion av insjöfisk med en Hg-halt på 1,0 mg/kg.

Intag av miljöföroreningar baserat på SNÖ

Intaget av dioxin/PCBer och MeHg har även beräknats med utgångspunkt från livsmedelslistor enligt SNÖ-modellen (Svenska näringsrekommendationer översatta till livsmedel (Enghardt Barbieri och Lindvall 2003). Beräkningarna avser en kvinnlig referensperson, och redovisas i tabell 10 och 11.

För dioxin/PCB används haltdata som redovisas i de reviderade intagsberäkningarna enligt Ankarberg och Petersson Grawé (2005). Referenspersonens basintag av dioxin-TEQ uppgår till 35 pg/d och omfattar bidraget från mjölk, ost, kött, ägg och matfett. Bidraget från olika kombinationer av fiskkonsumtion har adderats. Beräkningarna visar att konsumtion av fisk enligt de näringsbaserade kostråden ger liten risk för att TDI överskrids. Beräkningarna visar vidare att konsumtionen av fet östersjöfisk 1 gång per månad i kombination med varierad konsumtion av mager och fet fisk 2 gånger per vecka ger ett dioxinintag som tangerar TDI. Då ungefär hälften av mediankonsumentens dioxinintag kommer från andra livsmedelsgrupper än fisk spelar också valet av dessa övriga livsmedel en inte oväsentlig roll för det totala intaget, och detta kan leda till avvikelser från beräkningarna i tabell 9.

Tabell 9. Intaget av dioxin (total-TEQ) hos en referensperson (kvinna) som äter fisk 2-3 gånger per vecka, med olika kombinationer av fiskslag, och med ett fast basintag av dioxiner från andra animalier enligt SNÖ.

Typ av fiskmåltid	Antal fiskmåltider per vecka	Dioxinintag, pg total-TEQ per vecka	% av TDI (60 kg kroppsvikt)
Mager havsfisk 2 ggr/vecka + fet fisk 1 gång/v	3	625	74
Mager havsfisk 1 gång/v + 2 ggr/v fet fisk	3	828	98
Mager havsfisk 1 gång/v + mager insjöfisk 1 gång/v + fet fisk 1 gång/v	3	728	86
Mager insjöfisk 1 gång/v + fet fisk 2 gång/v	3	931	111
Mager havsfisk 1 gång/vecka + fet fisk 1 gång/v + fet östersjöfisk 1 gång/mån	< 3	891	106
Mager havsfisk 2 ggr/vecka + fet östersjöfisk 1 gång/mån	< 3	688	81

Mager havsfisk: t.ex., torsk, sej, fiskpinnar

Fet fisk: t.ex. odlad lax, regnbåge, röding (ej Vätternröding), öring, sik, makrill

Mager insjöfisk: t.ex. abborre, gös, gädda

Fet östersjöfisk: strömming/sill från Östersjön, östersjölax

I tabell 10 redovisas hur MeHg-intaget kan variera baserat på Livsmedelsverkets kostråd att äta fisk 2-3 gånger per vecka, varav 1 måltid bestående av fet fisk. Det enligt kostvaneundersökningarna vanligaste valet av magra respektive feta fisksorter ger ett MeHg-intag motsvarande 20 procent av PTWI för en vuxen person, egentligen kvinnor i barnafödande ålder, och 40 procent av PTWI för barn med kroppsvikten 30 kg.

Om en portion varje vecka byts ut mot en fiskart med högre Hg-halt, 0,5 mg/kg, ökar MeHg-intaget till 78 procent av PTWI, medan barn överskrider PTWI. Om istället Hg-halten i en av portionerna är 1,0 mg/kg, dvs på gränsvärdesnivå, leder det till ett överskridande av PTWI även för vuxna.

Om man istället beräknar MeHg-intaget över en månad, 3-4 portioner fet fisk, 6-7 portioner mager havsfisk med låga Hg-halter och 1 fiskmåltid med Hg-halten 1,0 mg/kg, motsvarar MeHg-intaget cirka hälften av PTWI för vuxna och cirka 100 procent av PTWI för barn.

Tabell 10. MeHg-intaget vid konsumtion av fisk 2-3 gånger per vecka, med varierande kombination av fiskslag och Hg-halt. Intaget av MeHg via andra livsmedel än fisk antas vara försumbart.

Typ av fiskmåltid per vecka	Antal fiskmåltider per vecka	MeHg intag, µg/vecka	% av PTWI (60 kg kroppsvikt)	% av PTWI (30 kg kroppsvikt)
Mager havsfisk 2 ggr/vecka + 1 portion fet fisk*	3	19	20	40
Mager havsfisk 1 ggr/vecka + 1 portion fet fisk* + 1 portion mager fisk**	3	75	78	156
Mager havsfisk 1 ggr/vecka + 1 portion fet fisk* + 1 portion mager fisk***	3	138	143	286
Mager fisk** 2 ggr/vecka + 1 portion fet fisk*	3	131	137	274
Mager havsfisk 2 ggr/vecka + 1 portion fet fisk****	3	63	65	130
Mager fisk** 1 ggr/vecka + 1 portion fet fisk*	2	69	72	144

Mager havsfisk: t ex torsk, kolja, sej (Hg-halt 0,05 mg/kg)

* t.ex. odlad lax, regnbåge, röding, öring, sik, makrill (Hg-halt 0,05 mg/kg)

** t.ex. abborre, gös, gädda, tonfisk färsk el fryst, hälleflundra (Hg-halt 0,5 mg/kg)

***t ex abborre, gös, gädda, tonfisk färsk el fryst, hälleflundra (Hg-halt 1,0 mg/kg)

****Fet insjöfisk: lax, öring, röding från Vätern/Vättern (Hg-halt 0,4 mg/kg)

Slutsatser

Modellberäkningarna exemplifierar att ökad konsumtion av fisk ger hälsomässiga fördelar i form av förbättrat näringsintag. Risken för höga intag av miljöföroreningar är beroende av fiskslag och på halten av miljöföroreningar. Även för vissa kontaminerade fiskslag överväger nyttan av att äta fisk, t.ex. som källa för n-3-fettsyror och vitamin D, upp till en viss konsumtionsnivå.

Övergripande slutsatser

- En ökning av fiskkonsumtionen i enlighet med kostråden (2-3 gånger per vecka) skulle sannolikt ge en minskad sjuklighet i hjärt- och kärlsjukdom i befolkningen, framför allt hos dem som äter lite eller ingen fisk samt hos personer med förhöjd risk för hjärt- och kärlsjukdom. En betydande andel av befolkningen i åldrarna 50 år och över har åtminstone en riskfaktor för förhöjd risk för hjärt- och kärlsjukdom.
- Även ökad fiskkonsumtion bland kvinnor i barnafödande ålder, som äter lite eller ingen fisk, skulle sannolikt vara positiv. n-3-fettsyror behövs för normal utveckling av barnet under fosterperioden och tidig ålder. Vid fiskkonsumtion 2-3 gånger i veckan, varav 1 portion bestående av fet fisk, fås ett tillfredsställande intag av långkedjiga n-3-fettsyror hos majoriteten av befolkningen.
- Intaget av vitamin D är för en stor del av befolkningen för lågt i förhållande till näringsrekommendationerna. Ökad konsumtion av fisk hos dem som äter lite eller ingen fisk skulle avsevärt förbättra intaget av vitamin D. Ökat intag av vitamin D bidrar till att förbättra vitamin D-status och därmed minska risken för benskörhet och frakturer.
- Regelbunden konsumtion av vissa fiskslag (bl.a. fet östersjöfisk och insjöfisk) med förhöjda miljögiftshalter kan leda till att s.k. tolerabla intagsnivåer med avseende på dioxiner/dioxinlika PCBer och metylkvicksilver överskrids. Detta berör i första hand barn och kvinnor i barnafödande ålder när det gäller dioxiner/dioxinlika PCBer, samt gravida och ammande kvinnor och barn när det gäller metylkvicksilver. Konsumtionen av dessa fiskslag är dock liten hos de allra flesta.
- Uppskattningsvis 5 procent av kvinnor i åldern 17-40 år har ett dioxinintag som överskrider TDI på 2 pg/kg kroppsvikt/dag, men många av dessa åt fet östersjöfisk oftare än verkets nuvarande råd på högst 1 gång per månad. För en kvinna som äter fisk i enlighet med de allmänna råden (mager havsfisk/insjöfisk 2 gånger per vecka och fet fisk, t.ex. odlad lax, 1 gång per vecka) och i övrigt äter enligt näringsrekommendationerna överskrids inte TDI. Däremot kan andelen som överskrider TDI bli kring 35 procent vid följande scenario: total konsumtion av fisk 3 gånger per vecka, varav fet östersjöfisk 1 gång per månad (dvs. motsvarande nuvarande kostråd) och annan fet fisk (t.ex. odlad lax) 3 gånger per månad. Det är därför inte rekommendabelt att generellt föreslå en ökning av konsumtionen av fet östersjöfisk, då utrymmet för en ökad konsumtion för vissa grupper är högst begränsat. Men det finns ingen anledning att helt avråda från konsumtion av fet östersjöfisk.

- Det bör understrykas att PCB och dioxiner ansamlas i kroppen under lång tid, och att det är den totala kroppsbelastningen för dessa ämnen, och inte det aktuella intaget, som är avgörande från risksynpunkt. Överskridande av tolerabelt intag innebär således inte att hälsoeffekter uppkommer, men att säkerhetsmarginalen är mindre.
- Konsumtionen av insjöfisk är låg i befolkningen och intaget av metylkvicksilver överstiger inte JECFA:s provisoriska tolerabla veckointag (PTWI) på 1,6 µg/kg. Begränsad konsumtion av fisk med upp till 1 mg/kg metylkvicksilver (högst en gång per månad) beräknas ge liten risk för att det tolerabla intaget överskrids. Regelbunden konsumtion av insjöfisk med högre halter kan dock leda till att det tolerabla intaget överskrids. Gravida kvinnor är den mest känsliga gruppen i befolkningen för metylkvicksilver på grund av den större känsligheten för effekter hos foster.
- Hos en stor del av befolkningen finns det utrymme att öka fiskkonsumtionen utan att man behöver befara överskridanden av tolerabla intagsnivåer av miljöföroreningar. Konsumtion av de vanligaste fiskarterna 2-3 gånger i veckan, med en blandning av magra och feta fiskarter, innebär liten risk för överskridanden av tolerabla intagsnivåer. Utförda modellberäkningar exemplifierar att ökad konsumtion av fisk ger hälsomässiga fördelar i form av förbättrat näringsintag. Utrymmet för fet östersjöfisk och fisk innehållande höga halter MeHg är däremot begränsat för vissa grupper.
- Exempel finns där man applicerat sammanvägda kvantitativa riskmått som QALYs (Quality Adjusted Life Years) på fiskkonsumtion och där man samtidigt har beaktat hälsoeffekter av n-3-fettsyror och metylkvicksilver. Nettoutfallet i form av positiva eller negativa hälsoeffekter är beroende av om man studerar hela befolkningen eller om man studerar olika grupper var för sig.
- Exempel finns där man har applicerat DALYs (Disability Adjusted Life Years) på nutritionella, mikrobiologiska och toxikologiska livsmedelsrelaterade aspekter för att beräkna konsekvenser för folkhälsan i nuläget och vid önskvärda förändringar i kostmönster, bl.a. ökad fiskkonsumtion. Resultaten pekar på att en ökning av fiskkonsumtionen skulle ge hälsovinster uttryckt i DALY.
- Det vetenskapliga underlaget möjliggör för närvarande inte sammanvägda kvantitativa risk- och nyttovärderingar för alla de hälsoeffekter som är förknippade med fiskkonsumtion. Det är dock från konsumentperspektiv en fördel att experter från olika discipliner gemensamt tar fram en helhetsbild som belyser både risk- och nyttoaspekter. Området är under utveckling och Livsmedelsverket bör aktivt följa denna.

Rekommendationer för fortsatt arbete

Det råder för närvarande stort intresse inom Europa för risk- och nyttovärderingar av komponenter i livsmedel och flera länder har studerat just risken och nyttan av att äta fisk, bl.a. Storbritannien, Danmark och Norge. Även den europeiska myndigheten för livsmedelssäkerhet (EFSA) har i sitt utlåtande om fisk diskuterat frågan (EFSA 2005) och omfattande analyser har nyligen genomförts i USA (Cohen et al 2005a; Mozaffarian & Rimm 2006). Även om man har kommit en bit på vägen kvarstår en rad problem vad gäller metoder och dataunderlag. I de flesta fall har man redovisat en kvalitativ risk- och nyttovärdering.

Av tradition har risk och nytta i samband med konsumtion av ett livsmedel hanterats i separata processer vid såväl Livsmedelsverket som vid motsvarande myndigheter i andra länder. Den modell för riskvärdering som Livsmedelsverket tillämpar är primärt avsedd för risker förknippade med olika oönskade substanser i livsmedel. Den kan även direkt tillämpas på risker förknippade med höga intag av mikronäringsämnen. Däremot har den inte tillämpats för att bedöma positiva hälsoeffekter av livsmedelskonsumtion.

Detta pilotprojekt har visat fördelen med att nutritionister och toxikologer möts i en gemensam process för att så långt möjligt ge en helhetsbild av konsekvenserna avseende risk och nytta på befolkningsnivå, så att valet av riskhanteringsåtgärder blir optimalt ur folkhälsosynpunkt. Det mest sannolika scenariot vid eventuella kommande risk- och nyttovärderingar är att möjligheten att kvantifiera både risken och nyttan oftast är begränsad p.g.a. brist på kvantitativa data vad gäller exponering och effekt. Även om det finns svårigheter i att göra kvantitativa risk- och nyttovärderingar finns ändå stora fördelar med att så långt det är möjligt göra en sammanvägd bedömning av både risk och nytta för att ge konsumenten en helhetsbild. Den bedömningen kommer då att vara semi-kvantitativ eller kvalitativ, vilket sannolikt är att föredra framför en ensidig risk- eller nyttovärdering.

Erfarenheter av att tillämpa DALY eller QALY på livsmedelsrelaterade risker pekar på att metoden kan ge kompletterande underlag för överväganden som rör prioriteringar av arbetsområden. Dessa beräkningar kräver tillgång till ett omfattande dataunderlag och för miljöföroreningar som kvicksilver och dioxin är data om hälsoeffekter, prevalens, incidens och dos-responsförhållanden hos människa bristfälliga. Livsmedelsverket anordnade i april 2005 ett seminarium om DALY-beräkningar. Vid seminariet redovisades olika tillämpningar av DALY-beräkningar med relevans för bl.a. livsmedelsområdet. Vid seminariet framkom att DALY har visat sig vara användbart för att kvantifiera hälsorisker och hälsofördelar relaterade till livsmedel och matvanor. Holländska DALY-beräkningar för nutritionella, mikrobiologiska och kemiska hälsoeffekter presenterades, men de omfattade inte några DALY-beräkningar för PCBer/dioxiner och MeHg. Man bedömde dock att bidraget från dessa var lågt.

Sannolikhetsbaserade (probabilistiska) intagsberäkningar kan ge kompletterande underlag för risk- och nyttovärderingar och man kan ta hänsyn till variabilitet och osäkerhet i data som ligger till grund för beräkningarna. Vid beskrivningar av akutexponering och risker är variabiliteten i halter och konsumtion generellt mycket viktig att ta hänsyn till. Vid beräkningar av kronisk exponering får medelvärdet av ingående data stort genomslag vid uppskattning av exponeringen. I sådana fall är det väl så viktigt att ta hänsyn till osäkerheten, förutom till variabiliteten, i ingående data (skattningar av livstidskonsumtion utifrån korta koststudier, halter m.m.), även om idealet naturligtvis är att ta hänsyn till båda. En annan fördel med sannolikhetsmodeller är möjligheten att genom en analys beskriva och skatta intaget under olika scenarier, t ex variationer i intaget över tid eller utifrån konsumtionsmönster.

Resurs- och kompetensbehov

Om Livsmedelsverket ska utveckla riskbedömningsarbetet till att samtidigt omfatta nyttoaspekter krävs att nuvarande metoder kompletteras med sådana som kan värdera och gradera både risker och nytta. Området är fortfarande under utveckling internationellt och det finns idag inte någon vedertagen metodik att tillämpa. Nya metoder för riskbedömningar grundar sig alltmer på den s.k. benchmark-metoden (metod som innebär att man utnyttjar alla data i underlaget för att modellera dos-respons inklusive variationen i känslighet för att fastställa en lägsta exponeringsnivå med en definierad responsnivå som antas representera bakgrunds-nivån). Kompetens för att förstå och kunna använda sig av dessa metoder behövs vid Livsmedelsverket. Metoder för intagsberäkningar behöver utvecklas och kompletteras med exempelvis sannolikhetsbaserade (probabilistiska), både för akut och långsiktig exponering, för att ge bättre skattning av osäkerhet och variation i exponeringen. Erfarenheter av att arbeta med probabilistiska modeller finns på mikrobiologiska och toxikologiska enheten och dessa bör kunna utnyttjas för exponeringsanalyser inom andra områden på Livsmedelsverket. Den grundkompetens som behövs är i huvudsak ett "matematiskt, statistiskt" tänkande och mycket av arbetet ligger i analys och beskrivning av data, lika mycket som själva utvecklingen och tillämpningen av sannolikhetsmodellerna. Det är viktigt att kompetensen byggs in i basorganisationen.

En slutsats från DALY-seminariet är att det krävs utökad kompetens inom epidemiologi och tillgång till beräkningsmodeller för att arbeta med DALY-beräkningar inom Livsmedelsverkets verksamhetsområde. Projektgruppens bedömning är att det inte är någon huvuduppgift för Livsmedelsverket att göra egna DALY-beräkningar. På samma grund bedömer vi att Livsmedelsverket med nuvarande resurser inte själva kan utveckla metoder för kvantitativa risk- och nyttovärderingar. Utvecklingsarbete pågår inom EU och Livsmedelsverket kan aktivt följa denna utveckling och också delta i projekt kring dessa frågor. Resurser bör istället satsas på att förbättra underlaget avseende bl.a. halter av miljöföroreningar och näringsämnen, konsumtionsdata, exponeringsberäkningar,

hälsoeffekter och dos-responsförhållanden hos människa. Detta underlag kan med fördel användas för t.ex. DALY-beräkningar eller andra typer av risk- och nyttovärderingar, i samarbete med externa experter.

Bilaga 1: Hälsoeffekter av konsumtion av fisk

Inledning	2
Omsättning i kroppen.....	3
n-3-fettsyror	3
Dioxiner/PCB.....	6
MeHg	7
Effekter på reproduktion och graviditet.....	8
n-3-fettsyror	8
Dioxiner/PCB.....	10
MeHg	11
Effekter på kognitiv utveckling och mental hälsa	12
n-3-fettsyror	12
Dioxiner/PCBer.....	17
MeHg	19
Effekter på immunförsvaret och inflammatoriska processer	22
n-3-fettsyror	22
Dioxiner/PCBer.....	24
MeHg	25
Hjärt- och kärlsjukdomar, ateroskleros.....	27
n-3-fettsyror	27
Dioxiner/PCBer.....	29
MeHg	30
Cancer	33
n-3-fettsyror	33
Dioxiner/PCBer.....	33
MeHg	34
Akuttoxiska effekter.....	36
Dioxiner/PCBer.....	36
MeHg	36
Komplexa blandningar av miljöföroreningar och deras sammanlagda effekt.....	37

Inledning

I denna del beskrivs hälsoeffekter av fiskkonsumtion med fokus på främst n-3-fettsyror, dioxiner/PCBer och MeHg, samt en kort beskrivning av omsättningen av dessa ämnen. Underlaget baseras på rapporter och artiklar i den vetenskapliga litteraturen publicerade fram till januari/februari 2007.

De positiva hälsoeffekter av fisk som förts fram har framför allt kopplats till innehållet av långa n-3-fettsyror. Flera av de långkedjiga fettsyrorerna i både n-6- och n-3-serien kan bilda eikosanoider som påverkar blodkoagulation, kärlfunktion och olika inflammatoriska processer (Mori och Beilin 2004). Vidare är de långkedjiga n-3-fettsyrorerna, speciellt DHA, viktiga för fosterutveckling och för normal syn- och hjärnfunktion. Fisk är också en viktig källa för vitaminer och mineralämnen, t.ex. vitamin D, jod och selen.

Negativa effekter av fiskkonsumtion kan förknippas med förekomsten av skadliga miljöföroreningar som MeHg och organiska långlivade ämnen som dioxiner och PCBer, vilka alla i höga halter kan ge upphov till skadliga effekter på hälsan. Dioxiner och PCBer kan i första hand påverka utvecklingen av vissa organ i kroppen, t.ex. könsorgan, centrala nervsystemet och immunologiska funktioner. IARC har klassat 2,3,7,8-tetraklordibenso-p-dioxin (TCDD) som en humancarcinogen substans (grupp 1) (IARC, 1997). Andra klorerade dibenso-p-dioxiner och dibensofuraner är dock inte klassificerade med avseende på carcinogenitet för människa på grund av brist på data (grupp 3). MeHg kan skada såväl det perifera som det centrala nervsystemet. När det centrala nervsystemet utvecklas under fosterstadiet är känsligheten som störst. Effekter hos barn exponerade för höga halter MeHg under fosterstadiet har observerats i vissa epidemiologiska undersökningar (WHO, 2003).

Omsättning i kroppen

n-3-fettsyror

Linolsyra (18:2, n-6) och α -linolensyra (18:3, n-3) är essentiella för människan och behöver därför tillföras med kosten. I kroppen kan flera långkedjiga fettsyror bildas genom kedjeförlängning och desaturering i cellernas enzymssystem. Från linolsyra bildas bl.a. arakidonsyra (AA), medan eikosapentaensyra (EPA), dokosapentaensyra (DPA) och dokosaheksaensyra (DHA) bildas från α -linolensyra. De långkedjiga n-3- och n-6-fettsyrorna har essentiell aktivitet, men är normalt inte essentiella i sig om tillförseln av linolsyra och α -linolensyra via kosten är tillräcklig.

Linolsyra och α -linolensyra konkurrerar om samma enzymssystem för omvandlingen till högre fettsyror. Eftersom n-3-fettsyror lättare binds till dessa enzymssystem kan högt intag av t.ex. EPA och DHA medföra en hämning av bildningen av AA från linolsyra i kroppen. På samma sätt kan högt intag av linolsyra i förhållande till n-3-fettsyror t.ex. leda till en minskad bildning av långkedjiga n-3-fettsyror.

Vissa långkedjiga fleromättade fettsyror, bl.a. EPA och AA, är modersubstanser till eikosanoider, en heterogen grupp hormonliknande, biologiskt mycket aktiva, substanser som deltar i regleringen av bl.a. blodtryck, lipolys, magsaftsekretion, trombocyttaggregation och inflammatoriska processer. Som regel är eikosanoider bildade från AA mer aktiva än dem som bildas från EPA och har associerats med inflammatoriska processer, stimulering av trombcyttaggregation och ökad kärlaktivitet. Ökad bildning av eikosanoider från AA på bekostnad av eikosanoider från n-3-fettsyror har förts fram som en möjlig mekanism i utvecklingen av blodpropp och inflammatoriska tillstånd.

Kvoten mellan n-6- och n-3-fettsyror i kosten har förts fram som en faktor som kan påverka inflammationsbenägenhet och riskfaktorer för olika sjukdomar som diabetes och hjärt- och kärlsjukdomar. En hög kvot, i storleksordningen 10:1 eller över, skulle vara förenad med ökad risk, medan kvoter på omkring 5:1 eller lägre skulle vara förenat med minskad risk. Betydelsen av förhållandet mellan n-6- och n-3-fettsyror för sjukdomsrisk är dock kontroversiell (FNB, 2005). Dels är det inte alltid klart vilka fettsyror som ska räknas in i kvoten och dels är det oklart i vilken utsträckning det absoluta intaget av de olika fettsyrorna påverkar omsättning och inlagring i vävnaderna. Djurstudier visar att kvoten mellan linol- och α -linolensyra i dieten påverkar omvandlingen till långa fettsyror även om det absoluta intaget varierar. Kontrollerade försök på människa har inte kunnat påvisa en lika tydlig effekt, och en del pekar på att det absoluta intaget är av större betydelse än kvoten. Tolkningen av sådana studier försvåras dock av att försökspersonernas intag av fettsyrorna före studien avspeglas i kroppens fettreserver och cellmembran och därmed påverkar resultaten.

Flera interventionsstudier har undersökt betydelsen av förhållandet mellan n-6- och n-3-fettsyror i kosten för blodfettnivåer, insulinresistens, kärlreaktivitet, blodkogulation och

andra riskfaktorer för hjärt- och kärlsjukdomar och diabetes (Sanders et al. 2006; Griffin et al. 2006; Minihane et al. 2005). I studierna, som pågått mellan 3 veckor till 6 månader, varierade n-6:n-3-kvoten mellan 3:1 och 16:1. n-3-fettsyrorna utgjordes av antingen α -linolensyra, blandningar av α -linolensyra och EPA+DHA, EPA och DHA enbart eller EPA+DHA, medan n-6-fettsyrorna utgjordes av linolsyra. Intaget av linolsyra och andra n-6-fettsyror var mellan 3 E% och 10 E%, medan intaget av n-3-fettsyror var mellan 0,6 E% och 1,6 E%, varav 0,2-0,7 E% som EPA+DHA. I allmänhet fann man marginella eller inga effekter på blodglukos, insulinresistens eller tendens till blodkoagulering (Sanders et al. 2006; Griffin et al. 2006; Minihane et al. 2005). Ett ökat intag av EPA och DHA från 0,2 E% till storleksordningen 0,6-0,7 E% ledde till sänkta fastenivåer av triglycerider i blodet och även till en lägre stigning av triglyceridnivåerna efter en måltid (Griffin et al. 2006). Intag av enbart α -linolensyra gav däremot inte denna effekt. Att stora intag av n-3-fettsyror (3-4 g EPA+DHA per dag) i form av fiskolja kan minska triglyceridnivåerna i blodet är väl känt (Harris et al. 1997).

Enligt de nordiska näringsrekommendationerna (NNR 2004) bör kvoten mellan n-6- och n-3-fettsyror ligga mellan 3 och 9, men det framhålls att det vetenskapliga underlaget för att fastställa en exakt kvot är förhållandevis svagt.

Resultat från kostundersökningar på barn och vuxna i Sverige visar att denna kvot i genomsnitt är omkring 4:1 eller 5:1 (Becker och Pearson 2002; Enghardt Barbieri et al. 2006). En del forskare hävdar att det finns data som tyder på att människan under evolutionen levde på en kost där kvoten var i storleksordningen 1:1. I amerikansk litteratur förekommer uppgifter om att kvoten i dagens västerländska kost är hög, och kvoter på 15:1-17:1 (Simopoulos 2002) och till och med upp till 25:1 har nämnts (Mickleborough och Rundell 2005). Det är dock oklart vad dessa uppgifter baseras på. Enligt nationella kostdata från t.ex. USA är kvoten i genomsnitt omkring 9:1 (FNB 2005). Data från kostundersökningar i Europa visar att kvoten som regel är mellan 3:1 och 8:1 (NNR 2004; Astorg et al. 2004; Sioen et al. 2006).

Vuxna

Vuxna kan alltså omvandla dietärt tillförd α -linolensyra till EPA, DPA och DHA. Omvandlingen sker primärt till EPA, medan bildningen av DPA och framför allt DHA är begränsad (Burdge och Calder 2005; Burdge 2006). De flesta studier pekar på att omvandlingen av α -linolensyra till DHA är mycket begränsad, mindre än 1%. Burdge och Wootton (2002) uppskattade att 6 procent av en engångsdos av α -linolensyra omvandlades till DHA 21 timmar efter tillförsel hos kvinnor, medan någon omvandling till DHA hos män inte kunde påvisas (Burdge et al., 2002).

Hos vegetarianer utgör α -linolensyra som regel den enda dietära källan till n-3-fettsyror och vävnadsnivåerna av DHA är lägre än hos personer som äter blandad kost. Studier bland manliga vegetarianer med lågt intag av α -linolensyra visade att ökat intag av α -linolensyra ledde till en ökning av den totala halten n-3-fettsyror i olika vävnadslipider, men att halten av DHA inte påverkades (Li et al. 1999). Halten av EPA i fosfolipiderna

i plasma hos kvinnliga vegetarianer var omkring en tredjedel och halten av DHA omkring hälften jämfört med åldersmatchade kvinnor som åt blandkost (Reddy et al. 1994). För övriga n-3-fettsyror och n-6-fettsyror sågs inga skillnader mellan grupperna. Intaget av α -linolensyra var i båda grupperna 0,5-0,6 procent av energiintaget (E%), medan EPA och DHA bidrog med 0,04 respektive 0,05 E % bland kvinnorna som åt blandkost.

I en studie av vuxna män och kvinnor, där huvuddelen av matfett på smörgås och i matlagning ersatts med rapsolja-baserade fetter (omkring 50 g rapsolja/dag, motsvarande 2 E% α -linolensyra) uppskattade man att halten av EPA i blodfetterna motsvarande omkring en fiskmåltid (50-100 g fet fisk) per vecka (Valsta et al. 1996). Däremot tydde resultaten inte på någon omvandling av α -linolensyra till DHA.

Baserat på beräkningar av den mängd DHA som ackumuleras under fostertiden rekommenderar en brittisk expertgrupp att intaget av DHA under graviditeten bör vara omkring 0,2 g DHA per dag och 0,16-0,17 g per dag under amningsperioden (SACN/COT 2004). Denna mängd skulle teoretiskt till en stor del kunna täckas via bildning i kroppen från α -linolensyra. Om man utgår från Burdges studier (Burdge och Wootton 2002), med en omvandling av α -linolensyra till DHA på 6 procent, skulle ett intag på 2,5 g/dag av α -linolensyra innebära en tillförsel på 0,15 g/d av DHA för kvinnor. Detta är i nivå med den brittiska expertgruppens rekommendationer för gravida och ammande kvinnor, men det är oklart om resultaten kan extrapoleras på detta sätt.

I en holländsk studie fick gravida kvinnor tillskott av antingen 2,8 g α -linolensyra och 9 g linolsyra eller 10,9 g linolsyra per dag från vecka 14 till förlossning (de Groot et al. 2004). Halten av EPA och DPA i blodet (fosfolipider) hos mödrar och nyfödda ökade, medan halten DHA sjönk i båda grupperna.

Analyser av navelsträngsblod från gravida vegetarianer av sydasiatisk härkomst visade att halten av DHA i fosfolipiderna var omkring två tredjedelar av halten bland åldersmatchade gravida kvinnor som åt blandkost (Reddy et al. 1994). Däremot var halten av DPA (22:5 n-6) högre. Halten av övriga n-6- och n-3-fettsyror skilde sig inte signifikant mellan grupperna. Studierna av vegetarianer visar klart att det sker en omvandling av α -linolensyra i kosten till långa n-3-fettsyror. Att man i andra experimentella studier inte kunnat påverka halten DHA i vävnadslipiderna kan bero på att halten i de strukturella fosfolipiderna är stabil och påverkas långsamt.

Barn

De enzymssystem som krävs för bildning av DHA från α -linolensyra har påvisats hos foster och både fullgångna och prematura barn har visats kunna bilda DHA från α -linolensyra (Uauy et al., 2000; Mayes et al. 2006). Både AA och DHA förekommer i bröstmjolk och bör betraktas som konditionellt essentiella för prematura barn (NNR 2004). Däremot är det osäkert om detta är fallet för fullgångna barn. EU:s vetenskapliga kommitté för livsmedel (SCF 2003) ger inga specifika rekommendationer om att

modersmjölksersättning och välling för fullgångna barn bör innehålla både AA och DHA i halter som förekommer i bröstmjolk.

Dioxiner/PCB

Dioxiner och PCB absorberas tämligen väl från mag-tarmkanalen. När det gäller dioxiner har både WHO och EU-SCF i sina bedömningar antagit en generell absorptionsgrad på 50 procent, men vissa studier indikerar dock ett ännu effektivare upptag. I humanstudier har man beräknat ett dioxinupptag hos vuxna på upp till 63 procent (Schlummer et al., 1998) respektive mer än 86 procent (Poiger et al., 1986) av konsumerad dos, och hos tonåringar finns en uppgift på ett upptag av 88 procent (Price et al., 1972). När det gäller upptaget hos spädbarn av dioxiner via bröstmjölken finns ett flertal beräkningar som visar på ett upptag över 90 procent (se McLachlan, 1993; Abraham et al., 1994). När dioxiner och PCBer väl har tagits upp i kroppen tar det mycket lång tid att bli av med dem. Deras fortsatta öde i organismen bestäms huvudsakligen av tre faktorer, nämligen metabolismhastigheten, bindningsförmågan till ett enzym i levern, CYP1A2, samt fettlösligheten (van Birgelen och van den Berg, 2000). För den mest toxiska dioxinen (2,3,7,8-TCDD) beräknas halveringstiden i människan vara 7-8 år. Det finns dock skillnader i biologisk halveringstid mellan kongener och de lägre klorerade ämnena har oftast en lägre persistens och därmed kortare halveringstid. Halveringstider på 3,7 till 15,7 år har beräknats för dibensodioxinerna (Flesch-Janys et al., 1996), medan halveringstiden för pentaklorerade dibensofuraner har rapporterats vara mellan 2 och 7 år (van den Berg et al., 1994). Halveringstiden tenderar att öka med åldern, troligen beroende på ökande mängd kroppsfett och sjunkande metabolisk aktivitet (Flesch-Janys et al., 1996).

I kroppen fördelar sig dessa ämnen i kroppsfettet och kan vid jämvikt sägas vara jämnt fördelat i kroppens olika fettdepåer. Det innebär att analyser av matriser som blodfett eller bröstmjölksfett, ger en uppfattning om den totala kroppsbelastningen för ämnena. Något som till viss del kan förändra denna fördelning är den bindning som sker till CYP1A2, ett mikrosomalt drogmetaboliserande enzym i levern. Hos försöksdjur syns en tydlig omfördelning i kroppen av dioxiner om man ökar den givna dosen, något som tolkas som en induktion av det aktuella enzymet i levern och en bindning av dioxiner till detta (de Vito et al., 1998). Hos människa finns också indikationer på en bindning till levern vid exponering för höga dioxinhalter (Carrier et al., 1995). Både hos djur och människa tycks dock bindningen till levern vara obetydlig vid exponering för bakgrunds- eller låga halter av dioxiner (Thoma et al., 1990; Diliberto et al., 1998).

Transporten av dioxiner och PCBer från moder till foster under graviditeten är blygsam i relation till den mängd som kan överföras under amningen om den sker i normal omfattning, dvs. fullständig amning i 4-6 månader. Denna relativt betydande transport via bröstmjölken medför också att modern blir av med en del av sin egen kroppsbelastning (Abraham et al., 1997) och hon kommer i många fall att ha lägre dioxinhalter i bröstmjölken om hon föder fler barn som ammas. Detta kan också märkas på halterna av dioxinlika ämnen i blodet hos det första resp. andra barnet till samma moder, provtaget vid 12 månaders ålder (Abraham et al., 1997). Bröstmjölksuppfödda barn har generellt högre dioxinhalter i kroppen än flaskuppfödda barn.

Kroppbelastningen av dioxiner hos diande barn överskrider dock aldrig dem som uppmätts hos vuxna (Thoma et al., 1989; Kreuzer et al., 1997), och sett över hela livstiden torde amning inte innebära någon ökning av dioxinhalterna i kroppsfettet (Kreuzer et al., 1997; Liem and Theelen, 1997). Det finns dock data som tyder på att svenska förstföderskors egen amningshistoria avspeglas i de halter de själva har av dioxiner och PCB i bröstmjölken. I detta fall kan man alltså spåra en överföring av miljögifter från mormor till barnbarn (Glynn, personligt meddelande).

Dioxiner och dioxinlika PCBer har, som redan nämnts, i allmänhet långa halveringstider i kroppen och metabolismbildningen går långsamt. Hydroxylerade och metylsulfonylmetaboliter av PCB bildas dock efterhand, och dessa metaboliter, särskild metylsulfonylerna, kan finnas kvar i kroppen under lång tid. Ett flertal studier har kunnat visa att både hydroxylerade och metylsulfonylmetaboliter har effekter på hormonella system (könshormoner, tyroidahormoner). Det är dock oklart om halterna funna vid dessa undersökningar är höga nog att orsaka några skadliga effekter in vivo (Pliskova et al., 2005; Soechitram et al., 2004; Vakharia and Gierthy, 2000; Johansson et al., 1998).

MeHg

MeHg i livsmedel absorberas i stort sett fullständigt (> 95 %) i mag-tarmkanalen hos människa. MeHg passerar lätt över cellmembran och distribueras till kroppens alla vävnader. MeHg passerar också över blod-hjärn-barriären och över placenta till foster (översikt: WHO, 2000). Halten MeHg är i regel högre, i storleksordningen dubbelt så hög, i fostrets eller det nyfödda barnets blod jämfört med halten i moderns blod (Sakamoto et al., 2004; Björnberg et al., 2005b). Exponeringen för MeHg kan mätas i blod och i hår (Elinder et al., 1988; Berglund et al., 2005). Blodhalten speglar den nuvarande exponeringen medan halten i hår ger ett retrospektivt mått. Vid analys av blod måste man ta hänsyn till halten oorganiskt Hg, som hos icke yrkesexponerade härrör från amalgamfyllningar, medan hårhalten speglar exponeringen för MeHg. Kvoten mellan hårhalt och blodhalt brukar anges till 250:1, men den interindividuella variationen är stor (140-370:1) (Berglund et al. 2005). Man uppskattar att hårtillväxten är cirka 1 cm/månad och genom att analysera fragment av hårstrån kan man få ett mått på exponeringen bakåt i tiden, t.ex. under en graviditet (översikt: NRC, 2000). Likaså kan MeHg-halten i navelsträngsblod användas som mått på prenatal exponering (Grandjean et al 1999).

Halveringstiden för MeHg hos människa är cirka 2-3 månader, baserat på förhållandevis få observationer (review: NRC 2000; WHO 2003). MeHg demetyleras långsamt i kroppen, bl. a. i hjärnan till oorganiskt Hg. Utsöndringen sker till största delen, cirka 90 procent, via gallan och feces framför allt i form av oorganiskt Hg, medan resten utsöndras via urinen i oorganisk form. Hos den ammande modern sker en liten utsöndring av MeHg och oorganiskt Hg också till bröstmjolk, vilket medför en viss exponering hos barnet. I jämförelse med fostrets exponering under de sista graviditetsmånaderna är dock exponeringen via bröstmjolk låg (Björnberg et al., 2005b).

Effekter på reproduktion och graviditet

n-3-fettsyror

Högt intag av fisk och långa n-3-fettsyror har i vissa epidemiologiska studier associerats med ökad graviditetslängd på några dagar (Olsen et al. 1991; Grandjean et al. 2001a; Lucas et al. 2004) och minskad risk för förtidiga födslar (Olsen & Secher 2002), medan andra inte kunnat bekräfta dessa fynd (Olsen et al. 1995; Rogers et al. 2004; Oken et al. 2004).

Grandjean och medarbetare (2001a) analyserade n-3-fettsyror navelsträngsblod (fosfolipiderna) hos 182 mödrar på Färöarna. Man fann att ökad halt av DHA på 1 procentenhet var associerad med en ökning av graviditetslängden med 1,5 dagar. Däremot var ökad halt av EPA på 1 procentenhet relaterad till en minskning av födelsevikten (justerad för graviditetslängd) med 246 gram. Halten av miljöföroreningar som MeHg och PCBer föreföll däremot inte vara relaterad till dessa effekter.

I en tvärsnittsstudie av omkring 8700 gravida danska kvinnor var risken för förtidiga födslar och låg födelsevikt lägre bland dem som åt fisk minst en gång i veckan jämfört med dem som aldrig åt fisk (Olsen & Secher 2002). Baserat på enkätdata över fiskkonsumtionen, som insamlades under den 16:e och 30:e graviditetsveckan, uppskattade man att effekten uppnåddes vid intag av omkring 15 gram fisk eller 0,15 g n-3-fettsyror per dag. I en liknande studie av 965 gravida danska kvinnor såg man däremot ingen relation mellan n-3-intag, beräknat från kostdata insamlade under den 30:e graviditetsveckan, med födelsevikt eller –längd (Olsen et al. 1995).

Rogers och medarbetare (2004) studerade fiskintag under senare delen av graviditeten (vecka 32) och jämförde dessa data med graviditetsutfall hos över 11 000 brittiska mödrar. Man fann att risken för hämmad fostertillväxt var större hos mödrar som inte åt fisk än bland dem som åt fisk drygt fyra gånger i veckan. Däremot påvisades inget samband mellan intag av fisk eller långa n-3-fettsyror och födelsevikt eller graviditetslängd.

I en studie av inuiter var graviditetslängd och födelsevikt högre hos mödrar med hög halt långa n-3-fettsyror (övre tredjedelen) i navelsträngsblod jämfört med dem med låg halt (undre tredjedelen) (Lucas et al. 2004). I studien av Reddy och medarbetare (1994) sågs kortare graviditetslängd, lägre födelsevikt och –längd bland nyfödda till vegetarianer jämfört med barn till mödrar som åt blandkost, men fynden kunde inte relateras till halten DHA i navelsträngsblod eller plasma.

Thorsdottir och medarbetare undersökte samband mellan intag av fisk och fiskleverolja och graviditetsutfall hos isländska kvinnor (Thorsdottir et al. 2004). Man fann att födelselängd och huvudomfång var kopplade till konsumtionsfrekvens och dessa mått var lägst hos barn till de kvinnor som åt fisk mer sällan än 4 gånger per månad. Barn till mödrar med ett fiskintag på 0-20 g per dag vägde mindre, var kortare och hade mindre huvudomfång än barn till mödrar som åt mer fisk. Man fann inget samband mellan intaget av fisk eller fiskleverolja och graviditetslängd. Intaget av fiskleverolja var, efter

korrigerad för bl.a. fiskintag, omvänt relaterat till födelselängd och huvudomfång. Samma resultat sågs för det totala intaget av n-3-fettsyror från fisk, fiskleverolja och andra fisktillskott. Intaget av fiskleverolja var högt i denna grupp vilket också bidrog till högt intag av retinol och vitamin D.

I en annan tvärsnittsstudie av isländska kvinnor fann Olafsdottir och medarbetare (2005) att barn till kvinnor som under den tidiga graviditeten (före vecka 15) åt fiskleverolja hade högre födelsevikt än barn till kvinnor som inte åt fiskleverolja.

I en studie av amerikanska gravida kvinnor mätte man intaget av fisk och n-3-fettsyror under den första trimestern och relaterade detta till fostertillväxt (mätt som födelsevikt för graviditetens längd) och graviditetsutfall (Oken et al. 2004). Man fann att födelsevikt och fostertillväxt var lägre hos mödrar med högt intag (övre fjärdedelen) av fisk eller långa n-3-fettsyror jämfört med mödrar med lågt intag (lägsta fjärdedelen). Någon skillnad i graviditetens längd eller risk för förtidiga födsel sågs däremot inte.

Kontrollerade interventionsstudier där man gett gravida tillskott av långa n-3-fettsyror i form av fiskolja eller DHA-preparat har gett motstridiga resultat (Olsen et al. 1992; Helland et al., 2001; Smuts et al., 2003; Malcolm et al. 2003a). Sålunda fann Olsen et al. (1992) att tillskott av 2,7 g n-3-fettsyror per dag som fiskolja till gravida danska kvinnor från vecka 30 till förlossning ökade både graviditetens längd (+4 dagar) och födelsevikt (100 g) jämfört med kvinnor som fått olivolja. Däremot såg man ingen skillnad i graviditetens längd när man jämförde fiskoljegruppen med en kontrollgrupp som inte fått något tillskott.

Helland och medarbetare (2001) gav gravida norska kvinnor dagligt tillskott av antingen torskleverolja (10 ml/d, ~2,6 g n-3-fettsyror) eller majsolja (10 ml/d) från vecka 17-19 till 3 månader efter förlossningen. Man fann ingen skillnad i graviditetens längd eller födelsevikt mellan grupperna. Däremot var graviditetens längden relaterad till halten DHA i navelsträngsblod med en skillnad på i genomsnitt sju dagar mellan den övre och undre fjärdedelen.

Tillskott av endast 0,13 g DHA per dag i form av ägg till gravida amerikanska kvinnor under den tredje trimestern ledde till ökad graviditetens längd med i genomsnitt 6 dagar, jämfört med en kontrollgrupp som fick 0,033 g DHA (Smuts et al. 2003).

I en randomiserad studie av gravida kvinnor, som från den 15:e graviditetsveckan fick tillskott av fiskolja (med 0,2 g DHA/d) eller solrosolja, fann man ingen skillnad avseende graviditetens längd, födelsevikt eller DHA-halt i navelsträngsblod (Malcolm et al., 2003a,b).

I en meta-analys av sex utvalda, kontrollerade interventionsstudier av tillskott av långkedjiga n-3-fettsyror på graviditetsutfall påvisades signifikant ökad graviditetens längd (1,57 dagar CI: 0,35-2,78) (Szajewska et al. 2006). Det var dock stor variation i dos (från 0,11 g från ägg till 2,7 g/d från fiskolja) och behandlingstid (från vecka 15 i graviditet till förlossning, eller från vecka 27-28 till förlossning), vilket gör resultaten svåra att tolka.

Knudsen och medarbetare (2006) kunde inte påvisa någon signifikant effekt på graviditetens längd av tillskott av olika mängder n-3-fettsyror, antingen som fiskolja eller linfröolja. Tillskotten gavs under vecka 17-27 till och med förlossningen. Följsamheten bland kvinnorna var dock relativt låg. I en australisk interventionsstudie fick gravida kvinnor antingen äta tillskott av fiskolja (2,2 g DHA och 1,1 g EPA per dag) från vecka 20 till förlossning, eller tillskott med olivolja (Dunstan et al. 2006). Exklusionskriterier var bl.a. fiskkonsumtion på mer än 2 gånger per vecka. Man såg ingen skillnad mellan grupperna på vare sig graviditetens längd, födelsevikt eller –längd bland de barn som följdes upp till 2½ års ålder.

Slutsatser

Skillnaderna mellan resultaten avseende graviditetens längd, födelsevikt och risken för förtidiga födselar i dessa studier kan bl.a. bero på olikheter i initial n-3-status och fiskintag hos kvinnorna, intag under graviditet samt på faktorer som allmänt näringsstillstånd, exponering för andra ämnen m.m. Intaget av långa n-3-fettsyror var t.ex. i studien av Helland och medarbetare (2001) i genomsnitt 0,55 g/d (varav 0,3 g DHA), vilket är betydligt högre än intag rapporterade från USA (0,12 g/d) och Danmark (0,2-0,25 g/d).

I några av tvärsnittsstudierna var födelsevikten omvänt relaterad till intaget av n-3-fettsyror (Oken et al. 2004) eller halten EPA i navelsträng (Grandjean et al. 2001). Högt intag av fiskleverolja var relaterad till kortare längd vid födsel och mindre huvudomfång barn till isländska kvinnor med högt intag av fiskleverolja och av n-3-fettsyror totalt (Thorsdottir et al. 2004). Några negativa effekter rapporterades inte i interventionsstudierna.

Meta-analysen av Szajewska et al. (2006) visade att tillskott av långkedjiga n-3-fettsyror under graviditet gav signifikant ökad graviditetens längd (1,6 dagar), men doserna varierade avsevärt. Sannolikt kan en ökad tillförsel av långkedjiga n-3-fettsyror vara gynnsamt om n-3-status före graviditet är låg. Studierna av Thorsdottir och medarbetare (2004) och Olsen och Secher (2002) tyder på att intag omkring 15-20 g fisk per dag motsvarande 0,15-0,2 g n-3-fettsyror kan vara tillräckligt.

Dioxiner/PCB

Epidemiologiska studier har inte kunnat visa klara samband mellan dioxinexponering och reproduktionseffekter. Studier från Seveso i norra Italien, där en fabrik exploderade 1976 och ett dioxinmoln spreds i omgivningen, visade att könsfördelningen av pojkar och flickor födda 9 månader till 7 år efter olyckan förändrades (fler flickor än pojkar) (Mocarelli et al., 1996). Mekanismen för denna förändring är oklar. I vissa studier har man kunnat visa en korrelation mellan dioxinexponering å den ena sidan och den kvinnliga menstruationscykelns längd, regelbundenhet, och kvinnans serumhalter av könshormoner, å den andra (Yang et al., 2005; Axmon et al., 2004). I studier av svenska yrkesfiskare har man visat att vissa effekter på spermiestatus kan korreleras till

exponering för POPs: Spermimotoiliteten var något lägre hos de personer som uppvisade de högsta PCB-153-halterna i blodet (Rignell-Hydbom et al., 2004), och ett samband sågs även mellan PCB-153 och effekter på spermiekromatinets struktur och integritet (Rignell-Hydbom et al., 2005). Effekterna är dock små och vanligtvis ej signifikanta, och har således liten betydelse i bedömningen av reproduktionseffekter. I en svensk "time-to-pregnancy"-undersökning sågs inget samband mellan denna tid (från det att paret slutar med antiperceptiva medel till dess att graviditet är bekräftad) och exponering för östersjöfisk med höga halter av organiska miljögifter, alt. exponering för PCB-153 (halterna av PCB-153 korrelerar tämligen väl med dioxinhalterna) (Axmon et al., 2000; 2002; 2004).

I experimentella studier gav dioxiner upphov till reproduktionseffekter hos rhesusapor, bl a i form av aborter och ofullgångna graviditeter (Allen et al., 1979; Bowman et al., 1989). Aporna i studien av Bowman och medarbetare utvecklade senare livmodercystor (Rier et al., 1993). Denna effekt, som en följd av TCDD-exponering, kunde dock ifrågasättas, eftersom aporna även hade höga halter av plana PCB-kongener i blodet och där källan till dessa PCBer var okänd (Rier et al., 2001). Även hos råttor orsakade dioxinlika föreningar (3,3',4,4'-tetraCB) fosterdöd vid högre doser (Wardell et al., 1982), och hos mus fosterdöd samt karaktäristiska missbildningar i den hårda gommen, i njuren samt i form av sköldkörtelförändringar (d'Argy et al., 1987).

MeHg

Uppgifter om effekter av MeHg hos människa avseende reproduktion och graviditet saknas, även om det finns indikationer från Irak på lägre antal graviditeter vid mycket hög exponering (Bakir et al., 1973). Missfall, minskad kullstorlek, överlevnad och missbildningar har dock observerats i ett antal djurstudier på mus, råttor, marsvin och apa vid förhållandevis höga doser MeHg (översikt: NRC, 2000). Andra effekter uppkommer dock vid lägre exponering.

Effekter på kognitiv utveckling och mental hälsa

n-3-fettsyror

Kognitiv funktion, synfunktion

Flera observationsstudier har relaterat n-3-fettsyrastatus vid födsel till neurologiska indikatorer, synförmåga och intelligens under spädbarnstiden och senare under barndomen. Långtidsstudier har dock inte kunnat visa något samband mellan halten av DHA eller AA i navelsträngsblod och kognitiv förmåga hos barn vid 7 års ålder (Bakker et al., 2003) eller mellan halten av långkedjiga PUFA och kognitiv förmåga vid 3,5 års ålder (Ghys et al., 2002). Resultat från samma studie påvisade att DHA-halten i navelsträngsblod var signifikant relaterad till rörelseförmåga och synskärpa (visual acuity) vid 7-8 års ålder och med beteende vid 7 års ålder (Hornstra, 2005).

Gustafsson och medarbetare (2004) relaterade fettsyrasammansättningen i kolostrum och bröstmjölk vid 1 respektive 3 månader till IQ vid 6,5 års ålder hos 73 ammade fullgångna barn. Man fann inga signifikanta samband mellan halten fleromättade fettsyror och kognitiv utveckling, men graviditetslängd, amningstid och kvoten mellan DHA/AA förklarade 76 procent av variationen i IQ, vilket tyder på att både DHA och AA är av betydelse för den kognitiva utvecklingen.

I en kohortstudie omfattande knappt 12000 gravida kvinnor i Storbritannien mättes fiskkonsumtion under vecka 32 av graviditeten. När barnet var 8 år mättes verbal IQ med ett standardiserat test (Hibbeln et al. 2007). Vidare registrerade modern barnens beteende (motorik, kommunikation, sociala färdigheter) med hjälp av frågeformulär vid 6, 18, 30 och 42 månaders ålder, och baserat på svaren konstruerades olika index. Fiskkonsumtionen delades in i >340 gram, 1-340 gram och <1 gram per vecka. Bakgrunden till att man valde dessa intagsnivåer är att gravida kvinnor i USA rekommenderas att äta upp till 3 portioner fisk per vecka, vilket räknats om till 340 gram med användning av standardportioner. Fiskkonsumtion över 340 gram per vecka var kopplad till bättre resultat för verbal IQ jämfört med ingen konsumtion (<1 gram/vecka), däremot inte jämfört med en konsumtion 1-340 gram per vecka. Frekvent fiskkonsumtion var också relaterad till något bättre index för beteende, finmotorik och kommunikation. Beräkningarna av fiskintaget baseras på frekvensfrågor med varierande konsumtionsintervall, vilket ger en osäkerhet i skattningen.

Helland och medarbetare (2003) gav tillskott av antingen torskleverolja eller majsolja till gravida kvinnor från 18:e graviditetsveckan till 3 månader efter födseln och mätte IQ hos ett delurval (84 barn) av barnen vid 4 års ålder. Man fann att IQ var i genomsnitt 4,1 enheter högre hos gruppen som fått tillskott av fiskolja och att IQ korrelerade med moderns intag av EPA och DHA. IQ var även relaterad till DHA-halten i serumfosfolipiderna vid 4 månaders ålder, däremot inte vid födseln. Intaget av DHA i ett litet urval av kvinnorna som fick fiskolja uppskattades till i genomsnitt 1,4 g/d jämfört med 0,2 g/d i gruppen som fick majsolja.

I en australisk interventionsstudie utvaldes 98 gravida kvinnor att antingen äta tillskott av fiskolja (2,2 g DHA och 1,1 g EPA per dag) från vecka 20 till förlossning, eller tillskott med olivolja (Dunstan et al. 2006). Exklusionskriterier var bl.a. fiskkonsumtion oftare än 2 gånger per vecka, rökning, fiskallergi m.m. Följsamheten mättes med analyser av fettsyrasammansättningen i fosfolipiderna i blodkroppar från navelsträngsblod. I övrigt redovisas inga uppgifter om kvinnornas intag av olika fettsyror och andra kostkomponenter. När barnen var 2½ års ålder mättes kriterier på tillväxt, mental utveckling, språkförmåga och beteende. Mödrarna i fiskoljegruppen var något yngre än mödrarna i kontrollgruppen, annars var det inga statistiska skillnader mellan faktorer som utbildning, antal barn, amning, graviditetstid, födelsevikt m.m. Efter kontroll för dessa och andra individfaktorer fann man att barnen till mödrar som fått fiskolja (33 st) hade signifikant bättre ögon- och handkoordination än barn till mödrar som inte fått tillskott (39 st). I övrigt fann man inga skillnader mellan grupperna. Några negativa effekter av fiskoljan hos de gravida rapporterades inte. Detta är den första studien som påvisat potentiellt gynnsamma effekter av tillskott av n-3-fettsyror givet under enbart graviditeten.

I en randomiserad studie av gravida kvinnor som från den 15:e graviditetsveckan fick tillskott av fiskolja (med 0,2 g DHA/d) eller solrosolja sågs ingen ökning av DHA-nivån i navelsträngsblod. Det fanns heller ingen skillnad mellan grupperna vad gäller retinafunktion (elektroretinografi, ERG) och nervledning (visual evoked potential, VEP). Däremot sågs ett signifikant samband mellan DHA-status vid födsel (navelsträngsblod) och dessa indikatorer på retinafunktion, både strax efter födsel och under vecka 50 och 66 efter födseln (Malcolm et al., 2003a,b).

En meta-analys av interventionsstudier pekar på att förtidigt födda barn som fått ersättning med tillsats DHA hade bättre synfunktion under de första månaderna jämfört med barn som fått ersättning utan DHA (SanGiovanni et al. 2000).

Ett fåtal interventionsstudier har undersökt effekten av tillskott av n-3-fettsyror under amningsperioden på synfunktion och neurologisk utveckling hos fullgångna barn. I en studie av Gibson et al. (1997) fick fem grupper av ammande kvinnor tillskott av 0 g, 0,2 g, 0,4 g, 0,9 g eller 1,3 g/d DHA i form av en DHA-rik algolja under de första 12 veckorna efter förlossningen. Synskärpa mättes hos barnen vid 12 och 16 veckors ålder och neurologisk utveckling vid 1 och 2 års ålder. Man såg inget samband mellan DHA-halt i fosfolipiderna i röda blodkroppar hos barnet och synskärpa. Det fanns ett samband mellan DHA-halt vid 12 veckor och neurologisk utveckling vid 1 års ålder, däremot inte vid 2 års ålder.

I en annan studie fick ammande kvinnor tillskott av antingen fiskolja (4,5 g fiskolja med 1,3 g/d långkedjiga n-3-fettsyror) eller motsvarande mängd olivolja under 4 månader från förlossning (Lauritzen et al. 2004). Kvinnorna hade ett fiskintag som var lägre än medianen och kvinnor med ett högre fiskintag var kontrollgrupp. Man fann ingen skillnad i synskärpa (mätt som "swept visual evoked potential") hos barnen i fiskoljegruppen jämfört med barnen i olivoljegruppen. Däremot sågs ett positivt samband mellan synskärpa och DHA-halten i röda blodkroppar vid 4 månaders ålder. I

en uppföljning fann man inga tydliga skillnader i olika kognitiva tester vid 9 månaders, 1 års eller 2 års ålder (Lauritzen et al. 2005).

Jensen et al. (2005) studerade synfunktion och neurologisk utveckling hos barn till ammande kvinnor som fått tillskott av 200 mg/d DHA i form av en algolja (ca. 0,5 g) eller vegetabilisk olja (1 g soja- och majsolja) under 4 månader efter förlossningen. Man fann inga skillnader mellan grupperna avseende barnens neurologiska utveckling vid 12 månaders ålder eller synfunktion (VEP) vid 4 eller 8 månaders ålder. Vid 30 månaders ålder var resultat av test av motorik (Bayley Psychomotor Development Index) bättre i den DHA-supplementerade gruppen, medan någon skillnad inte sågs mellan grupperna för test av mental utveckling (Mental Development Index, mäter språkutveckling, syn- och rörelsekoordination).

Slutsatser

Studierna indikerar att tillförseln av n-3-fettsyror under graviditet och tidig utveckling är relaterad till bl.a. kognitiv förmåga och motorik hos barnet. Några interventionsstudier har påvisat gynnsamma effekter på bl.a. synfunktion, intelligens och motorik efter tillskott av långkedjiga n-3-fettsyror i form av fiskolja under graviditet och amning. Doserna har varit betydligt större än intag som normalt kan fås via kosten (2,5-3,3 g/dag, varav 0,8-1,1 g EPA och 1,4-2,2 g DHA). I en studie av ammande kvinnor sågs vissa positiva effekter på psykomotorisk utveckling hos barnet vid 30 månaders efter tillskott av 0,2 g/d DHA. Fler studier behövs för att fastställa vid vilka intagsnivåer som effekter kan uppnås och om eventuella effekter är bestående. Några expertgrupper rekommenderar t.ex. ett intag på 0,1-0,3 g DHA per dag via kosten under graviditet och amning. (SACN 2004, Akabas och Deckelbaum 2006). Detta motsvarar en fiskkonsumtion på 2-3 gånger per vecka, varav en portion fet fisk.

ADHD, dyslexi m.m.

Termen ADHD omfattar ett flertal tillstånd som karakteriseras av bristande uppmärksamhet, koncentrationssvårigheter, överaktivitet och impulskontrollbrist (Nationalencyklopedin). Tillståndet har främst påvisats hos barn men har även påvisats hos vuxna (Young & Conquer 2005). Både bristande tillförsel av eller störningar i omsättningen av n-3- och n-6-fettsyror har först fram som möjliga bidragande orsaker till ADHD, dyslexi och liknande neurologiska störningar. Några interventionsstudier har testat hypotesen att tillskott av bl.a. långkedjiga n-3-fettsyror, men även n-6-fettsyror, kan förbättra symptomen, men resultaten är motstridiga (Young och Conquer 2005; Richardson och Montgomery 2005). Behandling med fiskolja har även testats vid andra tillstånd som t.ex. autism (Amminger et al. 2007). Denna pilotstudie påvisade inga statistiska skillnader i symptomförändring efter 6 veckors behandling. Tolkningarna av studierna försvåras bl.a. av att försöksgrupperna omfattat personer med olika typer av diagnoser och att olika typer av preparat används (fiskolja, kombination av fiskolja, vegetabiliska oljor och vitaminer eller enskilda fettsyror, t.ex. DHA).

Demens, Alzheimer

Intaget av fett och fettsyror har diskuterats som faktorer som kan påverka risken för åldersrelaterad försämring av kognitiv funktion och demens (Solfrizzi et al. 2005; Yehuda et al. 2005; Young & Conquer 2005). Flera epidemiologiska studier har t.ex. pekat på samband mellan intaget av fisk eller n-3-fettsyror och risken att utveckla demenssymptom (Young and Conquer 2005; Issa et al. 2006).

I en prospektiv studie av vuxna 50-65 år relaterades fettsyrasammansättningen i plasma (fosfolipider och kolesterolestrar) till resultat av tre kognitiva tester efter i genomsnitt 6 års uppföljning, 3-9 år (Beydoun et al. 2007). Man fann en minskad risk för försämring av förmågan att bilda ord (word fluency) med ökad halt av EPA+DHA, speciellt bland personer med högt blodtryck och blodfettrubbningar. Däremot sågs inga statistiska samband mellan EPA+DHA och resultat av de andra två testerna ("psychomotor speed" eller ordminne) eller allmän försämring av kognitiv förmåga, mätt som en sammanvägning av de tre testerna. Låg halt av linolsyra samt hög halt av palmitinsyra och arakidonsyra, var däremot kopplade till ökad risk för försämring av allmän kognitiv förmåga.

De Groot et al. (2007) studerade samband mellan fettsyrasammansättning i plasmafosfolipider och resultat i fyra olika kognitiva testbatterier bland 54 kvinnor 20-40 år som åt fisk högst 1 gång per vecka. Testerna utfördes vid studiestart samt efter 3, 15 och 22 veckor. Utbildningsnivå och antal födda barn förklarade en betydande del av variationen i resultaten av flera tester. Halten av olika fettsyror (arakidonsyra eller enskilda långkedjiga n-3-fettsyror) vid studiestart eller efter 22 veckor gav inte någon ytterligare förklaringsgrad. Däremot fann man att ökad halt arakidonsyra var associerad till bättre resultat av test som mäter inlärningsförmåga, medan det omvända förhållandet sågs för DHA. Efter korrigering för multipla tester var dock sambanden inte längre statistiskt säkerställda. En tidigare studie hos gravida kvinnor utförd av samma forskargrupp (de Groot et al. 2006) pekade på att högre plasmanivåer av DHA var korrelerade med sämre resultat av kognitiva tester. Resultaten tyder på att sambanden mellan intag och vävnadsnivåer av n-3-fettsyror och kognition är relativt svaga och komplexa.

Ett fåtal interventionsstudier har testat hypotesen att tillskott av långa n-3-fettsyror från fisk skulle vara gynnsamt för personer med demens eller Alzheimer. I tre japanska studier av äldre personer med olika former av demens gavs tillskott av DHA (Terano et al. 1999), DHA + EPA (Suzuki et al. 2001) eller EPA (Otsuka 2000) under 6-12 månader. Vissa förbättringar i test för demens och psykom påvisades. Resultaten bör dock tolkas med försiktighet då det rör sig om relativt små och i några fall okontrollerade studier.

I en svensk interventionsstudie randomiserades 204 patienter med Alzheimer till att äta tillskott av antingen kapslar med fiskolja (0,6 g EPA + 1,7 g DHA per dag) eller kapslar med majsolja (4 g per dag) under 6 månader (Freund-Levi et al. 2006). Bland de 174 patienter som fullföljde studien påvisades inga skillnader i symptombild mellan grupperna. Däremot sågs en långsammare försämring i en liten grupp patienter med

lindriga sjukdomssymptom. Detta kan tyda på att intaget av bl.a. n-3-fettsyror kan vara av betydelse i den tidiga utvecklingen av sjukdomen.

En systematisk utvärdering av behandlingsstudier med tillskott av n-3-fettsyror till personer utan symptom på demens (Lim et al. 2006) konstaterar att det saknas välkontrollerade studier, men att observationsstudier och epidemiologiska studier antyder att tillskott av n-3-fettsyror skulle kunna vara gynnsamt. Fler kontrollerade studier behövs för att kunna dra några definitiva slutsatser.

Schizofreni, depression

Flera studier pekar på att omsättningen av essentiella fettsyror kan vara störd hos patienter med schizofreni men man vet lite om intaget via kosten kan spela någon roll för uppkomsten av sjukdomen. Behandling med stora doser marina n-3-fettsyror har testats. I en analys av sex kontrollerade studier där personer som led av schizofreni fått tillskott av n-3-fettsyror (EPA, DHA) sågs en förbättring i en studie (Joy et al. 2006).

Baserat på statistiska jämförelser mellan länder har intaget av fisk och n-3-fettsyror kopplats till förekomsten av depression och manodepressiva tillstånd. En tvärsnittsstudie påvisade ett statistiskt samband mellan förekomst av depression och halten av bl.a. DHA i fettväven (Mamalakis et al. 2006a,b). Tvärsnittsdata från en holländsk kohortstudie av äldre män (70-90 år) visade en minskad risk för depression bland män med intag av långkedjiga n-3-fettsyror (EPA + DHA) i den övre fjärdedelen (0,4 g/d) jämfört med bland män med intag i den lägre fjärdedelen (0,02 g/d) (Kamphuis et al. 2006).

Några interventionsstudier, där personer med depression fått tillskott av stora doser EPA, DHA eller fiskolja, har påvisat en del förbättringar, medan andra inte påvisat någon effekt (se Young & Conquer 2005; Appleton et al. 2006; Frangou et al. 2006).

Appleton et al. (2006) identifierade 18 randomiserade interventionsstudier där man testat effekten av tillskott av långkedjiga n-3-fettsyror (EPA och DHA) på depression och liknande tillstånd (schizofreni, manisk-depressiv, bipolär, sjukdom, kronisk trötthet m.m.). För 12 av dessa var dataunderlaget tillräckligt för att inkluderas i en meta-analys. Alla utom en studie omfattade vuxna. Antalet individer i försöksgrupperna varierade från 10 till 229 och behandlingstiden från 4 veckor till 6 månader. Fettsyrorerna gavs oftast som fiskolja (EPA och DHA redovisas), i några studier som etylestrar av EPA, eller som fisk. Dosen av n-3-fettsyror varierade från 0,2 g/d till 9,6 g/d. Analysen visade en svag, men signifikant positiv effekt i behandlingsgruppen, men variationen mellan studierna var stor. En studie omfattade män med angina, vars huvudsyfte var att testa effekten av ökad fiskkonsumtion på risken för hjärt- och kärlsjukdom (Ness et al. 2003). I denna studie sågs ingen effekt av fiskkonsumtion på förekomst av depression eller oro. När denna studie uteslöts från meta-analysen sågs en tydligare positiv effekt på symptombilden. Vidare sågs en starkare effekt i studier av grupper med depression (major depression) eller manisk-depressiv sjukdom. För övriga åkommor sågs ingen effekt av supplementeringen. Författarna drar slutsatsen att analysen visar att

dokumentationen för gynnsamma effekt av n-3-fettsyror på olika depressiva tillstånd är svag. Samtidigt konstateras att en viss effekt kunde påvisas i de 8 studier som omfattade grupper med depression eller manisk-depressiv sjukdom. Alla dessa var relativt små studier och doserna av n-3-fettsyror var för vuxna från 2 g EPA till 6,2 g EPA + 3,4 g DHA per dag, medan dosen i en studie av barn var ~0,4 g EPA + ~0,2 g DHA per dag. Några dos-responssamband kunde inte påvisas.

Slutsatser

N-3-fettsyror är nödvändiga för normal neurologisk utveckling och funktion. Man har påvisat lägre blodnivåer av långa n-3-fettsyror vid olika neurologiska åkommor. Betydelsen av intaget från kosten för uppkomsten av dessa åkommor är oklar, men det finns epidemiologiska data som antyder att lågt intag eller låga vävnadsnivåer av långa n-3-fettsyror kan ha betydelse för uppkomsten av vissa åkommor. Samtidigt finns några studier som indikerar ett samband mellan ökad halt DHA plasma och sämre resultat i vissa kognitiva tester bland kvinnor. Resultat från kontrollerade interventionsstudier där man gett tillskott av bl.a. långkedjiga n-3-fettsyror har inte påvisat några entydigt positiva effekter hos patienter med olika neurologiska åkommor.

Dioxiner/PCBer

Ett antal humanstudier har påvisat negativa effekter på barns utveckling efter exponering av dioxiner och PCBer under foster- och amningstiden. En sådan exponering skedde vid Yusho- och Yusheng-olyckorna i Japan respektive i Taiwan, då människor åt risolja förorenad med dioxiner och PCBer. Effekterna på barnen inkluderade låg födelsevikt, försenad utveckling under barndomstiden med beteendeförändringar och hörsselförsämring samt förändringar/missbildningar av bl.a. könsorganen (Rogan et al., 1988; Kuratsune et al., 1966). Även vid Seveso-olyckan har dioxinexponering lett till vissa utvecklingseffekter, i detta fall observerat som förändringar i tandutvecklingen hos barn under 5 års ålder vid tidpunkt för olyckan (Alaluusua et al., 2004).

När det gäller bakgrundsexponering för PCB och dioxin under fosterstadiet och amningsperioden och uppkomsten av potentiella effekter på det centrala nervsystemet, är det ofta mycket svårt att dra slutsatser från epidemiologiska studier, eftersom många faktorer påverkar barns neuromotoriska och kognitiva utveckling (t.ex. arv, toxiska substanser, stimulans m.m.). Psykometriska testbatterier används ofta i dessa studier och testerna har ofta begränsningar som måste beaktas vid utvärderingen. Emellertid har studier i Michigan (USA), New York (USA), Holland, Tyskland och Färöarna alla rapporterat att ökad prenatal exponering för PCBer och dioxiner har associerats med nedsatt kognitiv funktion hos barn (för review, se Schantz et al., 2003). I den holländska studien påvisades en negativ association mellan PCB/dioxin-exponering och psykomotorisk utveckling att under den tidiga utvecklingen (3-18 månader gamla barn) (Huisman et al. 1995 a, b, Koopman-Essebom et al. 1996), medan den kognitiva utvecklingen verkade vara opåverkad (Koopman-Essebom et al., 1996). Vid 42 och 84 månaders ålder tycktes den psykomotoriska utvecklingen vara normal, medan den kognitiva förmågan var påverkad (Lanting et al. 1998, Patandin et al. 1998, Vreugdenhil

et al. 2002). Liknande resultat har visats i andra studier (Gladen et al 1988, Rogan och Gladen 1991, Jacobson et al. 1985, Jacobson et al. 1990, Jacobson och Jacobson 1996).

Andra utvecklingseffekter av dioxiner som antyds vid bakgrundsexponering, än de ovan nämnda neurologiska, är tanddefekter. Finska studier har visat att tandutvecklingen kan störas till följd av dioxinexponering under tidig utveckling, kanske i första hand under amningsperioden (Alaluusua et al., 1996; 1999). Effekter på utvecklingen av immunsystemet kan också nämnas. Detta område berörs i ett särskilt avsnitt (nedan).

Effekter som i vissa fall stöder epidemiologiska data från barn till PCB-dioxinexponerade föräldrar har i ett flertal studier tydligt visats i djurförsök. Effekter på motorisk och kognitiv utveckling har visats i ett antal studier på gnagare och primater, vilka visar att även postnatal exponering för PCBer (både dioxinlika och icke-dioxinlika) kan påverka beteendet senare i livet (Holene et al., 1998; Eriksson och Fredriksson, 1996; Rice, 1999). Av särskilt intresse är den apstudie som visar att PCB-nivåerna i plasma liknar dem som uppmätts hos människa (Rice, 1999). I ett flertal kognitiva tester kunde en förändring av beteendet ses hos de apor som exponerats för den dioxinlika kongenen PCB 126. Tandskador har visats hos mus och råtta som exponerats för dioxiner (Alaluusua et al., 1993). Andra effekter på avkomman är hörselnedsättning (Goldey et al., 1995) och (hos mus) ett syndrom innefattande gomspalt och njurskada (Birnbaum, 1991).

Experimentella studier visar att dioxiner påverkar reproduktionsförmågan hos avkomman till exponerade djur. I flergenerationsstudier på råtta minskade fertilitet, kullstorlek och neonatal överlevnad hos F1 och senare generationer efter exponering av F0 för TCDD resp. PCB-169 (Murray et al., 1979; Smits-van Prooije et al., 1993; Faqi et al., 1998). Effekter av dioxinexponering kunde observeras på daglig spermieproduktion, antal spermier i cauda epididymis samt andel abnormala spermier. Vid högre doser sågs även effekter på testosteronnivåer och i testikelvävnad (Kociba et al., 1976; Faqi et al., 1998). Hos den honliga avkomman uppträder morfologiska avvikelser på könsorganen (Gray et al., 1995, 1997a,b). Dessa studier ingår i det underlag som använts för att ta fram det tolerabla dagliga intag för dioxiner som gäller idag (2 pg TEQ/kg kroppsvikt/dag) (SCF-EU).

Slutsatser

Djurstudier har visat effekter av dioxin/PCB-exponering på bl.a. kognitiv och psykomotorisk utveckling samt effekter på utveckling av könsorgan, tänder och immunsystem. I epidemiologiska studier har sambandet mellan dioxin/PCB-exponering och förekomst av många av dessa effekter kunnat påvisas vid mycket höga exponeringar eller antydas vid bakgrundsexponering, dock med beaktande av de brister som alltid förknippas med epidemiologiska studier (matchning, confounding, bortfall etc.).

MeHg

I Japan och Irak inträffade under 1950-, 1960- och 1970-talen händelser som ledde till att ett stort antal människor drabbades av MeHg-förgiftning. De effekter som rapporterades var i många fall mycket allvarliga (se avsnittet om akuttoxiska effekter). Hos vuxna uppträdde symtom på skador i perifera och centrala nervsystemet. Vid lägre exponering sågs även effekter på centrala nervsystemet hos foster.

Någon lägsta exponeringsnivå som inte medförde effekter på CNS hos foster kunde inte fastställas och det var angeläget att identifiera en sådan. Under 1980- och 1990-talen utfördes därför ett antal epidemiologiska studier av befolkningsgrupper världen över som konsumerar stora mängder fisk och därigenom är utsatta för högre kronisk exponering för MeHg än andra befolkningsgrupper. Indikationer på att ökad MeHg-exponering före födseln leder till påverkan på neurologisk status (t.ex. muskelreflexer, muskelspänning, finmotorik) har observerats i några studier (Steuerwald et al., 2000; Grandjean et al., 1997; Cordier et al., 2002), medan andra inte funnit någon sådan korrelation (Marsh et al., 1995; Myers et al., 1995a,b). I neurofysiologiska studier av barn på Färöarna och Madeira har man rapporterat ett samband mellan ökad MeHg-exponering och nedsatt aktivitet i hjärnan som respons på hörsel eller synintryck (Murata et al., 1999a, b; Murata et al. 2004). Det bör dock påpekas att mätningar av nedsatt aktivitet i hjärnan (s.k. brain auditory evoked potential eller visual evoked potential) är ett område som är relativt outforskat. En fördel med sådana parametrar är dock att de inte påverkas av t.ex. socioekonomiska faktorer, som är fallet med många neuropsykologiska mätmetoder. Syn och hörsel var inte korrelerade till exponering för MeHg hos barn på Färöarna (Grandjean et al., 1997), medan indikationer på en liten hörselnedsättande effekt observerats i en mindre studie på barn i Ecuador (Counter et al., 1998). En korrelation mellan exponering för MeHg via bröstmjolk och tidig motorisk utveckling (sitta, krypa, gå) observerades på Färöarna (Grandjean et al., 1995) medan ingen sådan korrelation har rapporterats hos barn på Seychellerna (Myers et al., 1997; Axtell et al., 1998) och i Peru (Marsh et al., 1995).

De epidemiologiska studier som haft störst betydelse vid riskvärdering av MeHg har utförts på Nya Zeeland, Färöarna och Seychellerna och de beskrivs därför mer detaljerat. På Nya Zeeland jämfördes utvecklingen hos 74 barn, vars mödrar hade hög MeHg-exponering under graviditeten (>6 mg/kg i hår, variation 6-86 mg/kg, de flesta 6-10 mg/kg) med barn som haft lägre prenatal exponering för MeHg (Kjellström et al., 1986). Vid 4 års ålder hade gruppen med hög prenatal MeHg-exponering sämre testresultat avseende motoriska, neurologiska och kognitiva funktioner än gruppen med låg prenatal MeHg exponering. Vid 6 års ålder gjordes omfattande tester av barnens utveckling, men med fler barn i kontrollgruppen än i den tidigare studien (Kjellström et al., 1989). Beroende på val av statistisk metod för analys varierar utfallet något, men i huvudsak fann man en korrelation mellan ökad prenatal exponering för MeHg och försämrad generell kognitiv och språklig förmåga (Kjellström et al., 1989; Crump et al., 1998). Studien på Nya Zeeland har dock fått kritik bl.a. för att den inte genomgått någon vetenskaplig granskning av utomstående och att antalet par av mödrar och barn är litet.

På Färöarna genomfördes en prospektiv studie av 917 par av mödrar och barn, som följdes från barnens födelse 1986-87 och framåt (Grandjean et al., 1997). Kvinnornas konsumtion av fisk var stor, mestadels fiskarter med låga halter Hg, men framför allt åt man ofta valkött som däremot kan ha höga halter Hg, vilket hade större betydelse för MeHg-exponeringen än konsumtionen av fisk (Grandjean et al. 1992). Man åt även valspäck som innehåller förhöjda halter av PCBer (Wiehe et al. 1996). Hg-halten i hår hos mödrarna var vid barnets födelse i medeltal 4,3 mg/kg, medan 25:e och 75:e percentilen var 2,6 respektive 7,7 mg/kg (Grandjean et al., 1997). Hos 15 procent av mödrarna var Hg-halten i hår ≤ 10 mg/kg. Halten MeHg i navelsträngsblod användes som mått på fostrets exponering och medelhalten i navelsträngsblod var 22,8 $\mu\text{g/l}$. Vid 7 års ålder testades, förutom neurofysiologisk funktion som nämnts tidigare, också barnens neurologiska status och kognitiva förmåga. Man fann då ett samband mellan MeHg-exponering och försämrade testresultat avseende uppmärksamhet, språk och minne, samt till viss del motorisk och visuospatial funktion. Skillnaderna kvarstod när barnen, vars mödrar hade en hårhalt över 10 mg Hg/kg, togs bort vid beräkningen. En möjlig felkälla i studien är att man har en samtidig exponering för PCBer i valspäck, som i sig skulle kunna påverka testresultaten. Man har dock korrigerat för PCB-exponeringen hos cirka hälften av de studerade barnen och funnit att de statistiska skillnaderna i testresultat mellan grupper med låg respektive hög MeHg-exponering kvarstår (Budtz-Jørgensen et al. 1999). PCB-belastningen har dock analyserats i navelsträngsvävnad och utförts på två olika laboratorier. I en senare analys av materialet konstaterar man att MeHg sannolikt är en viktigare faktor för att förklara de CNS-effekter man observerat än PCB, men att samtidig PCB-exponering eventuellt kan förstärka de MeHg-inducerade effekterna vid hög MeHg-exponering. Man betonar dock att tolkningen är svår (Grandjean et al. 2001b).

Effekter av en samtida exponering för MeHg och PCBer har även studerats hos en grupp om 212 barn i USA (Stewart et al. 2003). MeHg-halten i hår hos mödrarna under graviditeten var 0,50 mg/kg (median), och man fann en svag interaktion mellan prenatal exponering för MeHg och PCBer och kognitiv förmåga, men sambanden är svårtolkade. De interaktionseffekter som observerades vid 38 månaders ålder sågs inte vid 54 månaders ålder. Sannolikt krävs ytterligare studier för att klargöra de eventuella interaktionerna mellan PCBer och MeHg vid prenatal exponering.

I en liknande longitudinell studie på ögruppen Seychellerna, följdes 779 par av mödrar och barn (Myers et al., 1995b). Cirka 85 procent av befolkningen på Seychellerna äter havsfisk varje dag, de kvinnor som ingick i studien rapporterade att de åt fisk cirka 12 gånger per vecka. Medianhalten Hg i fisk varierade mellan 0,5 och 0,25 mg/kg beroende på fiskart. Som mått på exponering för MeHg valdes halten Hg i hår hos modern under graviditeten, medelhalten var 6,8 mg/kg (spridning 0,9-25,8 mg/kg). Studien föregicks av en pilotstudie som omfattade 804 barn, vars mödrar hade Hg-halter i hår på i median 6,6 mg/kg under graviditeten (Myers et al 1995a). I pilotstudien fann man att resultaten i ett utvecklingstest som utfördes mellan 1 och 25 månaders ålder oftare var abnormt eller tveksamt hos barn vars mödrar hade Hg-halter i hår över 12 mg/kg än hos barn vars mödrar hade lägre Hg-halter i hår (Myers et al 1995a). Man fann ingen korrelation mellan prenatal MeHg exponering och den mentala och psykomotoriska utvecklingen hos 740-780 barn vid 6,5, 19 eller 29 månaders ålder (Myers et al., 1995b; Davidson et

al., 1995). Vid omkring 5 års ålder testades 711 av barnen med avseende på bl.a. kognitiv förmåga, språk, läsning, rumslig orienteringsförmåga, problemlösning och socialt beteende (Davidson et al., 1998). Man fann inga negativa samband mellan tidig exponering för MeHg och barnens utveckling, däremot en positiv korrelation mellan prenatal MeHg exponering och resultat i språklig förmåga samt problemlösning, och hos pojkar också spatial förmåga. Vid 9 års ålder undersöktes 21 olika parameterar för utvecklingen av CNS hos 643 av barnen (Myers et al. 2003). Förbättrade testresultat av hyperaktivitetsindex med ökande prenatal MeHg-exponering och ett negativt samband med utfall i ett av testerna hos pojkar rapporterades, men sammantaget bedömdes resultaten inte vara av biologisk relevans. I övrigt sågs inga MeHg-relaterade samband. Vid 9 års ålder testades 87 av barnen från en pilotkohort på Seychellerna med avseende på kognitiv förmåga, syn och motorik (Myers et al 1995a; Davidson et al. 2000). Inga negativa samband kunde ses mellan barnens förmåga/neurologiska funktion och prenatal MeHg-exponering, däremot sågs ett positivt samband hos pojkar.

Resultaten från ett stort antal djurstudier på både gnagare och apa visar också att effekter i CNS under utveckling efter prenatal eller tidig postnatal exponering, liknande de man observerat hos människa, är en känslig parameter (för översikt se NRC, 2000).

Slutsatser

Effekter på nervsystemet vid exponering för MeHg under fostertiden har studerats i flera populationer med förhöjd kronisk exponering. Från de två viktigaste studierna har motsägelsefulla resultat rapporterats. På Seychellerna ses inget samband mellan prenatal MeHg-exponering och negativa effekter upp till 9 års ålder, medan man från Färöarna rapporterar ett signifikant samband mellan prenatal MeHg-exponering och barns utveckling beträffande framför allt uppmärksamhet, språk och minne vid 7 års ålder.

Effekter på immunförsvaret och inflammatoriska processer

n-3-fettsyror

Ökad bildning av eikosanoider från n-6 fettsyror (AA) i förhållande till eikosanoider från n-3-fettsyror har förts fram som en möjlig mekanism för blodproppsbildning och för sjukdomar med inflammatorisk eller immunologisk bakgrund, t.ex. allergier, reumatism och tarmåkommor (Mori och Beilin 2004). Vissa leukotriener bildade från AA har proinflammatoriska egenskaper. Flera av de leukotriener som bildas från EPA och även DHA har låg inflammatorisk effekt och större intag har i vissa studier visats kunna hämma bildning av markörer för inflammation i blodet, som cytokiner (TNF- α , IL-6 och IL-1 β), CRP, samt minska proliferation av lymfocyter och reaktiva syreradikaler.

Interventionsstudier på människa har inte gett entydiga resultat när det gäller effekterna av olika n-6- och n-3-fettsyror på inflammatoriska markörer i kroppen (Devaraj et al. 2006). I allmänhet har små eller inga effekter påvisats hos friska vuxna vid intag via kosten eller som tillskott av fiskolja (Devaraj et al. 2006; Blok et al. 1997; Thies et al. 2001; Murphy et al. 2006; 2007).

I studien av Blok et al. (1997) fick vuxna försökspersoner tillskott av n-3-fettsyror i form av fiskolja under ett års tid. Doseringen varierade från 1,06 g/d till 3,2 g/d n-3-fettsyror. Jämfört med en kontrollgrupp sågs inga effekter på ex vivo stimulerad bildning av cytokiner i helblod (IL-1 β , TNF- α eller interleukin 1 receptor antagonist, IL-1RAa).

Intag av antingen 2 g α -linolensyra, 0,7 g AA, 0,7 g DHA eller 1 g EPA+DHA (som fiskolja) per dag under 12 veckor påverkade inte heller en rad markörer för inflammation hos äldre vuxna (Thies et al. 2001). Däremot noterades minskad halt av vissa markörer för kärlaktivitet efter intag av α -linolensyra och fiskolja, vilket kan vara gynnsamt ur bl.a. hjärt- och kärlsynpunkt.

Tillskott av 0,12-0,15 g/d långkedjiga n-3-fettsyror (EPA, DPA, DHA) under 6 veckor i form av bl.a. fiskolja påverkade inte markörer för inflammation hos friska vuxna med ett lågt kostintag av dessa fettsyror (Murphy et al. 2006). I en annan studie sågs ingen effekt på inflammationsmarkörer (CRP i blod eller TXB2 i urin) hos överviktiga vuxna med hypertriglyceridemi efter tillskott av 1 g/d EPA+DHA under 6 månader (Murphy et al. 2007). Man fann dock att ökad halt långkedjiga n-3-fettsyror i röda blodkroppar var kopplad till lägre nivåer av dessa markörer.

Tillskott av 0,57 g EPA och 0,38 g DHA per dag i form av fiskolja till fullgångna spädbarn från 7 till 12 månaders ålder påverkade inte markörer för inflammation, t.ex. C-reaktivt protein, IL-2 receptor, TNF- α , IL-10, eller plasma IgE (Damsgaard et al. 2007). Däremot sågs en ökning av INF- γ stimulering in vitro, som föreslagits som markör för immunsystemets mognad.

Som jämförelse kan nämnas att genomsnittsintaget av n-3-fettsyror i den vuxna svenska befolkningen är: α -linolensyra 1-2 g/d, AA 0,1 g/d, EPA 0,1 g/d och DHA 0,2-0,25 g/d (Becker och Pearson 2002).

Allergier och atopi

En del epidemiologiska studier antyder att n-3-fettsyror, speciellt långkedjiga från fisk, eller balansen mellan n-6 och n-3-fettsyror spelar roll för uppkomsten av olika allergiska åkommor som astma och atopiska tillstånd (Wong 2005; Prescott och Calder 2004; Oddy et al. 2004; Trak-Fellermeier et al. 2004; Nafstad et al. 2003; Dunder et al. 2001; Hoff et al. 2005). Resultaten från kliniska interventionsstudier hos allergiker är däremot motstridiga.

I studien av Dunder och medarbetare (2001) mättes bl.a. fettsyrasammansättningen i serum (kolesterolestrar) hos finska barn i olika åldrar med atopisk dermatit, rhinit eller astma samt hos friska matchade kontroller. Hos barn som i samband med basmätningen hade atopisk dermatit var halten av EPA och DHA i serum lägre, annars sågs inga statistiska skillnader i fettsyramönstret för någon allergiform. Intaget av fisk vid basmätningen skilde sig inte mellan grupperna men det var signifikant lägre vid uppföljningen hos de barn som under tiden hade utvecklat atopi.

I en tysk tvärsnittsstudie av vuxna påvisades lägre risk för allergisk sensibilisering och rhinit bland personer med högst intag (uppdelat i kvartiler) av α -linolensyra och högst halt EPA i röda blodkroppar (Hoff et al. 2005). Däremot fann man inget samband med n-6/n-3-kvoten eller övriga fettsyror. Intaget av både linolsyra och EPA var lägre än i den svenska befolkningen.

Broadfield och medarbetare (2004) fann inget samband mellan intaget av n-3-fettsyror eller halten n-3-fettsyror i röda blodkroppar hos personer med astma och friska kontroller. Däremot var ökad halt linolsyra (n-6) associerad med en signifikant minskad risk för astma.

Nafstad och medarbetare (2003) fann att risken för allergisk rhinit (hösnuva) var signifikant lägre hos norska barn som under det första levnadsåret ätit fisk jämfört med dem som inte ätit fisk. I en svensk studie fann man att regelbunden fiskkonsumtion före ett års ålder var associerad med en minskad risk för att utveckla allergiska åkommor vid 4 års ålder (Kull et al. 2006).

En meta-analys av nio randomiserade, kontrollerade studier där barn (> 2 år) med astma fått tillskott av långkedjiga n-3-fettsyror i mer än fyra veckor visade ingen signifikant effekt på symptom (Thien et al. 2003). Tillskott av n-3-fettsyror i form av fiskolja till barn med astma i familjen visade måttlig nedgång i förekomsten av hosta bland atopiska barn men inte bland barn utan atopi. Ingen effekt sågs på förekomsten av symptom som "pip i halsen" (wheeze) (Peat et al. 2004). Studier med supplementering med n-3-fettsyror under graviditet antyder att immunfunktion hos barnet kan påverkas (Dunstan

och Prescott 2005). Ytterligare studier behövs för att klargöra n-3-fettsyrornas betydelse.

Reumatoid artrit

En del epidemiologiska data antyder ett samband mellan konsumtion av fisk och risken för att utveckla reumatism (James et al. 2003). Flera interventionsstudier har visat att tillskott av n-3-fettsyror i form av fiskolja kan lindra symptom eller minska behovet av mediciner (James et al. 2003; Rennie et al. 2003). Ett par senare studier har inte kunnat påvisa någon klar effekt (Remans et al. 2004; Sundrarjun et al. 2004). I en studie fann man en förbättring av symptomen hos patienter som fått antingen fiskolja eller en kombination av fiskolja och olivolja, där förbättringen var tydligast hos den senare gruppen (Berbert et al. 2005). Doserna av n-3-fettsyror var mellan 1-7 g/d och studielängd 3-12 månader. En rad faktorer kan ha påverkat resultaten i dessa studier inklusive studielängd, dosering, följsamhet, bortfall, kostsammansättning, sjukdomsgrad och -längd.

Andra tillstånd

Andra åkommor med inflammatorisk bakgrund som satts i samband med intaget av n-3-fettsyror är bl.a. cystisk fibros, inflammatoriska tarmsjukdomar (ulcerös colit, Chron's sjukdom) och psoriasis. Interventionsstudier med stora doser n-3-fettsyror i form av fiskolja har inte visats ha någon klar effekt vid cystisk fibros (Beckles-Wilson et al. 2005) och resultaten för olika inflammatoriska tarmsjukdomar är också motstridiga (MacLean et al. 2005; Belluzi 2002). Merchant och medarbetare (2005) fann att ökat intag av α -linolensyra och i viss mån linolsyra, men inte långa n-3-fettsyror eller fiskkonsumtion, var förenat med minskad risk för lunginflammation bland medelålders och äldre män i USA.

Slutsatser

Sammanfattningsvis kan konstateras att betydelsen av intaget av fisk och n-3-fettsyror för risken att utveckla allergier och olika inflammatoriska tillstånd ännu är oklar. Det finns dock studier som visat gynnsamma effekter av supplementering av stora doser av långa n-3-fettsyror i form av fiskolja vid vissa tillstånd, t.ex. reumatisk artrit, medan supplementering inte haft några klara effekter vid astma, cystisk fibros eller inflammatoriska tarmsjukdomar.

Dioxiner/PCBer

Epidemiologiska studier har undersökt sambanden mellan dioxinexponering och immunförsvarets funktion, både på vuxna och på barn. Hög exponering för den mest giftiga dioxinen, TCDD, har i studier av yrkesexponerade individer satts i samband med förändringar i markörer av immunförsvarets funktion, som till exempel förändring av mängden vita blodkroppar och antikroppar i blodet (Halperin et al. 1998; Jennings et al.

1988; Neubert et al. 1993; Ott et al. 1994). Sambanden är dock osäkra och det går heller inte att fastställa om de observerade förändringarna har någon betydelse för hälsan.

Resultat från studier av immunförsvarsmarkörer hos barn i USA (Karmaus et al. 2001) och Holland antyder ett samband mellan dioxin- och PCB-exponering under fosterstadiet och små förändringar i mängden vita blodkroppar och antikroppar tidigt efter födseln. I vissa studier sågs även ett samband mellan PCB- och/eller dioxinexponering under fosterstadiet och uppväxten, och ökad risk för öroninfektioner (Karmaus et al. 2001; ten Tusscher et al. 2003; Weisglas-Kuperus et al. 1995; Weisglas-Kuperus et al. 2000; Weisglas-Kuperus et al. 2004). I flera av dessa studier sågs effekter på frekvens och grad av astma och allergier, men dessa resultat är svårtolkade och både positiva och negativa samband med dioxin/PCB-exponering observerades.

Sambanden sågs i populationer med dioxin- och PCB-nivåer som ligger i närheten av de som gravida kvinnor har i Sverige idag (Glynn et al. 2001). Det går dock utifrån dessa studier inte att dra slutsatser om eventuella hälsomässiga samband mellan PCB- eller dioxinexponering och immunförsvarets funktion, eftersom de enskilda studierna ofta inte kunnat ta hänsyn till medicinska faktorer eller livsstilsfaktorer som kan tänkas ha påverkat de funna resultaten. Djurstudier stöder dock de fynd som gjorts i epidemiologiska studier. Dioxin påverkar till exempel thymusfunktionen, vilket orsakar nedreglering av immunförsvaret hos försöksdjur, främst genom påverkan på sammansättningen av T-lymfocyter i kroppen (Van Loveren et al. 2003).

Slutsatser

Hög TCDD-exponering hos yrkesarbetande har satts i samband med förändringar av markörer för immunförsvarets funktion, men det går inte att fastställa att dessa förändringar har betydelse för hälsan. Även hos barn sågs samband mellan dioxin/PCB-exponering och förändringar i mängden vita blodkroppar, antikroppar och även i vissa fall ökad risk för öroninfektioner. Sambanden mellan astma/allergier och dioxinexponering är dock svårtolkade. Även i djurförsök ses påverkan på immunstatus, bl a i form av en nedreglering av immunförsvaret på råttan.

MeHg

Immunförsvarets påverkan vid exponering för kvicksilver har studerats relativt litet och inga studier finns rapporterade om effekter av MeHg på immunförsvaret in vivo hos människa, bortsett från en studie av nyfödda i Quebec som exponerats prenatalt för både PCBer och MeHg (Bilrha et al. 2003; Belles-Isles et al. 2002). I navelsträngsblod fann man förändrad sammansättning av T-, B- och NK-celler samt förändrad cytokinrespons. Förändringar i T- och B-cellernas sammansättning har korrelerats till yrkesmässig exponering för oorganiskt kvicksilver (Hg^0) och autoimmun respons (Moszczynski 1998), men resultaten är inte entydiga. Effekter av MeHg på immunförsvaret har studerats i ett antal in vivo-studier på råttan och mus, och i in vitro-försök. Studierna varierar i design och vilka immunologiska parametrar som studerats. Inte i någon av in vivo-studierna har man kunnat identifiera ett NOEL, dvs. en dos vid vilken inga effekter har observerats, alternativt har endast en dos använts. Effekter som rapporterats vid

exponering av vuxna djur för MeHg är minskad tymusvikt, reducerad NK-cellaktivitet, minskad motståndskraft mot virusinfektion, förändringar i sammansättning av T- och B-celler, ändrad celldelningsrespons och autoimmunitet (Ilbäck et al 1991a Ilbäck et al., 1996; Ortega et al., 1997; Thompson et al., 1998; King et al. 2003 a,b, Häggkvist et al. 2005). Studier av effekter på immunförsvarets utveckling vid exponering för MeHg under fostertiden eller strax efter födseln har även rapporterats i några studier. Effekter på tymus- och mjältvikt, ändringar i antal lymfocyter i blodet, NK-cellaktivitet, celldelningsrespons och sammansättning av T- och B-celler har rapporterats (Ilbäck 1991b; Thuvander et al., 1996; Wild et al., 1997). Förändrade nivåer av essentiella spårämnen som järn, kalcium, mangan och zink har vidare observerats hos MeHg-exponerade möss i en virusinfektionsmodell (Ilbäck et al. 2000).

Känsligheten i immunologisk respons varierar mellan olika musstammar, vilket eventuellt kan förklaras av skillnader i demetylering av metylkvicksilver till oorganiskt kvicksilver, som sedan påverkar det immunologiska systemet (Hultman och Hansson-Georgiadis, 1999).

Slutsatser

Det fåtal studier på gnagare som rapporterats, visar att MeHg har potential att påverka immunförsvaret hos vuxna och hos foster. Studierna ger dock inte något entydigt svar på vilka de känsligaste immunologiska parametrarna är eller i vilken riktning MeHg påverkar respektive parameter. Det är oklart i vilken mån MeHg utövar effekter på immunförsvaret vid låga exponeringsnivåer och också vilken högsta exponeringsnivå som inte ger upphov till effekter.

Hjärt- och kärlsjukdomar, ateroskleros

n-3-fettsyror

En rad meta-analyser och systematiska analyser av interventionsstudier och epidemiologiska studier tyder på att konsumtion av n-3-fettsyror i form av fisk eller fiskolja kan skydda mot död i hjärt- och kärlsjukdom (Fødevarerdirektoratet 2003; SACN/COT 2004; He et al. 2004a,b; EFSA 2005, Studer et al. 2005; Wang et al. 2006). Dokumentationen är bäst för personer med hög risk för hjärt- och kärlsjukdom. En meta-analys visade dock ingen signifikant effekt (Hooper et al. 2004).

Hoopers och medarbetares analys omfattade 48 randomiserade kontrollerade interventionsstudier med minst 6 månaders behandlingstid och 41 kohortstudier omfattande individer med eller risk för hjärt- och kärlsjukdom samt den allmänna befolkningen (Hooper et al. 2004). Både n-3-fettsyror av vegetabiliskt ursprung (α -linolensyra) och från fisk, antingen som fisk eller fiskolja inkluderades. Författarnas generella slutsats är att tillskott av n-3-fettsyror inte var förenat med tydliga fördelar avseende totaldödlighet, insjuknande eller död i hjärt- och kärlsjukdomar.

Slutsatsen av meta-analysen är emellertid starkt påverkad av en stor interventionsstudie av manliga patienter med kärlkramp (Burr et al. 2003). I studien ingick 3000 män med angina varav omkring hälften hade haft en hjärtinfarkt. Männerna indelades i fyra grupper och fick råd att äta två portioner fet fisk per vecka (utan specificering av typ av fisk), alternativt att ta dagliga tillskott av fiskoljekapslar (3 g); äta mer frukt, grönsaker och havre; båda dessa råd; eller mer allmänna kostråd som inte omfattade några av de förstnämnda råden. Fiskolja gavs till dem i fiskgruppen som hade svårt att äta fisk. I en senare fas indelades fiskgruppen i en grupp som fick fortsatta råd att äta fisk och en som fick fiskolja. Sammanlagt 1109 män fick råd om att äta fisk och 462 att äta fiskolja. Efter 3-9 års uppföljning fann man ingen skillnad i totaldödlighet mellan kontrollgruppen och gruppen som fick råd om att äta fisk, men risken för hjärtdöd var högre i fiskgruppen, i huvudsak påvisad i gruppen som fick fiskolja. Följsamhet till råden kontrollerades hos omkring 40 procent av männen vid 6 månader med ett frågeformulär och plasmahalten av EPA mättes i en mindre grupp (29 till 39 män). Både frågeformulär och EPA i plasma tydde på att följsamheten i genomsnitt var rimligt god. EPA-intaget i fiskgruppen ökade från 0,1 g/d till 0,5 g/d, men spridningen var stor.

I Hoopers meta-analys ingick 15 randomiserade kontrollerade studier (RCT) med uppgift om totaldödlighet och den relativa risken i interventionsgruppen var 0,87 (CI: 0,73-1,03), men heterogeniteten mellan studierna var stor. Om studien av Burr et al. (2003) utesluts från analysen blir den relativa risken 0,83 (0,75-0,91) utan signifikant heterogenitet. I analysen av kohortstudier ingick tre studier och den relativa risken för totaldödlighet var 0,65 (CI: 0,48-0,88). I analysen av samtliga kardiovaskulära sjukdomstillfällen ingick 18 RCT och den relativa risken i interventionsgruppen var 0,95 (CI: 0,82-1,12). Om studien av Burr et al. (2003) utesluts var den relativa risken 0,9 (CI: 0,82-0,98). För de sju kohortstudierna som inkluderades var den relativa risken

för alla kardiovaskulära sjukdomstillfällen i interventionsgruppen 0,91 (CI: 0,73-1,13), men heterogeniteten var betydande mellan studierna.

Studer och medarbetare (Studer et al., 2005) analyserade resultat från 14 kontrollerade interventionsstudier där n-3-fettsyror getts som behandling för förhöjda blodfetter och för prevention av hjärt- och kärlsjukdom. Både primär- och sekundärpreventiva studier ingick. I de flesta studierna gavs n-3-fettsyror i form av fiskolja, i några studier även i form av fisk eller α -linolensyra. Uppföljningstiden var i genomsnitt 1,9 år (0,5-5 år). Någon uppgift om dosering redovisas inte. Kolesterolnivåerna i serum påverkades inte nämnvärt. Man fann en signifikant minskad risk för hjärtdödlighet (RR 0,68, CI: 0,52-0,90) och i sekundärpreventiva, men inte i primärpreventiva, studier även signifikant minskad totaldödlighet (RR 0,77, CI: 0,63-0,94).

I en meta-analys av 11 prospektiva populationsstudier påvisades minskad risk att dö i hjärt- och kärlsjukdom bland personer som åt fisk minst en gång per vecka jämfört med personer som åt fisk mer sällan än en gång per månad (He et al., 2004a). Uppföljningstiden var i genomsnitt 12 år. Risken minskade med ökat intag av fisk, 7 procent för varje ökning i fiskkonsumtionen med 20 g/d. I en liknade analys fann He och medarbetare (He et al., 2004b) att även risken för att drabbas av stroke var relaterad till fiskkonsumtionen. Här påvisades en statistiskt minskad risk redan vid en konsumtion 1-3 gånger per månad. Den relativa risken minskade med ökad konsumtion, men trenden var inte signifikant.

I en systematisk översikt av Wang och medarbetare (2006) inkluderades studier som pågått minst ett år. I analysen ingick 1 primärpreventiv RCT, 14 sekundärpreventiva RCT, 7 fall-kontrollstudier, 25 prospektiva kohortstudier av friska och 1 prospektiv kohortstudie av personer med tidigare hjärt- och kärlsjukdom. Intag av n-3-fettsyror i form av fisk, fiskolja och α -linolensyra beaktades. Författarna konstaterar att det finns starka belegg för en gynnsam effekt av långkedjiga n-3-fettsyror på hjärt- och kärlsjukdom och dödlighet för sekundärprevention, men att bevisen för primärprevention är svagare då antalet kontrollerade interventionsstudier är få.

I en japansk studie observerades en minskad risk (-19 %) för hjärt-kärlhändelser hos män med förhöjda kolesterolvärden som utöver behandling med statiner fått tillskott av 1,8 g/d EPA (som etylstrar) under i genomsnitt 4,6 år jämfört med en kontrollgrupp som enbart fått statiner (Yokoyama et al. 2007). Riskminskningen var dock statistiskt säkerställd endast hos män med tidigare koronarsjukdom. Någon skillnad i dödlighet i hjärt- och kärlsjukdomar mellan interventions- och kontrollgrupp sågs inte.

Resultaten av dessa analyser och studier tyder på att regelbunden konsumtion av fisk och n-3-fettsyror kan minska risken för hjärtdödlighet och totaldödlighet, främst bland personer med ökad risk. I Hoopers och medarbetares meta-analys av interventionsstudier bidrar främst studien av Burr et al. (2003) till att någon riskminskning inte kan säkerställas. Resultaten av denna studie skiljer sig från tidigare sekundärpreventiva studier, bl.a. DART-studien (Burr et al. 1989), som hade en liknande design, och GISSI-studien (GISSI 1999) där n-3-fettsyror gavs som fiskolja.

Studer et al. (2003) tar upp studien av Burr et al. (2003) men utesluter den från meta-analysen då man anser att den har flera metodologiska brister.

Effekten på hjärt- och kärlödlighet och stroke tillskrivs som regel de långkedjiga n-3-fettsyrorna som bl.a. tros minska risken för arytmier, trombosbildning och inflammation (Din et al. 2004). Vidare finns studier som tyder på att intag av fisk kan påverka aterosklerosprocessen (Erkkilä et al. 2005; McLaughlin et al. 2005). Konsumtion av fisk och fiskoljor påverkar även andra riskfaktorer och kan sänka triglyceridnivåerna i blodet (Harris 1997; Din et al. 2004).

Andra åkommor som relaterats till aterosklerotiska kärlförändringar är bl.a. åldersrelaterad makuladegeneration. Några epidemiologiska studier har funnit att frekvent konsumtion av fisk varit associerad med minskad risk (Cho et al. 2001; Seddon et al. 2005). I en analys av effekten av n-3-fettsyror på glykemisk kontroll och andra riskfaktorer för hjärt- och kärlsjukdom hos patienter med diabetes typ 2 konstateras att det vetenskapliga underlaget är ofullständigt för att några säkra slutsatser ska kunna dras, förutom att n-3-fettsyror kan sänka triglyceridnivåerna i blodet (MacLean et al. 2004).

Spädbarn som fått tillskott av långkedjiga n-3-fettsyror har konstaterats ha lägre blodtryck senare under barndomen (Forsyth et al. 2003). Studier på vuxna visar att tillskott av stora doser (flera gram per dag) långkedjiga n-3-fettsyror kan ge en blodtryckssänkning på i storleksordningen 1-2 mmHg, speciellt bland hypertoniker (Geleijnse et al. 2002).

Slutsatser

Regelbunden konsumtion av fisk kan bidra till att minska risken för hjärtdödlighet. Evidensen är starkast för personer med förhöjd risk. Kohortstudier pekar även på att en relativt måttlig konsumtion kan minska risken i den allmänna befolkningen. De skattningar av dos-respons som gjorts bygger på kohortstudier och varierar, vilket bl.a. kan bero på osäkerheter i kostdata som oftast baseras på frekvensmetoder. I analysen av He et al. (2004a) sågs en minskad risk vid konsumtion 1 gång per vecka eller oftare.

Dioxiner/PCBer

Dioxinexponering har satts i samband med en ökad risk för hjärt- och kärlsjukdom. I vissa studier av yrkesexponerad personal, personer som kommit i kontakt med Agent Orange i Vietnam samt i studier av Sevesopopulationen ses en ökad risk för ischemisk hjärtsjukdom (sammanfattat i JECFA, 57th meeting, WHO 2002). Även förändrade blodvärden, såsom ökad kolesterolhalt (Roegner et al., 1991) samt ökad triglyceridhalt (Roegner et al., 1991; Grubbs et al., 1995), kan korreleras till dioxinexponering i US Air Force-kohorten i Vietnam. Andra kohorter kan dock inte uppvisa samma förändrade blodvärden. I de av Hagmar och medarbetare studerade yrkesfiskarkohorterna på den svenska ost- och västkusten fann man att dödligheten i hjärt- och kärlsjukdom var 12-procent lägre hos ostkustfiskare jämfört med normalbefolkningen samtidigt som denna

fiskarkohort åt mer fet ostkust fisk än normalkonsumenten och också hade högre POP-halter i blodet (Svensson et al., 1995a).

MeHg

Den första studie som rapporterade ett samband mellan MeHg-exponering och risk för hjärtinfarkt/dödlighet kom från Finland och baserades på en kohort om 1833 män i östra Finland (Salonen et al 1995). Fiskkonsumtionen var stor; i genomsnitt 46,5 g/dag (min-max 0-619,2), och några av de vanligaste fiskarterna var siklöja, regnbåge, gädda och abborre, dvs. mager, lokalt fångad fisk. Hg-halten i hår var i genomsnitt 1,92 (min-max 0-15,67 mg/kg) och var korrelerad till fiskkonsumtionen. Personer som åt mer än 30 g fisk per dag hade en relativ risk (RR) för hjärtinfarkt på 1,87 (CI: 1,13-3,09) jämfört med personer med lägre fiskkonsumtion. Likaså var risken för hjärtinfarkt signifikant förhöjd hos dem som hade en Hg-halt i hår över 2 mg/kg jämfört med dem med en halt under 2 mg/kg (RR 1,69; CI: 1,03-2,76). Även dödlighet i hjärtinfarkt och total dödlighet var korrelerad till Hg-halten i hår.

Två uppföljande studier av kohorten har senare gjorts. Man har då undersökt sambandet mellan serumhalter av n-3-fettsyror och insjuknande i hjärt- och kärlsjukdom (197 fall av "coronary events" enl. författarna) (Rissanen et al 2000). I gruppen som hade de 20 procent högsta serumhalterna av n-3-fettsyror (DHA och DPA) var risken för insjuknande signifikant lägre (47 %) än hos dem som hade de 20 procent lägsta serumhalterna. Hos den tredjedel som hade en Hg-halt i hår som överskred 2 mg/kg fanns inte någon tydlig skyddande effekt av n-3-fettsyrorna. Hos de övriga var sambandet mellan serumhalter av n-3-fettsyror och risk för hjärtkärlsjukdom klart dosrelaterat, med en skyddande effekt med ökande serumhalter. I en senare uppföljning (Virtanen et al 2005) rapporteras liknande resultat. Totalt 282 fall av insjuknande i "acute coronary events" ingick i studien. Risken att insjukna var 1,07 (CI: 0,77-1,49) hos den tredjedel vars Hg-halter i hår var i intervallet 0,84-2,03 mg/kg jämfört med risken hos de som hade de lägsta Hg-halterna i hår (<0,84 mg/kg). Den tredjedel som hade Hg-halter i hår över 2,03 mg/kg hade en risk på 1,66 (CI: 1,20-2,29) att insjukna. Vid Hg-halter i hår under 2,03 mg/kg fann man en minskad risk för insjuknande med ökande serumhalter av DHA+DPA (RR 0,69, CI: 0,52-0,91), medan inget sådant samband sågs vid Hg-halter i hår över 2,03 mg/kg.

I en svensk prospektiv fall-kontroll studie studerades sambanden mellan fiskkonsumtion, MeHg-exponering och plasmanivåer av EPA och DHA (P-PUFA) och risken för insjuknande i akut hjärtinfarkt (Hallgren et al 2001). I studien ingick 78 fall och 156 matchade kontroller. De som åt fisk mindre än en gång i veckan hade en Hg-halt i röda blodkroppar (Ery-Hg) på i median 3,3 ng/g, medan de som åt fisk en gång i veckan eller oftare hade ett medianvärde på 5,2 ng/g. Jämfört med dem som hade Ery-Hg <3 ng/g, var den relativa risken för insjuknande 0,91 (CI: 0,49-1,69) hos dem som hade Ery-Hg 3-6 ng/g och 0,43 (CI: 0,19-0,95) vid Ery-Hg >6 ng/g. Ery-Hg och P-PUFA samvarierade. Man fann starka positiva samband mellan såväl P-PUFA som MeHg-exponering och minskande risk för insjuknande i akut hjärtinfarkt.

En tvärsnittsstudie av män med hjärtinfarkt och matchade kontroller från flera länder i Europa (Sverige ingick inte) fann man ett samband mellan halten Hg i naglar (N-Hg) och halten DHA i fettvävsbiopsier (Guallar et al 2002). Risken för akut hjärtinfarkt ökade med stigande N-Hg, och minskade vid stigande halt DHA i fettväven.

I en prospektiv studie av 1014 män från östra Finland fann man ett signifikant samband mellan förtjockning av kärlväggen i halsartären under 4 års tid (ett mått på pågående ateroskleros) och Hg-halten i hår (Salonen et al 2000). Effekten sågs i gruppen som hade Hg-halter i hår på över 2,81 mg/kg jämfört med övriga. Hg-halten i hår var i medeltal 1,8 mg/kg och högsta halten 23,3 mg/kg.

Effekter på blodtrycket har rapporterats i en studie på 917 sjuåriga barn från Färöarna som exponerats för MeHg i varierande grad under fostertiden (Sørensen et al 1999). Hg-halten i navelsträngsblod var i genomsnitt 31,77 µ/L (min-max 1-300 µg/L). Systoliskt och diastoliskt blodtryck var 14,6 respektive 13,9 mm Hg högre hos barn med Hg-halt i navelsträngsblod 10 µg/L jämfört med dem som hade den lägsta exponeringsnivåerna (1 µg/L). Effekten var starkast hos barn med födelsevikt < 3700 gram. Ingen ytterligare ökning sågs dock vid högre exponeringsnivåer. Moderns Hg-halt i hår vid förlossningen var också korrelerad till ökande blodtryck, men inte lika starkt som Hg-halten i navelsträngsblod. I svenska studier har man inte sett något samband mellan MeHg-exponering och blodtryck (Hallgren et al 2001).

Även hjärtrytmvariabiliteten vid sju års ålder var korrelerad till prenatal MeHg-exponering och Hg-halten i hår vid sju års ålder hos barnen på Färöarna (Sørensen et al 1999; Grandjean et al 2004, Murata et al 2004). Vid 14 års ålder sågs också ett sådant samband, men bara med den prenatala MeHg-exponeringen. Man bedömde att förändringarna var en effekt av skador på hjärnstammen.

Slutsatser

Epidemiologiska data indikerar att det finns ett samband mellan hög MeHg-exponering och ökad risk för akut hjärtinfarkt, men slutsatserna om hur dos-responskurvan ser ut är till viss del osäkra. I de svenska studier som gjorts har man inte funnit något sådant samband, och det kan sannolikt förklaras av att MeHg-exponeringen varit väsentligt lägre jämfört med i t.ex. de finska studierna. Snarare har det i de svenska studierna funnits ett positivt samband mellan MeHg-exponering och minskande risk för hjärtinfarkt. Det kan tolkas som att den skyddande effekt som n-3-fettsyror (och kanske också selen) har, överväger upp till en viss intagsnivå där de MeHg-inducerade negativa effekterna väger över.

Underlag för att bedöma om det finns ett samband mellan MeHg och stroke är ytterst begränsat. Svenska data, baserade på en population med låg MeHg-exponering, tyder inte på något positivt samband mellan MeHg och risk för stroke.

Det finns vissa indikationer på att exponering för MeHg under fostertiden eller barndomen är korrelerad till ökat blodtryck och små förändringar i hjärtrytmvariabilitet.

Betydelsen av dessa fynd är oklar, men skulle kunna ha ett samband med insjuknande i akut hjärtinfarkt. I svenska studier av vuxna har man inte sett något samband mellan exponering för MeHg och blodtryck, men exponeringsnivåerna var låga. Fler studier behövs för att klargöra detta.

Cancer

n-3-fettsyror

Betydelsen av fiskkonsumtionen och intaget av n-3-fettsyror för uppkomsten av olika cancerformer är oklar. Sammanvägningar av resultat från epidemiologiska studier visar på begränsade eller inga effekter (Hjartåker 2003; MacLean et al. 2006; Engeset et al. 2006).

Dioxiner/PCBer

Ett antal humanpopulationer har studerats för att klargöra sambandet mellan dioxiner och cancer, och dessa finns sammanfattade av IARC (IARC, 1997) och två expertgrupper inom WHO (Kogevinas 2000; WHO 2002). IARC har klassificerat TCDD som en humancarcinogen, baserat på tillräckliga evidens i djurförsök och begränsade evidens i humanstudier, de senare huvudsakligen epidemiologiska studier baserade på yrkesexponerade kohorter exponerade för TCDD. De epidemiologiska studierna visade ökad risk för cancer, alla cancerformer sammantagna, hos TCDD-exponerade kohorter från USA (NIOSH), Tyskland (BASF, "chemical workers") och Holland. I en av de tyska studierna observerades en positiv dos-responstrend. Bevisen för ett samband mellan specifika cancerformer (t.ex. lungcancer, non-Hodgkin lymfom) och TCDD-exponering var mindre tydliga (IARC, 1997).

WHO:s två riskbedömningar är baserade på prospektiva, väl genomförda studier av kohorter från industrier i Tyskland, USA, Holland och Storbritannien, på den sammanslagna kohort som användes i IARC:s bedömning samt på Seveso-kohorten. Man slår fast att det existerar en association mellan hög TCDD-exponering och ökad risk att dö i cancer och att detta samband troligen inte kan förklaras med confounding, men att denna möjlighet inte helt kan uteslutas. Det måste dock betonas att den sammantagna relativa risken (RR) endast var måttligt förhöjd, med faktorn 1,4 i de grupper som exponerats för högst doser under längst tid. Slutligen bör man komma ihåg att allmänbefolkningen exponeras för TCDD-nivåer som är två till tre tiopotenser lägre än de som kan beräknas som livstidsdoser hos de yrkesexponerade populationerna och hos Seveso-befolkningen (Kogevinas 2000; WHO 2002).

För cancerrisker förknippade med PCB-exponering finns det ett antal studier som antyder att yrkesmässig exponering för PCBer ökar dödligheten i cancer i olika organ såsom mage och tarm, lever, blodbildande organ och hud (melanom) (CICAD, 2000). Det finns dock ingen enhetlig bild som pekar på en viss cancerform, i många studier handlar det om en blandexponering och få fall.

En uppföljande cancerstudie av befolkningen som utsattes för dioxiner i samband med olyckan i Seveso publicerades 2001 (Bertazzi et al., 2001). Under hela observationsperioden ökade inte den sammantagna risken att dö i cancer. I zon B ökade dock risken att dö i vissa cancerformer i lymfatisk och blodbildande vävnad. Om en könsuppdelning gjordes fann man att män hade ökad risk att dö i cancer, alla former,

samt i specifika cancerformer som rektalcancer, lungcancer och leukemi (zon A+B). En särskild studie av bröstcancerincidensen i Sevesoområdet gav vissa indikationer på en ökad risk med ökad TCDD-halt i blodet (Warner et al., 2002).

Svenska tvärsnittsstudier där fiskarebefolkningar på väst- och ostkusten jämfördes med allmänbefolkningen visade ökad förekomst av vissa cancerformer (magsäck och hud) hos ostkustfiskarna (Svensson et al., 1995a). Frekvensen av multipelt myelom var högre hos ostkustfiskarna än hos västkustfiskarna, medan frekvensen av koloncancer var lägre. En förklaring kan vara att ostkustfiskarna har större intag av fet ostkustfisk och därmed av organiska miljökontaminanter. Ingen mätning av exponeringen för organiska miljökontaminanter gjordes dock i denna studie. Konklusion från studien var att ökningen i mag- och hudcancer inte med någon större säkerhet kunde bindas till exponering för persistenta organiska föreningar, eftersom fiskarna samtidigt exponerades för andra potentiellt carcinogena ämnen såsom arsenik och ämnen i rökt fisk (Svensson et al., 1995a).

I djurförsök kan neoplastiska förändringar i levern iakttas efter exponering för dioxiner och andra strukturellt närbesläktade ämnen. Korttidstester indikerar avsaknad av direkta DNA-skadande effekter, men de observerade carcinogena effekterna torde istället kunna förklaras av indirekta mekanismer innefattande kontroll av normal tillväxt och differentiering. Hos råttor har ett NOAEL-värde på 10 ng TCDD/kg kroppsvikt/dag beräknats, avseende tumöruppkomst i levern (Kociba et al. 1978).

Slutsatser

Det finns belägg för att klassificera dioxiner som humancarcinogen och dioxinernas carcinogena egenskaper ses även i djurförsök. Det är dock svårt att använda dessa data för att kvantifiera denna risk hos människa (exempelvis för framtagande av TDI). Det finns många brister i de epidemiologiska studierna avseende bl a behandlingen av confounding-problematik och multiexponering. Även exponeringsanalysen är i många fall bristfällig. Slutligen bör det understrykas att allmänbefolkningen exponeras för TCDD-nivåer som är två till tre tiopotenser lägre än de som kan beräknas som livstidsdoser hos de yrkesexponerade populationerna och hos Seveso-befolkningen, alltså i de kohorter där en riskökning beskrivs.

MeHg

IARC har klassificerat MeHg som en eventuell carcinogen för människa (klass 2B), (IARC, 1993). I en retrospektiv kohortstudie observerades ingen ökad risk att dö av cancer hos personer som överlevt Minamata-katastrofen (se nedan) jämfört med ålders- och könsmatchade kontrollpersoner från samma stad (Tamashiro et al., 1984). I en ekologisk studie observerades inga skillnader i dödlighet i cancer, men dödligheten i t ex levercancer var högre i området med förhöjd MeHg-exponering än i kontrollområdet (Tamashiro et al., 1986). Det finns dock svagheter i studien, bl.a. var alkoholkonsumtionen och prevalensen av hepatit B-infektion, faktorer som i sig kan leda till leversjukdom, högre i området med hög konsumtion av fisk. Vidare saknas ett egentligt mått på exponeringen för MeHg hos de män som ingick i studien.

I ytterligare en studie av dödlighet i cancer hos personer som överlevt katastrofen i Minamata fann man ingen ökad relativ risk för dödlighet hos dessa personer jämfört med matchade kontrollpersoner (Kinjo et al., 1996). Överlevande från Minamata-katastrofen löpte mindre risk att dö i magsäckscancer än kontrollgruppen, men högre risk att dö i leukemi. Den senare beräkningen är dock baserad på fem dödsfall, och underlaget är därför mycket osäkert.

I några djurstudier har man visat att njurtumörer utvecklas hos hanmöss, men inte hos honmöss, vid höga doser (översikt: NRC, 2000). Doserna har dock varit så höga att njurtoxicitet observerats och därför har man bedömt att tumörerna uppstår sekundärt som en följd av skador och vid reparation av njurceller. Hos råttor ser man däremot inte någon tydlig association mellan MeHg-exponering och uppkomst av tumörer. Indikationer på att MeHg kan verka som en tumörpromotor rapporteras från en studie på honmöss som exponerats för MeHg och därefter exponerats för uretan (Blakley et al., 1984).

Akuttoxiska effekter

Dioxiner/PCBer

Dioxiner och PCB är ämnen som lagras upp i kroppen under en längre tid och kan ge kroniska effekter (såsom cancer) om exponeringen varit tillräckligt hög och långvarig. Vissa av dioxineffekterna visar sig dock kort tid efter exponeringen om denna varit hög. Hudåkomman kloracne är en sådan effekt som observerades hos 0,6 procent av den exponerade Seveso-populationen, mestadels barn (Bertazzi et al., 1998). Kloracne iaktogs också i ett flertal av de studerade yrkesexponerade kohorterna (t.ex. Suskind och Hertzberg, 1984). Kloracne kan dock inte direkt kopplas till kroppsbelastningen för dioxiner och avsaknad av kloracne är inte detsamma som låg dioxinhalt i kroppen (Zober et al., 1997). Åkomman är reversibel, men det kan ta lång tid att bli fullt återställd.

MeHg

Symtom på akuta effekter efter MeHg-exponering observerades först i samband med miljökatastroferna i Japan och Irak (Bakir et al, 1973; Harada, 1995). Gemensamt för de drabbade människorna i Minamata och Irak var att nervsystemet, främst centrala nervsystemet, men också det perifera, drabbades. Parestesi (domningar i händer och fötter, stickningskänsla runt munnen), darrningar, dysartri (talsvårigheter), koordinations-störningar, syn- och hörsel förändringar och perifer neuropati är exempel på symtom. Hos vuxna är skadorna i hjärnan avgränsade till vissa specifika delar. Hög exponering under fosterstadiet resulterade i olika grader av skador på centrala nervsystemet, t.ex. blindhet, dövhet, förlamning, hyperaktiva reflexer, cerebral pares (CP-skada) och försenad mental utveckling.

I Japan och Irak fann man också att gravida kvinnor som exponerades och inte uppvisade några symtom på effekter födde barn med skador. Det observerades också att skadorna på centrala nervsystemet vid exponering under fosterstadiet skiljer sig från skadorna vid exponering hos vuxna. Hos foster ser man skador i hela hjärnan. Man vet inte orsaken till det, men det finns flera möjliga förklaringar. MeHg stör eller initierar flera biokemiska processer på cellnivå (t ex proteinsyntes, oxidativ stress, lipidperoxidation och mikrotubulifunktion). Vid obduktion av offer från Japan och Irak fann man att migrationen av neuron, dvs nervcellernas vandring ut till hjärnbarken, var störd. Sådana effekter ser man också i in vitro-studier (översikt: ATSDR, 1999; NRC 2000).

Komplexa blandningar av miljöföroreningar och deras sammanlagda effekt

Den svenska befolkningen utsätts för komplexa blandningar av miljöföroreningar i maten. I fet fisk finns förhöjda halter av en blandning av fettlösliga, svårnerbrytbara ämnen, medan mager fisk, främst sötvattensfisk, kan innehålla förhöjda halter av MeHg. Studier av serumnivåer av PCB och klorerade bekämpningsmedel hos kvinnor och män i Sverige har visat att halterna av vissa av föroreningarna samvarierar i kroppen (Glynn et al. 2000; Glynn et al. 2003). I bröstmjolk från svenska kvinnor finns stor samvariation mellan nivåer av dioxiner och icke dioxinlika PCBer (Glynn et al. 2001). Situationen är likartad i andra länder där man har problem med dioxiner och PCB i miljön. Detta innebär att ammande kvinnor med låg kroppsbelastning av dioxiner också med stor sannolikhet har låg kroppsbelastning av icke dioxinlika PCBer och vice versa. Det går inte, mot bakgrund av de kunskaper vi har idag, att bedöma vad denna blandexponering har för konsekvenser för hälsan.

I epidemiologiska studier av samband mellan dioxiner och hälsoeffekter hos barn och vuxna, som inte utsätts för höga yrkesexponeringar, går det mot bakgrund av ovanstående problematik inte med säkerhet att dra slutsatser om en observerad effekt beror på dioxin- eller PCB-exponering, eller på något annat främmande ämne. Det finns också exempel på befolkningsgrupper med relativt hög exponering för både PCBer och MeHg, vilket kan innebära tolkningssvårigheter när eventuella samband mellan exponering och hälsoeffekter studeras (Grandjean et al. 2001b; Stewart et al 2003). Djurförsök har visat att olika miljöföroreningar samverkar med varandra i kroppen och detta sker sannolikt också hos människan (Campagna et al. 2002; Chu et al. 2001). Med nuvarande underlag kan man inte uppskatta riskerna med den totala exponeringen för de komplexa blandningar av miljöföroreningar som människor utsätts för via maten.

Bilaga 2. Riskhantering

Gränsvärden – högsta tillåtna halter i livsmedel som saluhålls

Det råder internationell konsensus om att förekomsten av vissa organiska miljökontaminanter MeHg i fisk kan innebära en hälsorisk, och man har därför inom t ex EU enats om gränsvärden, dvs. högsta tillåtna halt kvicksilver i fisk som saluhålls.

För dioxiner (PCDD/DF) trädde gemensamma gränsvärden inom EU för animaliska livsmedel i kraft 1 juli 2002 (EG-förordning 466/2001; gränsvärde för fisk (muskelkött) och fiskprodukter 4 pg WHO-TEQ/g färskvikt). Under 2006 införlivades dioxinlika PCBer i gränsvärdesbestämningen, och förutom tidigare gränsvärden, som fortfarande gäller, finns nu även ett gemensamt gränsvärde för dioxiner, dibensofuraner och dioxinlika PCBer, vilket för fisk och fiskprodukter har bestämts till 8 pg WHO-TEQ/g färskvikt (EG-förordning 199/2006). Förordningen trädde i kraft i november 2006. I denna förordning har samtidigt ål fått ett högre total-TEQ-gränsvärde (12 pg WHO-TEQ/g färskvikt), då denna art har höga halter av dioxinlika PCBer i vissa delar av EU.

Sverige och Finland har ett undantag från gränsvärdet för dioxiner i fisk, vilket innebär att fisk kan saluföras på den inhemska marknaden även om dioxinhalterna överskrider gränsvärdet. Undantaget baseras på att länderna har kostråd som konsumenterna känner till och som bidrar till att den totala dioxinexponeringen, trots de höga halterna av dioxiner i viss vildfångad fet fisk från Östersjön, leder till att det tolerabla intaget inte överskrids. Det gällande undantaget har nyligen förlängts till december 2011 (EG-förordning 199/2006).

För närvarande har EU ett generellt gränsvärde för kvicksilver i fiskvaror på 0,5 mg/kg med undantag för vissa fiskarter (EG-förordning 466/2001). För arter som på grund av sitt levnadssätt ofta har högre kvicksilverhalter är gränsvärdet 1,0 mg/kg. För svenska vatten är det gädda och ål som omfattas av det högre gränsvärdet. Förordningen är under omförhandling.

Kostråd om fisk i Sverige

Livsmedelsverkets generella kostråd är 2-3 portioner (120 gram/portion) fisk och skaldjur per vecka, med variation mellan olika sorter (Enghardt Barbieri & Lindvall 2003). I råden nämns att det är bra om en av tre fiskmåltider består av fet fisk. Riktade kostråd för att begränsa konsumtionen av vissa fiskslag med förhöjda halter av miljöföroreningar introducerades 1967 och avsåg då främst insjöfisk med förhöjda kvicksilverhalter. Samma år började man också svartlista fiskevatten med hög MeHg-belastning (Vår Föda 1972). Senare har rekommendationer om begränsning av konsumtionen av viss fisk tillkommit p.g.a. kontaminering med organiska miljögifter som dioxiner och PCBer. Kostråden reviderades avseende organiska miljögifter 1995 (Darnerud et al. 1995; Wicklund Glynn et al., 1996) och avseende MeHg 1992 i samband med att svartlistningen av fiskevatten upphörde (SLV FS 1991:25).

Råden kompletterades 2003 och omfattar nu även vissa större rovfiskar (stor hälleflundra, svärdfisk, haj, rocka och tonfisk) beroende på förhöjda halter av kvicksilver. Råden om fet östersjöfisk innebär att kvinnor i barnafödande ålder och flickor bör begränsa sin konsumtion av fet fisk från Östersjön (vildfångad lax, strömming/sill och havsöring), lax och öring från Vänern och Vättern, samt röding från Vättern, till totalt i genomsnitt en måltid per månad, medan övriga konsumenter rekommenderas att i genomsnitt äta högst ett mål per vecka av dessa fiskar. Odlad lax omfattas inte av dessa råd. När det gäller insjöfisk som kan innehålla höga kvicksilverhalter rekommenderas gravida och ammande och kvinnor som står i begrepp att skaffa barn, att undvika rovfisk från insjöar och kustområden, dvs. gädda, abborre, gös och lake, men även stor hälleflundra, svärdfisk, haj, rocka och tonfisk. Konserverad tonfisk kan dock konsumeras utan begränsning.

Kostråden distribueras till landets mödravårdscentraler, och finns i sin helhet på Livsmedelsverkets webbplats www.slv.se.

Livsmedelsverkets kostråd om fisk

<i>Fiskslag</i>	<i>Gravida, ammande, kvinnor som står i begrepp att skaffa barn</i>	<i>Flickor, kvinnor i barnafödande ålder</i>	<i>Övriga konsumenter</i>	<i>Motiv</i>
Aborre, gädda, gös, haj, lake, stor hälleflundra, rocka, svärdfisk, tonfisk (färsk/fryst), ål	Avstå	Högst 1 gång/vecka	Högst 1 gång/vecka	Metylkviksilver
Lax, öring och sill/strömming från Östersjön och Bottniska viken	Högst 1 gång/månad	Högst 1 gång/månad	Högst 1 gång/vecka	Organiska klorföreningar, t.ex. PCB och dioxiner
Lax och öring från Vänern och Vättern	Högst 1 gång/månad	Högst 1 gång/månad	Högst 1 gång/vecka	Organiska klorföreningar, t.ex. PCB och dioxiner
Röding från Vättern	Högst 1 gång/månad	Högst 1 gång/månad	Högst 1 gång/vecka	Organiska klorföreningar, t.ex. PCB och dioxiner
Lever från torsk och lake	Avstå	Avstå	Avstå från regelbunden konsumtion	Flera miljöföroreningar
Rökt och gravad fisk (främst vakuumpförpackad)	Avstå	Ingen inskränkning av fisk från rena vatten/odlad fisk	Ingen inskränkning av fisk från rena vatten/odlad fisk	Listeriabakterier
Fisk för kallrökning/gravning	Djupfrysning 3-7 dygn rekommenderas före kallrökning/gravning			Parasiter
Insjöfisk från områden med cesiumnedfall	0-300 Bq/kg: I normal omfattning 300-1500 Bq/kg: Högst 1 gång/vecka >1500 Bq/kg: Högst några gånger/år >10000 Bq/kg: Avstå			Radioaktivt nedfall efter Tjernobylolyckan

Kostråd om fisk i andra länder

Flera länder har kostråd för fisk som baseras på både näringsmässiga och toxikologiska överväganden. De finska kostråden rekommenderar att fisk konsumeras minst två gånger i veckan, med variation mellan olika sorter (Livsmedelssäkerhetsverket 2006). Fiskar som undantas från de generella råden är stor (≥ 17 cm) strömming och vildfångad lax. Dessa kan ätas högst 1-2 gånger i månaden av barn, ungdomar och både kvinnor och män i fertil ålder. Strömming mindre än 17 cm (yngre än 4 år) har enligt finska myndigheter som regel dioxinhalter under EU:s gränsvärde. Gädda och andra rovfiskar från inhemska vattendrag kan ätas 1-2 gånger per månad. Vidare rekommenderas gravida och ammande kvinnor att avstå från gädda p.g.a. kvicksilverinnehållet. Storkonsumenter av rovfiskar (stor abborre, gös och lake som kan ackumulera kvicksilver) bör minska sin konsumtion.

I en rapport från danska Fødevaredirektoratet (2003) och i kostråd på webbplatsen (Fødevarestyrelsen) konstateras att fisk är ett hälsosamt livsmedel och att tidigare rekommendationer om konsumtion av 200-300 gram fisk per vecka, motsvarande 1-2 huvudmål per vecka med variation mellan magra och feta sorter samt regelbunden konsumtion av fiskpålugg. Råden baseras på näringsmässiga egenskaper hos fisk och på data om positiva hälsoeffekter av fisk för hjärt- och kärlsjukdomar. För vissa fiskar och fiskprodukter ges dock specifika råd om begränsning av eller försiktighet vid konsumtion beroende på innehåll av miljöföroreningar (kvicksilver, dioxin), PAH (rökta och grillade produkter), vitamin A (torskleverolja), kammusslor (kadmium), histamin (tonfisk, makrill), algtoxiner (ostron). För kvicksilver ges råd till gravida och ammande kvinnor att undvika större portioner av vissa rovfiskar (tonfisk, rocka, helleflundra, oljefisk (escolar), svärdfisk, sillhaj, gädda, abborre och gös) och att veckoportionen inte bör överskrida 100 g (barn under 3 år högst 25 g per vecka). För dioxin ges råd till kvinnor i barnafödande ålder att begränsa konsumtionen av stor fet fisk från Östersjön och Bottniska viken (högst en portion, ca. 125 gram, i månaden). Övriga kan äta östersjölax högst två gånger i månaden.

I Norge rekommenderas gravida och ammande att inte äta fisklever, gädda, abborre större än 25 cm, öring och röding över 1 kilo, haj, svärdfisk, rocka och tonfisk med undantag av konserverad tonfisk (Mattilsynet, 2005). Övriga grupper rekommenderas att inte äta dessa fiskslag oftare än en gång i månaden i genomsnitt. Man har även ett flertal regionala kostråd för att begränsa intaget av framförallt PCB och dioxiner, men även andra miljöföroreningar.

På uppdrag av Norges Mattilsyn har Vetenskapskommitten för Mattrygghet (VKM) låtit genomföra en värdering av konsumtion av fisk och skaldjur, där näringsmässiga fördelar med en sådan konsumtion sätts i relation till hälsorisker orsakade av miljöföroreningar och andra oönskade ämnen i fisk och skaldjur (VKM, 2005). I Norge är konsumtionen av fisk förhållandevis hög, cirka 65 g/d, och relationen mellan fet och mager fisk är ungefär 1:2. Bland de ämnen i fisk som har positiva effekter på hälsan

nämns vitamin D och n-3-fettsyror. Fiskkonsumtion och marina n-3- fettsyror bedöms vara viktiga vid graviditet, för fostrets utveckling och för att minska risken för hjärt- och kärlsjukdom. När det gäller miljöföroreningar anses främst kvicksilver, dioxiner samt dioxinlika PCBer kunna utgöra en potentiell risk vid konsumtion av fisk och skaldjur.

Sammanfattningsvis stöder VKM en rekommendation om högre fiskintag i Norge. Detta gäller särskilt dem som idag inte äter någon eller litet fisk. VKM ser inga hälsomässiga problem med en konsumtion av fyra fiskmåltider per vecka, varav högst två består av fet fisk. Beräkningar av kvicksilverintaget visar att intaget, även hos högkonsumenter av fisk, ligger långt under det gällande tolerabla intagsnivån. För enstaka personer som konsumerar speciellt Hg-förorenad fisk kan dock leda till att PTWI överskrids. När det gäller dioxiner och dioxinlika PCBer kan en konsumtion av mer än två måltider av fet fisk per vecka leda till ett överskridande av EU:s dioxin-TWI på 14 pg TEQ/kg kroppsvikt/vecka, vilket i första hand inte innebär direkta hälsorisker utan en minskning av säkerhetsmarginaler. Kvinnor i fertil ålder identifieras som en riskgrupp, men det är VKM:s åsikt att en generell rekommendation om ökad fiskkonsumtion inte kommer att leda till en för hög konsumtion av fet fisk med hälsorisker för foster och spädbarn. Dioxin-TEQ-intaget via födan hos barn (2-13 år) kommer i ett flertal fall att ligga över dioxin-TWI, men för det mesta kommer bidraget från annan mat än fisk att vara dominerande. VKM önskar se en fortsatt minskning av halterna av hälsoskadliga ämnen i fisk och skaldjur och inser samtidigt att utsläppsrestriktioner kommer att ha effekt först efter lång tid. För den odlade fisken kan dock exponeringskällor påverkas inom rimlig tid.

En risk- och nyttovärdering av konsumtion av fisk har genomförts i Storbritannien av de vetenskapliga kommittéerna för nutrition respektive toxikologi (SACN/COT, 2004). Rapporten slår fast att engelska konsumenter från hälsosynpunkt behöver äta mer fisk och rekommenderar minst två portioner per vecka, varav en bör bestå av fet fisk. En sådan konsumtion skulle troligen ha klart positiva hälsoeffekter avseende risken av insjukna i hjärt- och kärlsjukdomar och antas även ha positiva effekter på fosterutvecklingen. samma generella råd gäller även för gravida och ammande kvinnor, under förutsättning att vissa fiskar inte konsumeras – dessa är marlin, svärdfisk, haj och tonfisk. Man konstaterar att det inte finns tillräckligt underlag för att göra en kvantitativ analys av risk och nytta vad gäller fet fisk och innehållet av organiska miljöföroreningar. Istället ges separata rekommendationer om konsumtion för flickor och kvinnor i barnafödande ålder (en till två portioner av fet fisk per vecka, för att hålla intaget av dioxiner/dioxinlika PCB under TDI på 2 pg TEQ/kg kroppsvikt/dag) samt för kvinnor över barnafödande ålder, pojkar och män (en till fyra portioner fet fisk per vecka för att hålla intaget av dioxiner och dioxinlika PCB under en referensdos på 8 pg TEQ/kg kroppsvikt/dag). Denna referensdos har beräknats av COT och är baserad på riskbedömning för andra hälsoutfall än fostereffekter. Rapportförfattarna poängterade att ett tillfälligt överskridande av kostråden inte är hälsovådligt, utan att det är ett långvarigt högt intag som kan ha skadliga effekter hos riskgrupper. När det gäller gravida och ammande vilka inte tidigare har överskridit rekommendationerna om fet fisk, kan de utan hälsorisker för barnet öka sinkonsumtion av fet fisk till 2-3 portioner per vecka under graviditets- och amningsperioden.

EG-Kommissionen har presenterat generella konsumtionsråd för att begränsa exponeringen för MeHg och som riktar sig till gravida eller ammande kvinnor och kvinnor som planerar graviditet samt små barn (European Commission, 2004). Råden tillkom främst för konsumenter i länder där man saknar nationella kostråd. Man rekommenderar högst en portion á 100 g av vissa fiskarter, bl.a. gädda, och om man äter sådan fisk rekommenderas att man undviker konsumtion av annan fisk den veckan samt att tonfisk konsumeras högst 2 gånger per vecka. Begränsning av fiskkonsumtionen rekommenderas även för små barn.

I EFSA:s utlåtande om hälsorisker med konsumtion av vild och odlad fisk fokuseras främst på organiska miljöföroreningar (dioxiner, PCB) och metylkvicksilver samt n-3-fettsyror i de viktigaste konsumtionsfiskarna inom EU (EFSA, 2005). Även strömming beaktas. Man konstaterar att fet fisk är en betydelsefull källa för långkedjiga n-3-fettsyror och att regelbunden konsumtion av speciellt fet fisk (1-2 portioner per vecka) är gynnsamt ur hjärt- och kärlsynpunkt och är lämpligt för sekundärprevention av hjärt- och kärlsjukdom. Fisk kan också vara gynnsamt för fosterutvecklingen, men något optimalt intag har inte kunnat fastställas. Vid en konsumtion av fisk två gånger per vecka av de flesta fiskarter bedömer man att PTWI för MeHg och dioxiner inte kommer att överskridas, dock med vissa undantag. Beträffande kvicksilver konstateras att frekvent konsumtion av vissa stora rovfiskar, t.ex. tonfisk och gädda, ger ett betydande bidrag. När det gäller MeHg anser man att gravida kvinnor som konsumerar fisk två gånger per vecka inte riskerar att överskrida tolerabla intagsnivåer förutsatt att man inte äter vissa tonfiskarter oftare än en gång per vecka. Man nämner i det sammanhanget också att bl.a. gädda ofta innehåller höga halter MeHg. Mot bakgrund av de positiva hälsoeffekterna rekommenderar man konsumtion av fet fisk 1-2 gånger per vecka, undantaget fet fisk från Östersjön. Frekvent konsumtion av fet fisk som vild lax och strömming från Östersjön ger en större risk att TWI för dioxiner och dioxinlika PCBer överskrids, jämfört med konsumtion av annan fet fisk. När det gäller den feta östersjöfisken pekar man särskilt ut flickor som en känslig grupp. Vidare konstaterar man att det saknas vedertagen metodik för att på ett kvantitativt sätt värdera risk och nytta och man rekommenderar därför att verktyg tas fram för att göra sådana gemensamma kvantitativa värderingar möjliga. Vidare hänvisar man till nationella myndigheter för specifika konsumtionsråd.

Referenser

Abraham K, Hille A, Ende M, Helge H. Intake and fecal excretion of PCDDs, PCDFs, HCB and PCBs (138, 153, 180) in a breast-fed and a formula-fed infant. *Chemosphere*. 1994;29:2279-86.

Abraham K, Knoll A, Ende M, Papke O, Helge H. Intake, fecal excretion, and body burden of polychlorinated dibenzop-dioxins and dibenzofurans in breast-fed and formula-fed infants. *Ped Res* 1996;40:671-679.

Ahlborg U, Håkansson H, Waern F, Hanberg A. Nordisk dioxinriskbedömning – rapport från en nordisk expertgrupp. Nordiska Ministerrådet 1998 .Nord 1998:49.

Akabas SR, Deckelbaum RJ. Summary of a workshop on n-3 fatty acids: current status of recommendations and future directions. *Am J Clin Nutr*. 2006; 83(suppl):S1536-8S

Alaluusua S, Lukinmaa PL, Pohjanvirta R, Unkila M, Tuomisto J. Exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-para-dioxin leads to defective dentin formation and pulpal perforation in rat incisor tooth. *Toxicology* 1993;81:1-13.

Alaluusua S, Lukinmaa PL, Vartiainen T, Partanen M, Torppa J, Tuomisto J. Polychlorinated dibenzo-para-dioxins and dibenzofurans via mother's milk may cause developmental defects in the child's teeth. *Environ Toxicol Pharmacol* 1996;1:193-197.

Alaluusua S, Lukinmaa PL, Torppa J, Tuomisto J, Vartiainen T. Developing teeth as biomarker of dioxin exposure. *Lancet* 1999;353:206.

Alaluusua S, Calderara P, Gerthoux PM, Lukinmaa PL, Kovero O, Needham L, Patterson DG, Jr., Tuomisto J, Mocarelli P. Developmental dental aberrations after the dioxin accident in Seveso. *Environ Health Perspect* 2004;112:1313-8.

Allebeck P, Moradi T, Jacobsson A. Sjukdomsbördan i Sverige och dess riskfaktorer. Svensk tillämpning av WHO:s "DALY-metod" för beräkning av sjukdomsbörda och riskfaktorer. Karolinska institutet, Statens Folkhälsoinstitut Rapport nr A 2006:4. April 2006.

Allen JR, Barsotti DA, Lambrecht LK, van Miller JP. Reproductive effects of halogenated aromatic hydrocarbons on nonhuman primates. *Ann NY Acad Sci* 1979;320:419-25.

Amminger GP, Berger GE, Schafer MR, Klier C, Friedrich MH, Feucht M. Omega-3 Fatty Acids Supplementation in Children with Autism: A Double-blind Randomized, Placebo-controlled Pilot Study. *Biol Psychiatry*. 2007;61:551-3.

Andersen R, Molgaard C, Skovgaard LT, Brot C, Cashman KD, Chabros E et al. Teenage girls and elderly women living in northern Europe have low winter vitamin D status. *Eur J Clin Nutr.* 2005;59:533-41.

Anderson PD, Dourson M, Unrine J, Sheeska J, Murkin E, Stober J. Framework and case studies. *Comm Toxicol* 2002;8:431-502.

Andersson T, Nilsson Å, Håkansson L, Brydesten L. 1987. Kvicksilver i svenska sjöar. Naturvårdsverket Rapport 3291. Summary in English

Andersson Ö, Atuma S, Linder C-E, Bergh A, Hansson L. Organiska klorföreningar i fisk. Resultat från orienterande undersökningar 1985-1995. Livsmedelsverket, rapport 2 – 1997.

Ankarberg E, Petersson Grawé K. Intagsberäkning för dioxiner (PCDD/PCDF), dioxinlika PCBer och metylkvicksilver via livsmedel. Rapport 25-2005. Livsmedelsverket, Uppsala.

Appelgren M. Exponering för organiska miljögifter – Intagsberäkningar av PCB och dioxiner via livsmedel hos barn och ungdomar 1-24 år. Examensarbete i toxikologi, Institutet för Miljömedicin, Karolinska Institutet, 2002.

Appleton KM, Hayward RC, Gunnell D, Peters TJ, Rogers PJ, Kessler D, Ness AR. Effects of n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids on depressed mood: systematic review of published trials. *Am J Clin Nutr.* 2006;84:1308-16.

Asplund L, Svensson B-G, Nilsson A, Eriksson U, Jansson B, Jensen S, Wideqvist U, Skerfving S. Polychlorinated biphenyls, 1,1,1-trichloro-2,2-bis(p-chlorophenyl)ethane (p,p'-DDT) and 1,1-dichloro-2,2-bis(p-chlorophenyl)-ethylene (p,p'-DDE) in human plasma related to fish consumption. *Arch Environ Health* 1994;49:477-86.

Astorg P, Arnault N, Czernichow S, Noisette N, Galan P, Hercberg S. Dietary intakes and food sources of n-6 and n-3 PUFA in French adult men and women. *Lipids.* 2004; 39: 527-35.

ATSDR. 1999. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Toxicological Profile for Mercury (Update) U.S. Department of Health and Human Services, Agency for Toxic Substances and Disease Registry Atlanta, GA.

Axmon A, Rylander L, Strömberg U, Hagmar L. Altered menstrual cycles in women with a high dietary intake of persistent organochlorine compounds. *Chemosphere* 2004;56:813-9.

Axmon A, Rylander L, Strömberg U, Hagmar L. Female fertility in relation to the consumption of fish contaminated with persistent organochlorine compounds. *Scand J Work Environ Health.* 2002;28:124-32.

Axmon A, Rylander L, Strömberg U, Hagmar L. Time to pregnancy and infertility among women with a high intake of fish contaminated with persistent organochlorine compounds. *Scand J Work Environ Health*. 2000;26:199-206.

Axtell CD, Myers GJ, Davidson PW, Choi AL, Cernichiari E, Sloane-Reeves J, et al. Semiparametric modeling of age at achieving developmental milestones after prenatal exposure to methylmercury in the Seychelles child development study. *Environ Health Perspect* 1998;106:559-63.

Axtell CD, Cox C, Myers GJ, Davidson PW, Choi AL, Cernichiari E, et al. Association between methylmercury exposure from fish consumption and child development at five and a half years of age in the Seychelles Child Development Study: an evaluation of nonlinear relationships. *Environ Res* 2000;84:71-80.

Avenell A, Gillespie WJ, Gillespie LD, O'Connell DL. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and post-menopausal osteoporosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 3. Art. No.: CD000227.

Bakir F, Damluji SF, Amin-Zaki L, Murtadha M, Khalidi A, al-Rawi NY, Tikriti S, Dahahir HI, Clarkson TW, Smith JC, Doherty RA. Methylmercury poisoning in Iraq. *Science* 1973;181:230-41.

Bakker EC, Ghys AJ, Kester AD, Vles JS, Dubas JS, Blanco CE, Hornstra G. Long-chain polyunsaturated fatty acids at birth and cognitive function at 7 y of age. *Eur J Clin Nutr* 2003;57:89-95.

Bárány E, Bergdahl IA, Bratteby LE, Lundh T, Samuelson G, Skerfving S, et al. Mercury and selenium in whole blood and serum in relation to fish consumption and amalgam fillings in adolescents. *J Trace Elem Med Biol* 2003;17:165-70.

Becker W. Befolkningens kostvanor och näringsintag. Metod- och resultatanalys. Statens livsmedelsverk, Uppsala 1994.

Becker W. Konsumtion av frukt, grönsaker, fett och kostfiber. Kostfaktorers samband med kostsammansättning och näringsintag. SLV Rapport nr 11, 1995.

Becker W. Ät dubbelt så mycket! Resultat från en nordisk-baltisk undersökning (Norbagreen). *Vår Föda* 2002; 54(6): 32-5.

Becker W. Hur följs kostråden? Livsmedelsverket, 2006.
http://www.slv.se/templates/SLV_Page.aspx?id=15906.

Becker W, Enghardt Barbieri H. Svenska barns matvanor 2003 – resultat från enkäter. Livsmedelsverket, december 2004.

Becker W, Pearson M. Riksmaten 1997-98. Befolkningens kostvanor och näringsintag. Metod- och resultatanalys. Livsmedelsverket, Uppsala 2002.

Beckles-Wilson NNR, Everard MML. Omega-3 fatty acids (from fish oils) for cystic fibrosis. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Issue 3, Wiley & Sons.

Belles-Isles M, Ayotte P, Dewailly E, Weber JP, Roy R. Cord blood lymphocyte functions in newborns from a remote maritime population exposed to organochlorines and methylmercury. *J Toxicol Environ Health A* 2002;65:165-82.

Belluzi A. N-3 fatty acids for the treatment of inflammatory bowel diseases. *Proc Nutr Soc* 2002;61:391-5.

Berbert AA, Kondo CR, Almendra CL, Matsuo T, Dichi I. Supplementation of fish oil and olive oil in patients with rheumatoid arthritis. *Nutrition* 2005;21:131-6.

Bergdahl I, Svensson, M, Lundh T. 2006. Metallmätningar hos gravida kvinnor i Västerbotten. Rapport till Miljöövervakningsenheten, Kontrakt nr 215 0305, Naturvårdsverket.

Berglund M, Lind B, Björnberg KA, Palm B, Einarsson O, Vahter M. Inter-individual variations of human mercury exposure biomarkers: a cross-sectional assessment. *Environ Health* 2005;4:20.

Bertazzi PA, Bernucci I, Brambilla G, Consonni D, Pesatori AC. The Seveso studies on early and long-term effects of dioxin exposure. *Environ Health Perspect* 1998;106:625-633.

Bertazzi PA, Consonni D, Bachetti S, Rubagotti M, Baccarelli A, Zocchetti C, Pesatori AC. Health effects of dioxin exposure: a 20-year mortality study. *Am J Epidemiol.* 2001;153:1031-44.

Beydoun MA, Kaufman JS, Satia JA, Rosamond W, Folsom AR. Plasma n-3 fatty acids and the risk of cognitive decline in older adults: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Am J Clin Nutr.* 2007;85:1103-11.

Bignert, A. 2002. Comments concerning the national Swedish monitoring programme in fresh water biota 2001. Rapport från Naturhistoriska Riksmuseet. <http://www.nrm.se/download/18.4e32c81078a8d9249800013277/Limniska2002.pdf>.

Bignert A, Greyerz E, Nyberg E, Sundqvist K, Wiberg K. Geografisk variation i koncentrationer av dioxiner och PCB i strömning från Bottniska viken och norra egentliga Östersjön. Rapport 2005:23. Lst. Gävleborg, Umeå universitet.

Bilrha H, Roy R, Moreau B, Belles-Isles M, Dewailly E, Ayotte P. In vitro activation of cord blood mononuclear cells and cytokine production in a remote coastal population exposed to organochlorines and methyl mercury. *Environ Health Perspect* 2003;111:1952-7.

Birnbaum LS, Morrissey RE, Harris MW. Teratogenic effects of 2,3,7,8-tetrabromodibenzo-p-dioxin and three polybrominated dibenzofurans in C57BL/6N mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 1991;107:141-52.

Björnberg Ask K, Vahter M, Petersson Grawé K, Glynn A, Cnattingius S, Darnerud PO, Atuma S, Aune M, Becker W, Berglund M. Methyl mercury and inorganic mercury in Swedish pregnant women and in cord blood: influence of fish consumption. *Environ Health Perspect* 2003;111:637-41.

Björnberg Ask K, Vahter M, Grawé KP, Berglund. Methyl mercury exposure in Swedish women with high fish consumption. *Sci Tot Env* 2005a;341:45-52.

Björnberg KA, Vahter M, Berglund M, Niklasson B, Blennow M, Sandborgh-Englund G. Transport of methylmercury and inorganic mercury to the fetus and breast-fed infant. *Environ Health Perspect* 2005b;113:1381-5.

Blakley BR. Enhancement of urethan-induced adenoma formation in Swiss mice exposed to methylmercury. *Can J Comp Med* 1984;48:299-302.

Blok WL, Deslypere JP, Demacker PN, van der Ven-Jongekrijg J, Hectors MP, van der Meer JW, Katan MB. Pro- and anti-inflammatory cytokines in healthy volunteers fed various doses of fish oil for 1 year. *Eur J Clin Invest*. 1997;27:1003-8.

Bowman RE, Chantz SL, Weerasinghe NC, Gross ML, Barsotte DA. Chronic dietary intake of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin at 5 or 25 parts per trillion in the monkey, TCDD kinetics and dose-effect estimate of reproductive toxicity. *Chemosphere* 1989;18:243-252.

Broadfield EC, McKeever TM, Whitehurst A, Lewis SA, Lawson N, Britton J, Fogarty A. A case-control study of dietary and erythrocyte membrane fatty acids in asthma. *Clin Exp Allergy* 2004;34:1232-6.

Budtz-Jørgensen E, Keiding N, Grandjean P, White RF. Methylmercury neurotoxicity independent of PCB exposure. *Environ Health Perspect* 1999;107:A236-7.

Burdge GC. Metabolism of alpha-linolenic acid in humans. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2006;75:161-8.

Burdge GC, Calder PC. Conversion of alpha-linolenic acid to longer-chain polyunsaturated fatty acids in human adults. *Reprod Nutr Dev*. 2005;45:581-97.

Burdge GC, Jones AE, Wootton SA. Eicosapentaenoic and docosapentaenoic acids are the principal products of alpha-linolenic acid metabolism in young men. *Br J Nutr* 2002;88:355-63.

Burdge GC, Wootton SA. Conversion of alpha-linolenic acid to eicosapentaenoic, docosapentaenoic and docosahexaenoic acids in young women. *Br J Nutr* 2002;88:411-20.

Burr ML, Fehily AM, Gilbert JF, Rogers S, Holliday RM, Sweetnam PM, Elwood PC, Deadman NM. Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: diet and reinfarction trial (DART). *Lancet*. 1989;2:757-61.

Burr ML, Ashfield-Watt PA, Dunstan FD, Fehily AM, Breay P, Ashton T et al.. Lack of benefit of dietary advice to men with angina: results of a controlled trial. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2003; 57: 193-200.

Carrier G, Brunet RC, Brodeur J. Modeling of the toxicokinetics of polychlorinated dibenzo-p-dioxins and dibenzofurans in mammals, including humans. I. Nonlinear distribution of PCDD/PCDF body burden between liver and adipose tissues. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1995;131:253-66.

Campagna C, Guillemette C, Paradis R, Sirard MA, Ayotte P, Bailey JL. An environmentally relevant organochlorine mixture impairs sperm function and embryo development in the porcine model. *Biol Reprod* 2002;67:80-7.

Cho E, Hung S, Willett WC, Spiegelman D, Rimm EB, Seddon JM et al. Prospective study of dietary fat and the risk of age-related macular degeneration. *Am J Clin Nutr* 2001;73:209-18.

CICAD (Concise International Chemical Assessment Document). Polychlorinated biphenyls, human health aspects. IPCS, peer review draft, 24 July 2000.

Cohen JT, Bellinger DC, Connor WE, Kris-Etherton PM, Lawrence RS, Savitz DA, Shaywitz BA, Teutsch SM, Gray GM. A quantitative risk-benefit analysis of changes in population fish consumption. *Am J Prev Med* 2005a;29:325-34.

Cohen JT, Bellinger DC, Shaywitz BA. A quantitative analysis of prenatal methyl mercury exposure and cognitive development. *Am J Prev Med*. 2005b;29:353-65.

Cohen JT, Bellinger DC, Connor WE, Shaywitz BA. A quantitative analysis of prenatal intake of n-3 polyunsaturated fatty acids and cognitive development. *Am J Prev Med*. 2005c;29:366-74.

Concha G, Petersson Grawé K, Aune M, Darnerud PO. Svensk intagsberäkning av dioxiner (PCDD/PCDF), dioxinlika PCBer och metylkvicksilver för barn, baserad på aktuella analysdata samt kostundersökningen 2003. Resultatrapport till Naturvårdsverket, november 2006.

Cordier S, Garel M, Mandereau L, Morcel H, Doineau P, Gosme-Seguret S, Josse D, White R, Amiel-Tison C. Neurodevelopmental investigations among methylmercury-exposed children in French Guiana. *Environ Res* 2002;89:1-11.

Counter SA, Buchanan LH, Laurell G, Ortega F. Blood mercury and auditory neurosensory responses in children and adults in the Nambija gold mining area of Ecuador. *Neurotoxicology* 1998;19:185-96.

Chu I, Lecavalier P, Hakansson H, Yagminas A, Valli VE, Poon P, Feeley M. Mixture effects of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin and polychlorinated biphenyl congeners in rats. *Chemosphere* 2001;43:807-14.

Crump KS, Kjellström T, Shipp AM, Silvers A, Stewart A. Influence of prenatal mercury exposure upon scholastic and psychological test performance: benchmark analysis of a New Zealand cohort. *Risk Anal* 1998;18:701-13.

Damsgaard CT, Lauritzen L, Kjaer TM, Holm PM, Fruekilde MB, Michaelsen KF, Frokiaer H. Fish oil supplementation modulates immune function in healthy infants. *J Nutr*. 2007;137:1031-6.

D'Argy R, Dencker L, Klasson-Wehler E, Bergman Å, Darnerud PO, Brandt I. 3,3',4,4'-Tetrachlorobiphenyl in pregnant mice: Embryotoxicity, teratogenicity, and toxic effects on the cultured embryonic thymus. *Pharmacol. Toxicol.* 1987;61:53-57.

Darnerud PO, Wicklund Glynn A, Andersson Ö, Atuma S, Johnsson H, Linder C-E, Becker W. Bakgrund till de reviderade kostråden – PCB och dioxiner i fisk. *Vår Föda* 1996;47:10-21.

Davidson PW, Myers GJ, Cox C, Shamlaye CF, Marsh DO, Tanner MA, et al. Longitudinal neurodevelopmental study of Seychellois children following in utero exposure to methylmercury from maternal fish ingestion: outcomes at 19 and 29 months. *Neurotoxicology* 1995;16:677-88.

Davidson PW, Myers GJ, Cox C, Axtell C, Shamlaye C, Sloane-Reeves J, et al. Effects of prenatal and postnatal methylmercury exposure from fish consumption on neurodevelopment: outcomes at 66 months of age in the Seychelles Child Development Study. *JAMA* 1998;280:701-7.

Davidson PW, Palumbo D, Myers GJ, Cox C, Shamlaye CF, Sloane-Reeves J, et al. Neurodevelopmental outcomes of Seychellois children from the pilot cohort at 108 months following prenatal exposure to methylmercury from a maternal fish diet. *Environ Res* 2000;84:1-11.

De Vito MJ, Ross DG, Dupuy AE, Ferrario J, McDaniel D, Birnbaum LS. Dose-response relationships for disposition and hepatic sequestration of polyhalogenated dibenzo-p-dioxins, dibenzofurans and biophenyls following subchronic treatment in mice. *Toxicol. Sci.* 1998;46:223-34.

Diliberto JJ, de Vito M, Ross DG, Birnbaum LS. Time-course and dose-response relationships of subchronic dosing with (3H)-2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) on dosimetry and CYP1A1 and CYP1A2 activities in mice. *Organohalogen Compd.* 1998;37:381-84.

Din JN, Newby DE, Flapan AD. Omega 3 fatty acids and cardiovascular disease - fishing for a natural treatment. *BMJ* 2004;328:30-5.

Dunder T, Kuikka L, Turtinen J, Rasanen L, Uhari M. Diet, serum fatty acids, and atopic diseases in childhood. *Allergy* 2001; 56: 425-8.

Dunstan JA, Prescott SL. Does fish oil supplementation in pregnancy reduce the risk of allergic disease in infants? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005;5:215-21.

Dunstan JA, Simmer K, Dixon G, Prescott SL. Cognitive assessment at 2 1/2 years following fish oil supplementation in pregnancy: a randomized controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2006 Dec 21; [Epub ahead of print].

EFSA. Opinion of the scientific panel on contaminants in the food chain on a request from the European parliament related to the safety assessment of wild and farmed fish. *The EFSA Journal* 2005;1-118.

EG-förordning 199/2006. Kommissionens förordning (EC) no. 199/2006. Setting maximum levels for certain contaminants in foodstuffs (förändring av ramförordning EC no. 466/2001). *Official Journal of the European Community*, L32, 4 February 2006, 35-39.

EG-förordning 466/2001. Kommissionens förordning (EC) no. 466/2001. Setting maximum levels for certain contaminants in foodstuffs. *Official Journal of the European Community*, L77, 16 March 2001, 1-13.

Engeset D, Alsaker E, Lund E, Welch A, Khaw KT, Clavel-Chapelon F et al. Fish consumption and breast cancer risk. The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Int J Cancer.* 2006;119:175-82.

Enghardt Barbieri H, Pearson M, Becker W. Riksmaten - barn 2003. Livsmedels- och näringsintag bland barn i Sverige. Livsmedelsverket, Uppsala 2006.

Enghardt Barbieri H, Lindvall C. Svenska Näringsrekommendationer översatta till livsmedel. Underlag till generella råd på livsmedelsnivå. Livsmedelsverket, Rapport 1-2003.

Elinder CG, Gerhardsson L, Oberdörster G. Biological monitoring of toxic metals – Overview. I: Biological monitoring of toxic metals. Clarkson TW, Friberg L, Nordberg GF, Sager PR. New York, Plenum Press, 1988.

Engeset D, Alsaker E, Lund E, Welch A, Khaw KT, Clavel-Chapelon F et al. Fish consumption and breast cancer risk. The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Int J Cancer*. 2006; 119:175-82.

Eriksson P, Fredriksson A. Developmental neurotoxicity of four ortho-substituted polychlorinated biphenyls in the neonatal mouse. *Environ Toxicol Pharmacol* 1996;1:155-65.

Erkkilä AT, Lehto S, Pyörälä K, Uusitupa MI. n-3 Fatty acids and 5-y risks of death and cardiovascular disease events in patients with coronary artery disease. *Am J Clin Nutr* 2003;78, 65-71.

Ernæringsrådet. En kvantitativ vurdering af kostens betydning for dødeligheden af hjertesygdomme i Danmark. Publikation nr. 20, 2000.

Eurodiet core report. Nutrition & diet for healthy lifestyles in Europe; science & policy implications. *Public Health Nutrition* 2000;4(2A):265-73.

European Commission. Opinion of the Scientific Committee on Food, on the risk assessment of dioxins and dioxin-like PCBs in food. Update based on new scientific information available since the adoption of the SCF opinion of 22nd November 2000. Scientific Committee on Food, 2001.

European Commission. Health & Consumer Protection Directorate-General. Information note. Methyl mercury in fish and fishery products Brussels, 12 May 2004.

Faqi AS, Dalsenter PR, Mathar W, Heinrich-Hirsch B, Chahoud I. Reproductive toxicity and tissue concentrations of 3,3',4,4'-tetrachlorobiphenyl (PCB 77) in male adult rats. *Hum Exp Toxicol* 1998;17:151-56.

Fiskeriverket. 2005. Fakta om svenskt fiske, statistik till och med 2004 (<http://www.fiskeriverket.se/>).

Flesch-Janys D, Becher H, Gurn P, Jung D, Konietzko J, Manz A, Papke O. Elimination of polychlorinated dibenzo-p-dioxins and dibenzofurans in occupationally exposed persons. *J Toxicol Environ Health*. 1996;47:363-78.

FNB. Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein, and Amino acids (macronutrients). Institute of Medicine, National Academic Press, Washington:2005. se www.nap.edu.

Foran JA, Good DH, Carpenter DO, Hamilton MC, Knuth BA, Schwager SJ. Quantitative analysis of the benefits and risks of consuming farmed and wild salmon. *J Nutr* 2005; 135:2639-43.

Forsyth JS, Willatts P, Agostoni C, Bissenden J, Casaer P, Boehm G. Long chain polyunsaturated fatty acid supplementation in infant formula and blood pressure in later childhood: follow up of a randomised controlled trial. *BMJ* 2003;326:953-55.

Forsyth DS, Casey V, Dabeka RW, McKenzie A. Methylmercury levels in predatory fish species marketed in Canada. *Food Addit Contam* 2004;21:849-56.

Frangou S, Lewis M, McCrone P. Efficacy of ethyl-eicosapentaenoic acid in bipolar depression: randomised double-blind placebo-controlled study. *Br J Psychiatry*. 2006;188:46-50.

Freund-Levi Y, Eriksdotter-Jonhagen M, Cederholm T, Basun H, Faxen-Irving G, Garlind A, Vedin I, Vessby B, Wahlund LO, Palmblad J. omega-3 Fatty Acid Treatment in 174 Patients With Mild to Moderate Alzheimer Disease: OmegAD Study: A Randomized Double-blind Trial. *Arch Neurol*. 2006;63:1402-8.

Fødevaredirektoratet. Helhedssyn på fisk og fiskevarer. FødevareRapport 2003:17. Fødevaredirektoratet, København.

Fødevarestyrelsen, Danmark. Kostråd. Fisk og forureninger. Tillgänglig på webbplatsen 2006-11-14. <http://www.altomkost.dk>

Geleijnse JM, Giltay EJ, Grobbee DE, Donders AR, Kok FJ. Blood pressure response to fish oil supplementation: metaregression analysis of randomized trials. *J Hypertens* 2002; 20: 1493-9.

Geleijnse JM, Kok FJ, Grobbee DE. Impact of dietary and lifestyle factors on the prevalence of hypertension in Western populations. *Eur J Public Health* 2004;14:235-9.

Gerhardsson L, Lundh T, Welinder H. Metallmätningar hos gravida kvinnor. Rapport till miljöövervakningsenheten, Naturvårdsverket, kontrakt nr 2150204. 2005. Tillgänglig på Naturvårdsverkets webbplats: www.naturvardsverket.se.

Ghys A, Bakker E, Hornstra G, van den Hout M. Red blood cell and plasma phospholipid arachidonic and docosahexaenoic acid levels at birth and cognitive development at 4 years of age. *Early Hum Dev* 2002;69:83-90.

Gibson RA, Neumann MA, Makrides M. Effect of increasing breast milk docosahexaenoic acid on plasma and erythrocyte phospholipid fatty acids and neural indices of exclusively breast fed infants. *Eur J Clin Nutr*. 1997;51:578-84.

GISSI. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Gruppo Italiano per

lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. Lancet. 1999;354:447-55.
Erratum in: Lancet 2001;357:642. Lancet. 2007;369:106.

Gladen, B.C., et al., Development after exposure to polychlorinated biphenyls and dichlorodiphenyl dichloroethene transplacentally and through human milk. J Pediatr 1988;113:991-5.

Glynn AW, Wolk A, Aune M, Atuma S, Zettermark S, Maehle-Schmid M, Darnerud PO, Becker W, Vessby B, Adami HO. Serum concentrations of organochlorines in men: a search for markers of exposure. Sci Total Environ 2000;263:197-208.

Glynn AW, Atuma S, Aune M, Darnerud PO, Cnattingius S. Polychlorinated biphenyl congeners as markers of toxic equivalents of polychlorinated biphenyls, dibenzo-p-dioxins and dibenzofurans in breast milk. Environ Res 2001;86:217-28.

Glynn AW, Granath F, Aune M, Atuma S, Darnerud PO, Bjerselius R, Vainio H, Weiderpass E. Organochlorines in Swedish women: determinants of serum concentrations. Environ Health Perspect 2003;111:349-55.

Glynn A, Aune M, Darnerud PO, Atuma S, Cnattingius S, Bjerselius R, Becker W, Lind Y. Organiska miljögifter hos gravida och ammande – del. 1: Serumnivåer. 2006, Livsmedelsverket, rapport 4-2006.

Gochfeld M, Burger J. Good fish/bad fish: a composite benefit-risk by dose curve. Neurotoxicology 2005;26:511-20.

Gold MR, Stevenson D, Fryback DG. HALYS and QALYS and DALYS, Oh My: similarities and differences in summary measures of population Health. Annu Rev Public Health 2002;23:115-34.

Goldey ES, Kehn LS, Lau C, Rehnberg GL, Crofton KM. Developmental exposure to polychlorinated biphenyls (Aroclor 1254) reduces circulating thyroid hormone concentrations and causes hearing deficits in rats. Toxicol Appl Pharmacol 1995;135:77-88.

Grandjean P, Weihe P, Jorgensen PJ, Clarkson T, Cernichiari E, Videro T. Impact of maternal seafood diet on fetal exposure to mercury, selenium, and lead. Arch Environ Health 1992;47:185-95.

Grandjean P, Weihe P, White RF. Milestone development in infants exposed to methylmercury from human milk. Neurotoxicology 1995;16:27-33.

Grandjean P, Weihe P, White RF, Debes F, Araki S, Yokoyama K, et al. Cognitive deficit in 7-year-old children with prenatal exposure to methylmercury. Neurotoxicol Teratol 1997;19:417-28.

Grandjean P, Budtz-Jorgensen E, White RF, Jorgensen PJ, Weihe P, Debes F, et al. Methylmercury exposure biomarkers as indicators of neurotoxicity in children aged 7 years. *Am J Epidemiol* 1999;150:301-5.

Grandjean P, Bjerve KS, Weihe P, Steuerwald U. Birthweight in a fishing community: significance of essential fatty acids and marine food contaminants. *Int J Epidemiol* 2001a;30: 1272-78.

Grandjean P, Weihe P, Burse VW, Needham LL, Storr-Hansen E, Heinzow B, Debes F, Murata K, Simonsen H, Ellefsen P, et al. Neurobehavioral deficits associated with PCB in 7-year-old children prenatally exposed to seafood neurotoxicants. *Neurotoxicol Teratol* 2001b;23:305-17.

Grandjean P, Murata K, Budtz-Jørgensen E, Weihe P. Cardiac autonomic activity in methylmercury neurotoxicity: 14 year follow-up of a Faroese birth cohort. *J Pediatr* 2004;144:169-76.

Gray LE Jr, Kelce WR, Monosson E, Ostby JS, Birnbaum LS. Exposure to TCDD during development permanently alters reproductivity functions in male Long Evans rats and hamsters: reduced ejaculated and epididymal sperm numbers and sex accessory gland weights in offspring with normal androgenic status. *Toxicol Appl Pharmacol* 1995;131:108-18.

Gray LE Jr, Ostby JS, Kelce WR. A dose-dependent analysis of the reproductive effects of a single dose of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in male Long Evans hooded rat offspring. *Toxicol Appl Pharmacol* 1997a;146:11-20.

Gray LE Jr, Wolf C, Mann P, Ostby JS. In utero exposure to low doses of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin alters reproductive development of female Long Evans hooded rat offspring. *Toxicol Appl Pharmacol* 1997b;146:237-44.

Greyerz, E., Bignert, A., Olsson, M., Petersson Grawé, K. 2000. Kvicksilver i gäddor från Norrlandskusten. Naturvårdsverket, Livsmedelsverket, Länsstyrelserna i Gävleborg, Norrbottens, Västerbottens och Västernorrlands län. Rapport tryckt av Länsstyrelsen i Luleå.

Griffin MD, Sanders TA, Davies IG, Morgan LM, Millward DJ, Lewis F, Slaughter S, Cooper JA, Miller GJ, Griffin BA. Effects of altering the ratio of dietary n-6 to n-3 fatty acids on insulin sensitivity, lipoprotein size, and postprandial lipemia in men and postmenopausal women aged 45-70 y: the OPTILIP Study. *Am J Clin Nutr*. 2006;84:1290-8.

de Groot RH, Hornstra G, Jolles J. Exploratory study into the relation between plasma phospholipid fatty acid status and cognitive performance. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2007;76:165-72.

de Groot RH, Vuurman EF, Hornstra G, Jolles J. Differences in cognitive performance during pregnancy and early motherhood. *Psychol Med.* 2006;36:1023-32.

de Groot RH, Hornstra G, van Houwelingen AC, Roumen F. Effect of alpha-linolenic acid supplementation during pregnancy on maternal and neonatal polyunsaturated fatty acid status and pregnancy outcome. *Am J Clin Nutr.* 2004;79:251-60.

Grubbs WD, Lustik MB, Brockman AS, Henderson SC, Burnett FR, Land RG, Osbron DJ, Rocconi VK, Schreiber ME, Williams DE, Wolfe WH, Michalek JE, Miner JC, Henriksen GL, Swaby JA. Air Force Health Study: An epidemiologic investigation of health effects in Air Force personnel following exposure to herbicides. 1992 follow-up examination of examination results NTIS AD A-304-306-AD-A-304-316, San Antonio: Armstrong laboratory, Brooks Air Force Base.

Guallar E, Sanz-Gallardo MI, van't Veer P, Bode P, Aro A, Gomez-Aracena J, Kark JD, Riemersma RA, Martin-Moreno JM, Kok FJ. Mercury, fish oils, and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002; 347:1747-54.

Gustafsson PA, Duchon K, Birberg U, Karlsson T. Breastfeeding, very long polyunsaturated fatty acids (PUFA) and IQ at 6 1/2 years of age. *Acta Paediatr* 2004;93:1280-7.

Hagmar L, Lindén K, Nilson A, Norrving B, Åkesson B, Schütz A, Möller T. Cancer incidence and mortality among Swedish Baltic Sea fishermen. *Scand J Work Environ Health* 1992;18:217-24.

Hallgren CG, Hallmans G, Jansson JH, Marklund SL, Huhtasaari F, Schütz A, Strömberg U, Vessby B, Skerfving S. Markers of high fish intake are associated with decreased risk of a first myocardial infarction. *Br J Nutr* 2001;86:397-404.

Halperin W, Vogt R, Sweeney MH, Shopp G, Fingerhut M, Petersen M. 1998. Immunological markers among workers exposed to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Occup Environ Med* 1998;55:742-9.

Hanberg A, Öberg M, Sand S, Darnerud PO, Glynn A. Risk assessment of non-developmental health effects of polychlorinated dibenzo-p-dioxins, polychlorinated dibenzofurans and dioxin-like polychlorinated biphenyls in food. National Food Administration, Report no. xx/2006.

Hansen JC, Gilman AP. Exposure of Arctic populations to methylmercury from consumption of marine food: an updated risk-benefit assessment. *Int J Circumpolar Health* 2005;64: 121-36.

Harada M. Minamata disease: methylmercury poisoning in Japan caused by environmental pollution. *Crit Rev Toxicol.* 1995;25:1-24.

- Harper CR, Jacobson TA. The fats of life: the role of omega-3 fatty acids in the prevention of coronary heart disease. *Arch Intern Med* 2001;161:2185-92.
- Harris WS. n-3 fatty acids and serum lipoproteins: human studies. *Am J Clin Nutr*. 1997;65(5 Suppl):1645S-1654S.
- He K, Song Y, Daviglius ML, Liu K, Van Horn L, Dyer AR, Greenland P. Accumulated evidence on fish consumption and coronary heart disease mortality: a meta-analysis of cohort studies. *Circulation* 2004a;109: 2705-11.
- He K, Song Y, Daviglius ML, Liu K, Van Horn L, Dyer AR, Greenland P. Fish consumption and incidence of stroke: a meta-analysis of cohort studies. *Stroke* 2004b; 35: 1538-42.
- Helland IB, Saugstad OD, Smith L, Saarem K, Solvoll K, Ganes T, Drevon CA. Similar effects on infants of n-3 and n-6 fatty acids supplementation to pregnant and lactating women. *Pediatrics*. 2001;108(5):E82.
- Helland IB, Smith L, Saarem K, Saugstad OD, Drevon CA. Maternal supplementation with very-long-chain n-3 fatty acids during pregnancy and lactation augments children's IQ at 4 years of age. *Pediatrics* 2003;111:39-44.
- Helmfrid I, Flodin U, Lindell M, van Bavel B, Andersson U, Karlsson M. Miljögifter i blod hos högkonsumer av Vätternfisk. 2003. Rapport 74. Vätternvårdsförbundet, 2003.
- Hibbeln JR, Davis JM, Steer C, Emmett P, Rogers I, Williams C, Golding J. Maternal seafood consumption in pregnancy and neurodevelopmental outcomes in childhood (ALSPAC study): an observational cohort study. *Lancet*. 2007;369:578-85.
- Hites RA, Foran JA, Carpenter DO, Hamilton MC, Knuth BA, Schwager SJ. Global assessment of organic contaminants in farmed salmon. *Science* 2004;303:226-9.
- Hjartåker A. Fish consumption and risk of breast, colorectal and prostate cancer: a critical evaluation of epidemiological studies. *Scand J Nutr* 2003;47:111-22.
- Holene E, Nafstad I, Skaare JU, Sagvolden T. Behavioural hyperactivity in rats following postnatal exposure to sub-toxic doses of polychlorinated biphenyl congeners 153 and 126. *Behav Brain Res*. 1998;94:213-24.
- Hoff S, Seiler H, Heinrich J, Kompauer I, Nieters A, Becker N et al. Allergic sensitisation and allergic rhinitis are associated with n-3 polyunsaturated fatty acids in the diet and in red blood cell membranes. *Eur J Clin Nutr* 2005;59:1071-80.
- Hooper L, Thompson RL, Harrison RA, Summerbell CD, Ness AR, Moore HJ et al. Risks and benefits of omega 3 fats for mortality, cardiovascular disease, and cancer: systematic review. *BMJ*. 2006;332:752-60.

Hornstra G. Essential fatty acids during pregnancy. Impact on mother and child. In: The Impact of Maternal Nutrition on the Offspring. Hornstra G, Uauy R, Yang X (eds). Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program. 2005;(55):83-96; discussion 96-100.

Huisman M, Koopman-Esseboom C, Lanting CI, van der Paauw CG, Tuinstra LG, Fidler V, Weisglas-Kuperus N, Sauer PJ, Boersma ER, Touwen BC. Neurological condition in 18-month-old children perinatally exposed to polychlorinated biphenyls and dioxins. *Early Hum Dev* 1995;43:165-76.

Huisman, M, Koopman-Esseboom C, Fidler V, Hadders-Algra M, van der Paauw CG, Tuinstra LG, Wisglas-Kuperus N, Sauer PJ, Tuowen BC, Boersma ER. Perinatal exposure to polychlorinated biphenyls and dioxins and its effect on neonatal neurological development. *Early Hum Dev* 1995;41:111-27.

Hultman P och Hansson-Georgiadis H. Methylmercury-induced autoimmunity in mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 1999;154:203-11.

Häggqvist B, Havarinasab S, Bjorn E, Hultman P. The immunosuppressive effect of methylmercury does not preclude development of autoimmunity in genetically susceptible mice. *Toxicology* 2005;208:149-64.

IARC. International Agency for Research on Cancer. Mercury and mercury compounds. Vol 58, 1993. Lyon, France.

IARC. International Agency for Research on Cancer. Polychlorinated dibenzo-*p*-dioxins and polychlorinated dibenzofurans, vol. 69, 1997. Lyon, France.

Ilbäck NG. Effects of methylmercury exposure on spleen and blood natural killer (NK) cell activity in the mouse. *Toxicology* 1991a;67:117-24.

Ilbäck NG, Sundberg J, Oskarsson A. Methyl mercury exposure via placenta and milk impairs natural killer (NK) cell function in newborn rats. *Toxicol Lett* 1991b;58:149-58.

Ilbäck NG, Wesslén L, Fohlman J, Friman G. Effects of methylmercury on cytokines, inflammation and virus clearance in a common infection (coxsackie B3 myocarditis). *Toxicol Lett* 1996;89:19-28.

Ilbäck NG, Lindh U, Wesslen L, Fohlman J, Friman G. Trace element distribution in heart tissue sections studied by nuclear microscopy is changed in Coxsackie virus B3 myocarditis in methyl mercury-exposed mice. *Biol Trace Elem Res* 2000;78:131-47.

IPCS. International Programme on Chemical Safety. Environmental Health Criteria 101. Methylmercury. World Health Organization, Geneva, 1990.

Issa AM, Mojica WA, Morton SC, Traina S, Newberry SJ, Hilton LG et al. The efficacy of omega-3 fatty acids on cognitive function in aging and dementia: a systematic review. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2006;21:88-96.

IVL. 2005. Databas. IVL Svenska Miljöinstitutet AB. <http://www.ivl.se>.

Jacobson SW, Fein GG, Jacobson JL, Schwartz PM, Dowler JK. The effect of intrauterine PCB exposure on visual recognition memory. *Child Dev* 1985;56:853-60.

Jacobson JL, Jacobson SW, Humphrey HE. Effects of in utero exposure to polychlorinated biphenyls and related contaminants on cognitive functioning in young children. *J Pediatr* 1990;116:38-45.

Jacobson JL, Jacobson SW. Intellectual impairment in children exposed to polychlorinated biphenyls in utero. *N Engl J Med* 1996;335:783-9.

James MJ, Proudman SM, Cleland LG. Dietary n-3 fats as adjunctive therapy in a prototypic inflammatory disease: issues and obstacles for use in rheumatoid arthritis. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2003;68:399-405.

JECFA (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives). Polychlorinated dibenzodioxins, polychlorinated dibenzofurans, and coplanar polychlorinated biphenyls. WHO Food Additives Series, 2002, vol. 48, pp. 451-664, WHO Geneva.

Jennings AM, Wild G, Ward JD, Ward AM. Immunological abnormalities 17 years after accidental exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Br J Ind Med* 1988;45:701-4.

Jensen CL, Voigt RG, Prager TC, Zou YL, Fraley JK, Rozelle JC, et al. Effects of maternal docosahexaenoic acid intake on visual function and neurodevelopment in breastfed term infants. *Am J Clin Nutr*. 2005;82:125-32.

Johansson M, Larsson C, Bergman A, Lund BO. Structure-activity relationship for inhibition of CYP11B1-dependent glucocorticoid synthesis in Y1 cells by aryl methyl sulfones. *Pharmacol Toxicol*. 1998;83:225-30.

Johnsson, C, Sällsten, G, Schütz, A, Sjors, A, Barregård, L. Hair mercury levels versus freshwater fish consumption in household members of Swedish angling societies. *Environ Res* 2004;96:257-63.

Johnsson C, Schütz A, Sällsten G. Impact of consumption of freshwater fish on mercury levels in hair, blood, urine, and alveolar air. *J Toxicol Environ Health A* 2005;68:129-40.

Joy CB, Mumby-Croft R, Joy LA. Polyunsaturated fatty acid supplementation for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 3.

Kamphuis MH, Geerlings MI, Tjihuis MA, Kalmijn S, Grobbee DE, Kromhout D. Depression and cardiovascular mortality: a role for n-3 fatty acids? *Am J Clin Nutr.* 2006;84:1513-7.

Karmaus W, Kuehr J, Kruse H. Infections and atopic disorders in childhood and organochlorine exposure. *Arch Environ Health* 2001;56:485-92.

King MD, Lindsay DS, Holladay S, Ehrich M. Neurotoxicity and immunotoxicity assessment in CBA/J mice with chronic *Toxoplasma gondii* infection and multiple oral exposures to methylmercury. *J Parasitol* 2003;89:856-9.

King MD, Lindsay DS, Holladay S, Ehrich M. Neurotoxicity and immunotoxicity assessment in CBA/J mice with chronic *Toxoplasma gondii* infection and single-dose exposure to methylmercury. *Int J Toxicol* 2003;22:53-61.

Kinjo Y, Akiba S, Yamaguchi N, Mizuno S, Watanabe S, Wakamiya J, Futatsuka M, Kato H. Cancer mortality in Minamata disease patients exposed to methylmercury through fish diet. *J Epidemiol.* 1996;6:134-8.

Kjellström T, Kennedy P, Wallis S, Mantell C. Physical and Mental Development of Children with Prenatal Exposure to Mercury from Fish. Stage 1. Preliminary tests at age 4. Solna, National Swedish Environmental Board, 1986. Rapport 3080.

Kjellström T, Kennedy P, Wallis S, Stewart A, Friberg L, Lind B, et al. Physical and Mental Development of Children with Prenatal Exposure to Mercury from Fish. Stage 2. Interviews and psychological tests at age 6. Solna, National Swedish Environmental Board, 1989. Rapport 3642.

Knudsen VK, Hansen HS, Osterdal ML, Mikkelsen TB, Mu H, Olsen SF. Fish oil in various doses or flax oil in pregnancy and timing of spontaneous delivery: a randomised controlled trial. *BJOG.* 2006;113:536-43.

Koopman-Esseboom, C, Weisglas-Kuperus N, de Ridder MA, van der Pauw CG, Tuinstra LGMT, Sauer PJJ. Effects of polychlorinated biphenyl/dioxin exposure and feeding type on infants' mental and psychomotor development. *Pediatrics* 1996;97:700-6.

Kreuzer PE, Csanady GA, Baur C, Kessler W, Papke O, Greim H, Filser JG. 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) and congeners in infants. A toxicokinetic model of human lifetime body burden by TCDD with special emphasis on its uptake by nutrition. *Arch Toxicol.* 1997;71:383-400.

Kull I, Bergstrom A, Lilja G, Pershagen G, Wickman M. Fish consumption during the first year of life and development of allergic diseases during childhood. *Allergy.* 2006;61:1009-15.

Kuratsune M, Yoshimura H, Hori Y, Okumura M, Masuda Y. (eds.). Yusho: a human disaster caused by PCBs and related compounds. 1996, Kyushu Univ. Press, Fukuoka, Japan.

König A, Bouzan C, Cohen JT, Connor WE, Kris-Etherton PM, Gray GM, et al. A quantitative analysis of fish consumption and coronary heart disease mortality. *Am J Prev Med.* 2005;29:335-46.

Laaksi IT, Ruohola JP, Ylikomi TJ, Auvinen A, Haataja RI, Pihlajamäki HK, Tuohimäki PJ. Vitamin D fortification as public health policy: significant improvement in vitamin D status in young Finnish men. *Eur J Clin Nutr.* 2006

Lanting CI, Patandin S, Fidler V, Weisglas-Kuperus N, Sauer PJ, Boersma ER, Touwen B

C. Neurological condition in 42-month-old children in relation to pre- and postnatal exposure to polychlorinated biphenyls and dioxins. *Early Hum Dev* 1998;50:283-92.

Lasorsa B, Allen-Gil S. The methylmercury to total mercury ratio in selected marine, freshwater and terrestrial organisms. *Water Air Soil Pollut* 1995;80:905-13.

Lauritzen L, Jørgensen MH, Mikkelsen TB, Skovgaard M, Straarup EM, Olsen SF, Hoy CE, Michaelsen KF. Maternal fish oil supplementation in lactation: effect on visual acuity and n-3 fatty acid content of infant erythrocytes. *Lipids.* 2004;39:195-206.

Lauritzen L, Jørgensen MH, Olsen SF, Straarup EM, Michaelsen KF. Maternal fish oil supplementation in lactation: effect on developmental outcome in breast-fed infants. *Reprod Nutr Dev.* 2005;45:535-47.

Li D, Sinclair A, Wilson A, Nakkote S, Kelly F, Abedin L et al. Effect of dietary alpha-linolenic acid on thrombotic risk factors in vegetarian men. *Am J Clin Nutr* 1999;69:872-82.

Liem AKD, Theelen RMC. Dioxins: Chemical analysis, exposure and risk assessment. *Doktorsavhandling, Utrecht Universitet, 1997.*

Lim WS, Gammack JK, Van Niekerk JK, Dangour AD. Omega 3 fatty acid for the prevention of dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 1.

Lind Y, Darnerud PO, Aune M, Becker W. Exponering för organiska miljökontaminanter via livsmedel – Intagsberäkningar av Σ PCB, PCB-153, Σ DDT, p,p'-DDE, PCDD/F, dioxinlika PCB, PBDE och HBCD baserade på konsumtionsdata från Riksmaten 1997-98. *SLV-rapport 26 – 2002.*

Lindström, L. Mercury in sediment and fish communities of Lake Vänern, Sweden; recovery from contamination. *Ambio* 2001;30:538-44.

Lindeström L, Grotell C. Metaller och stabila organiska ämnen i Vänernfisk 1996/-97. Vänerns vattenvårdsförbund. Rapport 5, 1998.

Livsmedelsdatabasen, version 04.1.1, 2004. Livsmedelsverket. www.slv.se.

Livsmedelssäkerhetsverket, Finland. 2006 Kostråd. Tillgänglig på webbplatsen 2006-11-14.

http://www.evira.fi/portal/se/livsmedel/livsmedelsinfo/rekommendationer_och_rad/rekommenderade_intag_av_fisk/.

Lucas M, Dewailly E, Muckle G, Ayotte P, Bruneau S, Gingras S, Rhainds M, Holub BJ. Gestational age and birth weight in relation to n-3 fatty acids among Inuit (Canada). *Lipids* 2004;39:617-26.

MacLean CH, Mojica WA, Morton SC, Pencharz J, Hasenfeld Garland R et al. Effects of omega-3 fatty acids on lipids and glycemic control in type II diabetes and the metabolic syndrome and on inflammatory bowel disease, rheumatoid arthritis, renal disease, systemic lupus erythematosus, and osteoporosis. *Evid Rep Technol Assess (Summ)*. 2004;89:1-4.

MacLean CH, Mojica WA, Newberry SJ, Pencharz J, Garland RH, Tu W et al. Systematic review of the effects of n-3 fatty acids in inflammatory bowel disease. *Am J Clin Nutr* 2005; 82: 611-19.

MacLean CH, Newberry SJ, Mojica WA, Khanna P, Issa AM, Suttorp MJ et al. Effects of omega-3 fatty acids on cancer risk: a systematic review. *JAMA*. 2006; 295: 403-15. Erratum in: *JAMA*. 2006; 295: 1900.

Mamalakis G, Jansen E, Cremers H, Kiriakakis M, Tsibinos G, Kafatos A. Depression and adipose and serum cholesteryl ester polyunsaturated fatty acids in the survivors of the seven countries study population of Crete. *Eur J Clin Nutr*. 2006; 60: 1016-23.

Mamalakis G, Kalogeropoulos N, Andrikopoulos N, Hatzis C, Kromhout D, Moschandreas J, Kafatos A. Depression and long chain n-3 fatty acids in adipose tissue in adults from Crete. *Eur J Clin Nutr*. 2006; 60: 882-8.

Malcolm CA, McCulloch DL, Montgomery C, Shepherd A, Weaver LT. Maternal docosahexaenoic acid supplementation during pregnancy and visual evoked potential development in term infants: a double blind, prospective, randomised trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003a;88:F383-90.

Malcolm CA, Hamilton R, McCulloch DL, Montgomery C, Weaver LT. Scotopic electroretinogram in term infants born of mothers supplemented with docosahexaenoic acid during pregnancy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:3685-91.

Marckmann P, Gronbæk M. Fish consumption and coronary heart disease mortality. A systematic review of prospective cohort studies. *Eur J Clin Nutr* 1999;53:585-90.

- Marsh DO, Clarkson TW, Cox C, Myers GJ, Amin-Zaki L, Al-Tikriti S. Fetal methylmercury poisoning. Relationship between concentration in single strands of maternal hair and child effects. *Arch Neurol* 1987;44:1017-22.
- Marsh DO, Turner MD, Smith JC, Allen P, Richdale N. Fetal methylmercury study in a Peruvian fish-eating population. *Neurotoxicology*. 1995;16:717-26
- Mattilsynet. Kostråd på myndighetens hemsida (<http://matportalen.no/Emner/Gravide>), 2005.
- Mayes C, Burdge GC, Bingham A, Murphy JL, Tubman R, Wootton SA. Variation in [U-13C] alpha linolenic acid absorption, beta-oxidation and conversion to docosahexaenoic acid in the pre-term infant fed a DHA-enriched formula. *Pediatr Res*. 2006;59:271-5.
- McLachlan MS. Digestive tract absorption of polychlorinated dibenzo-p-dioxins, dibenzofurans, and biphenyls in a nursing infant. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1993;123:68-72.
- McLaughlin J, Middaugh J, Boudreau D, Malcom G, Parry S, Tracy R, Newman W. Adipose tissue triglyceride fatty acids and atherosclerosis in Alaska Natives and non-Natives. *Atherosclerosis*. 2005;181:353-62.
- Meili M, Kärrhage P, Borg H. Kvicksilver i fisk och födodjur i 10 skånska sjöar 2002. Rapport 2004:19. Länsstyrelsen i Skåne län.
- Merchant AT, Curhan GC, Rimm EB, Willett WC, Fawzi WW. Intake of n-6 and n-3 fatty acids and fish and risk of community-acquired pneumonia in US men. *Am J Clin Nutr*. 2005;82:668-74.
- Mickleborough TD, Rundell KW. Dietary polyunsaturated fatty acids in asthma- and exercise-induced bronchoconstriction. *Eur J Clin Nutr*. 2005;59:1335-46.
- Minihane AM, Brady LM, Lovegrove SS, Lesauvage SV, Williams CM, Lovegrove JA. Lack of effect of dietary n-6:n-3 PUFA ratio on plasma lipids and markers of insulin responses in Indian Asians living in the UK. *Eur J Nutr*. 2005;44:26-32.
- Moccarelli P, Brambilla P, Gerthoux PM, Patterson DG, Needham LL. Change in sex ratio with exposure to dioxin. *Lancet* 1996;384:409.
- Moradi T, Allebeck P, Jacobsson A, Mathers C. Sjukdomsörskadan i Sverige matt med DALY. Neuropsykiatriska sjukdomar och hjärt-kärlsjukdomar dominerar. *Läkartidningen* 2006;103:137-41.
- Mori TA, Beilin LJ. Omega-3 fatty acids and inflammation. *Curr Atheroscler Rep* 2004; 6: 461-7.

Morris MC, Evans DA, Bienias JL, Tangney CC, Bennett DA, Aggarwal N, Schneider J, Wilson RS. Dietary fats and the risk of incident Alzheimer disease. *Arch Neurol.* 2003; 60: 194-200. Erratum in: *Arch Neurol.* 2003; 60: 1072.

Moszczyński P. Immunological disorders in men exposed to metallic mercury vapour. A review. *Cent Eur J Public Health.* 1999;7:10-4.

Mozaffarian D, Rimm EB. Fish intake, contaminants, and human health: evaluating the risks and the benefits. *Jama* 2006;296:1885-99.

Murata K, Weihe P, Araki S, Budtz-Jorgensen E, Grandjean P. Evoked potentials in Faroese children prenatally exposed to methylmercury. *Neurotoxicol Teratol* 1999a;21:471-2.

Murata K, Weihe P, Renzoni A, Debes F, Vasconcelos R, Zino F, et al. Delayed evoked potentials in children exposed to methylmercury from seafood. *Neurotoxicol Teratol* 1999b;21:343-8.

Murata K, Weihe P, Budtz-Jorgensen E, Jorgensen PJ, Grandjean P. Delayed brainstem auditory evoked potential latencies in 14-year-old children exposed to methylmercury. *J Pediatr* 2004;144:177-83.

Murphy KJ, Meyer BJ, Mori TA, Burke V, Mansour J, Patch CS, Tapsell LC, Noakes M, Clifton PA, Barden A, Puddey IB, Beilin LJ, Howe PR. Impact of foods enriched with n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids on erythrocyte n-3 levels and cardiovascular risk factors. *Br J Nutr.* 2007;97:749-57.

Murphy KJ, Galvin K, Kiely M, Morrissey PA, Mann NJ, Sinclair AJ. Low dose supplementation with two different marine oils does not reduce pro-inflammatory eicosanoids and cytokines in vivo. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2006;15:418-24.

Murray FJ, Smith FA, Nitschke KD, Humiston CG, Kociba RJ, Schwetz BA. Three-generation reproduction study of rats given 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) in the diet. *Toxicol Appl Pharmacol* 1979;50:241-52.

Myers, G. J., Marsh, D. O., Cox, C., Davidson, P. W., Shamlaye, C. F., Tanner, M. A., Choi, A. Cernichiari, E., Choisy, O., Clarkson, T. W. A pilot neurodevelopmental study of Seychellois children following in utero exposure to methylmercury from a maternal fish diet. *Neurotoxicology* 1995a;16:629-38.

Myers GJ, Marsh DO, Davidson PW, Cox C, Shamlaye CF, Tanner M, et al. Main neurodevelopmental study of Seychellois children following in utero exposure to methylmercury from a maternal fish diet: outcome at six months. *Neurotoxicology* 1995b;16:653-64.

Myers GJ, Davidson PW, Shamlaye CF, Axtell CD, Cernichiari E, Choisy O, et al. Effects of prenatal methylmercury exposure from a high fish diet on developmental milestones in the Seychelles Child Development Study. *Neurotoxicology* 1997;18:819-29 B.

Myers GJ, Davidson PW, Cox C, Shamlaye CF, Palumbo D, Cernichiari E, et al. Prenatal methylmercury exposure from ocean fish consumption in the Seychelles child development study. *Lancet* 2003;361:1686-92.

Ness AR, Gallacher JE, Bennett PD, Gunnell DJ, Rogers PJ, Kessler D, Burr ML. Advice to eat fish and mood: a randomised controlled trial in men with angina. *Nutr Neurosci.* 2003;6:63-5.

NNR. Nordic Nutrition Recommendations 2004 – Integrating nutrition and physical activity. Nord 2004:13, Nordic Council of Ministers, Copenhagen, 2004.

NRC. Toxicological effects of methylmercury. Committee on the Toxicological Effects of Methylmercury. National Research Council. National Academy Press. Washington DC, 2000.

Nafstad P, Nystad W, Magnus P, Jaakkola JJ. Asthma and allergic rhinitis at 4 years of age in relation to fish consumption in infancy. *Asthma.* 2003;40:343-8.

Neubert R, Maskow L, Webb J, Jacob-Muller U, Nogueira AC, Delgado I, Helge H, Neubert D. Chlorinated dibenzo-p-dioxins and dibenzofurans and the human immune system. 1. Blood cell receptors in volunteers with moderately increased body burdens. *Life Sci* 1993;53:1995-2006.

Oddy WH, de Klerk NH, Kendall GE, Mihrshahi S, Peat JK. Ratio of omega-6 to omega-3 fatty acids and childhood asthma. *J Asthma.* 2004;41:319-26.

Oken E, Kleinman KP, Berland WE, Simon SR, Rich-Edwards JW, Gillman MW. Decline in fish consumption among pregnant women after a national mercury advisory. *Obstet Gynecol.* 2003;102:346-51.

Oken E, Kleinman KP, Olsen SF, Rich-Edwards JW, Gillman MW. Associations of seafood and elongated n-3 fatty acid intake with fetal growth and length of gestation: results from a US pregnancy cohort. *Am J Epidemiol.* 2004;160:774-83.

Olafsdottir AS, Magnusardottir AR, Thorgeirsdottir H, Hauksson A, Skuladottir GV, Steingrimsdottir L. Relationship between dietary intake of cod liver oil in early pregnancy and birthweight. *BJOG.* 2005;112:424-9.

Olsen SF, Hansen HS, Sommer S, Jensen B, Sorensen TI, Secher NJ, Zachariassen P. Gestational age in relation to marine n-3 fatty acids in maternal erythrocytes: a study of women in the Faroe Islands and Denmark. *Am J Obstet Gynecol.* 1991;164(5 Pt 1):1203-9.

Olsen SF, Sorensen JD, Secher NJ, Hedegaard M, Henriksen TB, Hansen HS, Grant A. Randomised controlled trial of effect of fish-oil supplementation on pregnancy duration. *Lancet*. 1992;339:1003-7.

Olsen SF, Hansen HS, Secher NJ, Jensen B, Sandstrom B. Gestation length and birth weight in relation to intake of marine n-3 fatty acids. *Br J Nutr*. 1995;73:397-404.

Olsen SF, Secher NJ. Low consumption of seafood in early pregnancy as a risk factor for preterm delivery: prospective cohort study. *BMJ* 2002;324:447-450.

Ortega HG, Lopez M, Takaki A, Huang QH, Arimura A, Salvaggio JE. Neuroimmunological effects of exposure to methylmercury forms in the Sprague-Dawley rats. Activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and lymphocyte responsiveness. *Toxicol Ind Health* 1997;13:57-66.

Oskarsson A, Ohlin B, Ohlander EM, Albanus L. Mercury levels in hair from people eating large quantities of Swedish freshwater fish. *Food Addit Contam* 1990;7:555-62.

Oskarsson A, Lagerkvist BJ, Ohlin B, Lundberg K. Mercury levels in the hair of pregnant women in a polluted area in Sweden. *Sci Tot Environ* 1994;151:29-35.

Otsuka M. [Analysis of dietary factors in Alzheimer's disease: clinical use of nutritional intervention for prevention and treatment of dementia] *Nippon Ronen Igakkai Zasshi*. 2000;37:970-3. Japanese.

Ott MG, Zober A, Germann C. Laboratory results for selected target organs in 138 individuals occupationally exposed to TCDD. *Chemosphere* 1994;29:2423-37.

Patandin S, Koopman-Esseboom C, de Ridder MAJ, Weisglas-Kuperus N, Sauer PJJ. Effects of environmental exposure to polychlorinated biphenyls and dioxins on birth size and growth in Dutch children. *Pediatr Res* 1998;44:538-45.

Peat JK, Miharshahi S, Kemp AS, Marks GB, Tovey ER, Webb K et al. Three-year outcomes of dietary fatty acid modification and house dust mite reduction in the Childhood Asthma Prevention Study. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114:807-13.

Peterson S, Backlund I, Diderichsen F. Sjukdomsörödan I Sverige – en svensk DALY kalkyl. Stockholm: Karolinska institutet, Epidemiologiskt centrum, Stockholms läns landsting; 1999.

Pliskova M, Vondracek J, Canton RF, Nera J, Kocan A, Petrik J, Trnovec T, Sanderson T, van den Berg M, Machala M. Impact of polychlorinated biphenyls contamination on estrogenic activity in human male serum. *Environ Health Perspect*. 2005;113:1277-84.

Poiger H, Schlatter C. Pharmacokinetics of 2,3,7,8-TCDD in man. *Chemosphere* 1986;15:1489-94.

Ponce RA, Bartell SM, Wong EY, LaFlamme D, Carrington C, Lee RC, Patrick DL, Faustman EM, Bolger M. Use of quality-adjusted life year weights with dose-response models for public health decisions: a case study of the risks and benefits of fish consumption. *Risk Anal* 2000;20:529-42.

Ponce RA, Wong EY, Faustman EM. Quality adjusted life years (QALYs) and dose-response models in environmental health policy analysis - methodological considerations. *Sci Total Environ.* 2001;274:79-91.

Prescott SL, Calder PC n-3 polyunsaturated fatty acids and allergic disease. *Curr Opin Nutr Metab Care* 2004;7:123-29.

Price NO, Young RW, Dickinson JK, Bunce GE. Pesticide residues and polychlorinated biphenyl levels in diets, urine, and fecal matter of preadolescent girls. *Proc Soc Exp Biol Med* 1972;139:1280-3.

Reddy S, Sanders TAB, Obeid. The influence of maternal vegetarian diet on essential fatty acid status of the newborn. *Eur J Clin Nutr* 1994;48:358-68.

Remans PH, Sont JK, Wagenaar LW, Wouters-Wesseling W, Zuijderduin WM, Jongma A et al. Nutrient supplementation with polyunsaturated fatty acids and micronutrients in rheumatoid arthritis: clinical and biochemical effects. *Eur J Clin Nutr* 2004;58:839-45.

Rennie KL, Hughes J, Lang R, Jebb SA. Nutritional management of rheumatoid arthritis: a review of the evidence. *J Hum Nutr Diet* 2003;16:97-109.

Rice DC. Behavioral impairment produced by low-level postnatal PCB exposure in monkeys. *Environ Res* 1999;80(2 Pt 2):S113-S121.

Richardson AJ, Montgomery P. The Oxford-Durham study: a randomized, controlled trial of dietary supplementation with fatty acids in children with developmental coordination disorder. *Pediatrics.* 2005;115:1360-6.

Rier SE, Turner WEE, Martin DC, MorrisR, Lucier GW, Clark GC. Serum levels of TCDD and dioxin-like chemicals in rhesus monkeys chronically exposed to dioxin: Correlation of increased serum PCB levels with endometriosis. *Toxicol Sci* 2001;59:147-59.

Rier SE, Martin DC, Bowman RE, Dmowski WP, Becker JL. Endometriosis in rhesus monkeys (*Macaca mulatta*) following chronic exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Fundam Appl Toxicol.* 1993;21:433-41.

Rignell-Hydbom A, Rylander L, Giwercman A, Jonsson BA, Nilsson-Ehle P, Hagmar L. Exposure to CB-153 and p,p'-DDE and male reproductive function. *Hum Reprod*. 2004;19:2066-75.

Rignell-Hydbom A, Rylander L, Giwercman A, Jonsson BA, Linndh C, Eleuteri P, Rescia M, Leter G, Cordelli E, Spano M, Hagmar L. Exposure to PCBs and p,p'-DDE and human sperm chromatin integrity. *Environ Health Perspect* 2005;113:175-9.

Rissanen T, Voutilainen S, Nyyssonen K, Lakka TA, Salonen JT. Fish oil-derived fatty acids, docosahexaenoic acid and docosapentaenoic acid, and the risk of acute coronary events: the Kuopio ischaemic heart disease risk factor study. *Circulation* 2000;102:2677-9.

Roegner RH, Grubbs WD, Lustik MB, Brockman AS, Henderson SC, Williams DE, Wolfe WH, Michalek JE, Miner JC. Air Force Health Study: An epidemiologic investigation of health effects in Air Force personnel following exposure to herbicides. Serum dioxin analysis of 1987 examination results. NTIS No. AS A-237-516 through AD A-237-524 (in JECFA, 2002).

Rogers I, Emmett P, Ness A, Golding J. Maternal fish intake in late pregnancy and the frequency of low birth weight and intrauterine growth retardation in a cohort of British infants. *J Epidemiol Community Health* 2004;58:486-92.

Rogan WJ, Gladen BC. PCBs, DDE, and child development at 18 and 24 months. *Ann Epidemiol*, 1991;1:407-13.

Rogan WJ, Gladen BC, Hung KL, Koong SL, Shih LY, Taylor JS, Wu YC, Yang D, Ragan B, Hsu CC. Congenital poisoning by polychlorinated biphenyls and their contaminants in Taiwan. *Science* 1988;241:334-36.

Rylander L, Strömberg U, Hagmar L. Decreased birthweight among infants born to women with a high dietary intake of fish contaminated with persistent organochlorine compounds. *Scand J Work Environ Health* 1995;21:368-75.

Rylander L, Hagmar L. Mortality and cancer incidence among women with a high consumption of fatty fish contaminated with persistent organochlorine compounds. *Scand J Work Environ Health* 1995;21:419-26.

Rödström A, Barregård L, Lundh T, Sällsten G. Hg i hår och blod hos gravida kvinnor i Västsverige. Sakrapport till Naturvårdsverket, 2004. <http://www.naturvardsverket.se/>

SACN/COT. Scientific Advisory Committee on Nutrition/Committee of Toxicity. Advice on fish consumption: benefits & risks. London:TSO, 2004.

Sakamoto M, Kubota M, Jie Liu X, Murata K, Nakai K, Satoh H. Maternal and fetal mercury and n-3 polyunsaturated fatty acids as a risk and benefit of fish consumption to fetus. *Environ Sci Tech* 2004;38:3860-3.

Sanders TA, Lewis F, Slaughter S, Griffin BA, Griffin M, Davies I, Millward DJ, Cooper JA, Miller GJ. Effect of varying the ratio of n-6 to n-3 fatty acids by increasing the dietary intake of alpha-linolenic acid, eicosapentaenoic and docosahexaenoic acid, or both on fibrinogen and clotting factors VII and XII in persons aged 45-70 y: the OPTILIP study. *Am J Clin Nutr.* 2006;84:513-22.

SanGiovanni JP, Parra-Cabrera S, Colditz GA, Berkey CS, Dwyer JT. Meta-analysis of dietary essential fatty acids and long-chain polyunsaturated fatty acids as they relate to visual resolution acuity in healthy preterm infants. *Pediatrics.* 2000;105:1292-8.

SCB. 2005. Statistiska centralbyrån, Hushållens utgifter (HUT) 2004. http://www.scb.se/templates/Product_____22938.asp.

SCF (Scientific Committee on Food). Opinion of the SCF on the risk assessment of dioxins and dioxin-like PCBs in food. (Adopted on 22 November). Brussels, 2000.

SCF (Scientific Committee on Food). Opinion of the SCF on the risk assessment of dioxins and dioxin-like PCBs in food. Update based on new scientific information available since the adoption of the SCF opinion of 22nd November 2000. Brussels, 2001.

SCF (Scientific Committee on Food). Report on the Revision of Essential Requirements of Infant formulae and Follow-on Formulae. SCF/CS/Nut/IF/65/Final 18 May, 2003. http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/scf/index_en.html.

Salonen JT, Seppanen K, Nyyssonen K, Korpela H, Kauhanen J, Kantola M, Tuomilehto J, Esterbauer H, Tatzber F, Salonen R. Intake of mercury from fish, lipid peroxidation, and the risk of myocardial infarction and coronary, cardiovascular, and any death in eastern Finnish men. *Circulation* 1995;91:645-55.

Salonen JT, Seppanen K, Lakka TA, Salonen R, Kaplan GA. Mercury accumulation and accelerated progression of carotid atherosclerosis: a population-based prospective 4-year follow-up study in men in eastern Finland. *Atherosclerosis* 2000;148:265-73.

Schantz, SL, Widholm JJ, Rice DC. Effects of PCB exposure on neuropsychological function in children. *Environ Health Perspect* 2003;111:357-76.

Schlummer M, Moser GA, McLachlan MS. Digestive tract absorption of PCDD/Fs, PCBs, and HCB in humans: mass balances and mechanistic considerations. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1998 Sep;152:128-37.

Seddon JM, George S, Rosner B, Rifai N. Progression of age-related macular degeneration: prospective assessment of C-reactive protein, interleukin 6, and other cardiovascular biomarkers. *Arch Ophthalmol* 2005;123:774-82

Simopoulos A. The importance of the ratio of omega-6/omega-3 essential fatty acids. *Biomed Pharmacother.* 2002;56:365-79.

Sioen IA, Pynaert I, Matthys C, De Backer G, Van Camp J, De Henauw S. Dietary intakes and food sources of fatty acids for Belgian women, focused on n-6 and n-3 polyunsaturated fatty acids. *Lipids*. 2006; 41: 415-22.

SJV, 2005. Konsumtion av livsmedel och dess näringsinnehåll. Jordbruksverket, statistikrapport 2005:4.

Sjödén A, Hagmar L, Klasson-Wehler E, Björk J, Bergman Å. Influence of the consumption of fatty Baltic Sea fish on plasma levels of halogenated environmental contaminants in Latvian and Swedish men. *Environ Health Perspect*. 2000;108:1035-41.

SLV FS 1991:25. Statens livsmedelsverks kungörelse med allmänna råd om konsumtion av fisk.

SLV 2005. Analyser av organiska miljögifter i fet fisk från Sverige 2000 – 2003. Livsmedelsverket 2005.
http://www.slv.se/templates/SLV_Page.aspx?id=11517&epslanguage=SV.

Smits-van Prooijje AE; Lammers JH; Waalkens-Berendsen DH; Kulig BM; Snoeij NJ. Effects of the PCB 3,4,5,3',4',5'-hexachlorobiphenyl on the reproduction capacity of Wistar rats. *Chemosphere* 1993;27:395-400.

Smuts CM, Huang M, Mundy D, Plasse T, Major S, Carlson SE. A randomized trial of docosahexaenoic acid supplementation during the third trimester of pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2003;101:469-79.

SNR 2005. Svenska näringsrekommendationer 2005. Livsmedelsverket, Uppsala 2006.
www.slv.se.

Socialstyrelsen. Riskfaktorer för hjärt-kärlsjukdom – regionala och sociala skillnader i Sverige. *EpC-rapport 1997:1*.

Socialstyrelsen. Folkhälsorapport 2005.
<http://www.socialstyrelsen.se/NR/rdonlyres/7456A448-9F02-43F3-B776-D9CABCB727A9/3512/20051113.pdf>.

Soechitram SD, Athanasiadou M, Hovander L, Bergman A, Sauer PJ. Fetal exposure to PCBs and their hydroxylated metabolites in a Dutch cohort. *Environ Health Perspect*. 2004;112:1208-12.

Solfrizzi V, D'Introno A, Colacicco AM, Capurso C, Del Parigi A, Capurso S, Gadaleta A, Capurso A, Panza F. Dietary fatty acids intake: possible role in cognitive decline and dementia. *Exp Gerontol*. 2005;40:257-70.

- Sørensen N, Murata K, Budtz-Jørgensen E, Weihe P, Grandjean P. Prenatal methylmercury exposure as a cardiovascular risk factor at seven years of age. *Epidemiology* 1999;10:370-5.
- Steuerwald U, Weihe P, Jørgensen PJ, Bjerve K, Brock J, Heinzow B, Budtz-Jørgensen E, Grandjean P. Maternal seafood diet, methylmercury exposure, and neonatal neurologic function. *J Pediatr* 2000;136:599-605.
- Stewart PW, Reihman J, Lonky EI, Darvill TJ, Pagano J. Cognitive development in preschool children prenatally exposed to PCBs and MeHg. *Neurotoxicol Teratol* 2003;25:11-22.
- Storelli MM, Giacominielli Stuffer R, Storelli A, Marcotrigiano GO. Total mercury and methylmercury content in edible fish from the Mediterranean Sea. *J Food Prot* 2003;66:300-3.
- Studer M, Briel M, Leimenstoll B, Glass TR, Bucher HC. Effect of different antilipidemic agents and diets on mortality: a systematic review. *Arch Intern Med* 2005;165:725-30.
- Sundrarjun T, Komindr S, Archararit N, Dahlan W, Puchaiwatananon O, Angtharak S et al. Effects of n-3 fatty acids on serum interleukin-6, tumour necrosis factor-alpha and soluble tumour necrosis factor receptor p55 in active rheumatoid arthritis. *J Int Med Res* 2004;32:443-54.
- Sundström B, Jorhem L, Engman J, Grawé K. Mercury in fish, mainly from the Baltic Sea and Swedish waters. Poster. Presenterad vid Second international IUPAC symposium. Trace Elements in Food. Bryssel, 7-8 Oktober 2004.
- Suskind RR, Hertzberg VS. Human health effects of 2,4,5-T and its toxic contaminants. *J Am Med Assoc* 1984;251:2372-80.
- Suzuki H, Morikawa Y, Takahashi H. Effect of DHA oil supplementation on intelligence and visual acuity in the elderly. *World Rev Nutr Diet*. 2001;88:68-71.
- Svensson B-G, Mikoczy Z, Nilsson A, Johnsson E, Schütz A, Åkesson B, Strömberg U, Hagmar L. Cancer incidence and mortality in cohorts of Swedish fishermen with different exposures to persistent organochlorine compounds. *Scand J Work Environ Health* 1995a;21:106-15.
- Svensson B-G, Nilsson A, Jonsson E, Schütz A, Åkesson B, Hagmar L. Fish consumption and exposure to persistent organochlorine compounds, mercury, selenium and methylamines among Swedish fishermen. *Scand J Work Environ Health* 1995b;21:96-105.

Szajewska H, Horvath A, Koletzko B. Effect of n-3 long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation of women with low-risk pregnancies on pregnancy outcomes and growth measures at birth: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr*. 2006;83:1337-44.

Tamashiro H, Akagi H, Arakaki M, Futatsuka M, Roht LH. Causes of death in Minamata disease: analysis of death certificates. *Int Arch Occup Environ Health* 1984;54:135-46.

Tamashiro H, Arakaki M, Futatsuka M, Lee ES. Methylmercury exposure and mortality in southern Japan: a close look at causes of death. *J Epidemiol Community Health* 1986;40:181-5.

Ten Tusscher GW, Steerenberg PA, van Loveren H, Vos JG, von dem Borne AE, Westra M, van der Slikke JW, Olie K, Pluim HJ, Koppe JG. Persistent hematologic and immunologic disturbances in 8-year-old Dutch children associated with perinatal dioxin exposure. *Environ Health Perspect* 2003;111:1519-23.

Terano T, Fujishiro S, Ban T, Yamamoto K, Tanaka T, Noguchi Y, Tamura Y, Yazawa K, Hirayama T. Docosahexaenoic acid supplementation improves the moderately severe dementia from thrombotic cerebrovascular diseases. *Lipids*. 1999;34 Suppl:S345-6.

Thien FCK, Woods R, De Luca S, Abramson MJ. Dietary marine fatty acids (fish oil) for asthma in adults and children. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 3, Wiley & Sons.

Thies F, Miles EA, Nebe-von-Caron G, Powell JR, Hurst TL, Newsholme EA, Calder PC. Influence of dietary supplementation with long-chain n-3 or n-6 polyunsaturated fatty acids on blood inflammatory cell populations and functions and on plasma soluble adhesion molecules in healthy adults. *Lipids* 2001;36:1183-93.

Thoma H, Mucke W, Kauert G. Comparison of the polychlorinated dibenzo-p-dioxin and debenzo-p-furan in human tissue and human liver. *Chemosphere* 1990;20:433-42.

Thorsdottir I, Birgisdottir BE, Halldorsdottir S, Geirsson RT. Association of fish and fish liver oil intake in pregnancy with infant size at birth among women of normal weight before pregnancy in a fishing community. *Am J Epidemiol*. 2004;160:460-5.

Trak-Fellermeier MA, Brasche S, Winkler G, Koletzko B, Heinrich J. Food and fatty acid intake and atopic disease in adults. *Eur Respir J* 2004;23:575-82.

Thompson SA, Roellich KL, Grossmann A, Gilbert SG, Kavanagh TJ. Alterations in immune parameters associated with low level methylmercury exposure in mice. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 1998;20:299-314.

Thuvander A, Sundberg J, Oskarsson A. Immunomodulating effects after perinatal exposure to methylmercury in mice. *Toxicology* 1996;114:163-75.

- Tuomisto JT, Tuomisto J, Tainio M, Niittynen M. Risk-benefit analysis of eating farmed salmon. *Science* 2004;302:476.
- Uauy R, Mena P, Wegher B, Nieto S, Salem N Jr. Long chain polyunsaturated fatty acid formation in neonates: effect of gestational age and intrauterine growth. *Pediatr Res* 2000;47:127-35
- Vakharia DD, Gierthy JF. Use of a combined human liver microsome-estrogen receptor binding assay to assess potential estrogen modulating activity of PCB metabolites. *Toxicol Lett.* 2000;114:55-65.
- Valsta LM, Salminen I, Aro A, Mutanen M. Alpha-linolenic acid in rapeseed oil partly compensates for the effect of fish restriction on plasma long chain n-3 fatty acids. *Eur J Clin Nutr.* 1996 ;50:229-35.
- Vahter M, Åkesson A, Lind B, Björs U, Schütz A, Berglund M. Longitudinal study of methylmercury and inorganic mercury in blood and urine of pregnant and lactating women, as well as in umbilical cord blood. *Environ Res.* 2000;84:186-94.
- Van Birgelen AP, van den Berg M. Toxicokinetics. *Food Addit Contam.* 2000;17:267-73.
- Van Leeuwen FXR, Younes MM (editors). Assessment of the health risk of dioxins: Re-evaluation of the tolerable daily intake (TDI). *Food Add Contam* 2000;17:223-369.
- van den Berg M, De Jongh J, Poiger H, Olson JR. The toxicokinetics and metabolism of polychlorinated dibenzo-p-dioxins (PCDDs) and dibenzofurans (PCDFs) and their relevance for toxicity. *Crit Rev Toxicol.* 1994;24(1):1-74.
- Van Kreijl CF, Knaap AGAC, van Raaij JMA (eds). Our food, our health. Healthy diet and safe food in the Netherlands. National Institute for Public health and the Environment, RIVM, Bilthoven, 2006.
- van Loveren H, Vos J, Putman E, Piersma A. Immunotoxicological consequences of perinatal chemical exposures: a plea for inclusion of immune parameters in reproduction studies. *Toxicology* 2003;185:185-91.
- Virtanen JK, Voutilainen S, Rissanen TH, Mursu J, Tuomainen TP, Korhonen MJ, Valkonen VP, Seppänen K, Laukkanen JA, Salonen JT. Mercury, fish oils, and risk of acute coronary events and cardiovascular disease, coronary heart disease and all-cause mortality in men in eastern Finland. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:228-33.
- VKM. Vitenskapskomiteen for mattrygghet, Norge. Et helhetssyn på fisk og annen sjømat i norsk kosthold. 2006 (2006-02-14). www.vkm.no.

Vreugdenhil, H.J., et al., Effects of prenatal PCB and dioxin background exposure on cognitive and motor abilities in Dutch children at school age. *J Pediatr* 2002;140:48-56.

Vår Föda. Redogörelse för verksamheten vid statens institut för folkhälsan 1966-1971. 1972;6-7:89-94.

Wang C, Harris WS, Chung M, Lichtenstein AH, Balk EM, Kupelnick B, Jordan HS, Lau J. n-3 Fatty acids from fish or fish-oil supplements, but not alpha-linolenic acid, benefit cardiovascular disease outcomes in primary- and secondary-prevention studies: a systematic review. *Am J Clin Nutr*. 2006;84:5-17.

Wardell RE, Seegmiller RE, Bradshaw WS. Induction of prenatal toxicity in the rat by diethylstilbestrol, zeranol, 3,4,3',4',-tetrachlorobiphenyl, cadmium, and lead. *Teratology*. 1982;26:229-37.

Warner M, Eskenazi B, Mocarelli P, Gerthoux PM, Samuels S, Needham L, Patterson D, Brambilla P. Serum dioxin concentrations and breast cancer risk in the Seveso Women's Health Study. *Environ Health Perspect* 2002;110:625-8.

Weisglas-Kuperus N, Sas TC, Koopman-Esseboom C, van der Zwan CW, De Ridder MA, Beishuizen A, Hooijkaas H, Sauer PJ. Immunologic effects of background prenatal and postnatal exposure to dioxins and polychlorinated biphenyls in Dutch infants. *Pediatr Res* 1995;38:404-10.

Weihe P, Grandjean P, Debes F, White R. Health implications for Faroe islanders of heavy metals and PCBs from pilot whales. *Sci Total Environ* 1996;186:141-8.

Weisglas-Kuperus N, Patandin S, Berbers GA, Sas TC, Mulder PG, Sauer PJ, Hooijkaas H. Immunologic effects of background exposure to polychlorinated biphenyls and dioxins in Dutch preschool children. *Environ Health Perspect* 2000;108:1203-7.

Weisglas-Kuperus N, Vreugdenhil HJ, Mulder PG. Immunological effects of environmental exposure to polychlorinated biphenyls and dioxins in Dutch school children. *Toxicol Lett* 2004;149:281-5.

Wennberg M, Lundh T, Bergdahl I A, Hallmans G, Jansson J-H, Stegmayr B, Custodio H M, Skerfving S. Time trends in burdens of cadmium, lead, and mercury in the population of northern Sweden. *Environ Research* 2006;100:330-8.

Westöö G & Rydälv M. Kvicksilver och metylkvicksilver i fisk och kräftor. *Vår Föda* 1969:3.

Wicklund Glynn A, Darnerud PO, Andersson Ö, Atum S, Johnsson H, Linder C-E, Becker W. Revised fish consumption advisory regarding PCBs and dioxins. Livsmedelsverkets rapport nr 4 – 1996.

Wild LG, Ortega HG, Lopez M, Salvaggio JE. Immune system alteration in the rat after indirect exposure to methyl mercury chloride or methyl mercury sulfide. *Environ Res* 1997;74:34-42.

WHO. 2000. Fifty-third meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives and Contaminants. Safety evaluation of certain Food Additives and Contaminants. Methylmercury. Food Additives Series 44. World Health Organization, Geneva. pp 313-391.
<http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v44jec13.htm>.

WHO. World Health Report 2002. Reducing risks – promoting healthy life. Geneva, 2002. Se www.who.int/whr/en/.

WHO 2004. Sixty-first meeting of Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives and Contaminants. Safety evaluation of certain Food Additives and Contaminants. Methylmercury. Food Additives Series, 52. World Health Organization, Geneva <http://whqlibdoc.who.int/publications/2004/924166052X.pdf>.

WHO. 2006. Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives and Contaminants. Sixty-seventh meeting. Summary and conclusions. Safety evaluation of certain Food Additives and Contaminants. Methylmercury. World Health Organization, Geneva JECFA/67/SC. ftp://ftp.fao.org/ag/agn/jecfa/jecfa67_final.pdf.

Whelton SP, He J, Whelton PK, Muntner P. Meta-analysis of observational studies on fish intake and coronary heart disease. *Am J Cardiol*. 2004;93:1119-23.

Wong KW. Clinical efficacy of n-3 fatty acid supplementation in patients with asthma. *J Am Diet Assoc*. 2005;105:98-105.

Yang C-Y, Yu M-L, Guo H-R, Lai T-J, Hsu C-C, Lambert G, Guo YL. The endocrine and reproductive function of the female Yucheng adolescents prenatally exposed to PCBs/PCDFs. *Chemosphere* 2005;61:355-60.

Yehuda S, Rabinovitz S, Mostofsky DI. Mediation of cognitive function by high fat diet following stress and inflammation. *Nutr Neurosci*. 2005;8:309-15.

Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Saito Y, Ishikawa Y et al. Japan EPA lipid intervention study (JELIS) Investigators. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet*. 2007;369:1090-8.

Young G, Conquer J. Omega-3 fatty acids and neuropsychiatric disorders. *Reprod Nutr Dev*. 2005; 45: 1-28.

Zober A, Messerer P, Ott MG. BASF studies: Epidemiological and clinical investigations on dioxin-exposed chemical workers. *Teratol Carcinog Mutag* 1997;17:249-56.

1. Mikroprofil Gris – Kartläggning av mikroorganismer på slaktkroppar av M Lindblad
2. Nyckelhålet för spannmålsprodukter av A Laser Reuterswärd
3. Interkalibrering av laboratorier. Mikrobiologi – Livsmedel, januari 2006 av C Normark och K Mykkänen
4. Studie av förstföderskor – Organiska miljögifter hos gravida och ammande. Del 1 Serumnivåer av A Glynn, M Aune, P O Darnerud, S Atuma, S Cnattingius, R Bjerselius, W Becker och Y Lind.
5. Kontroll av rests substanser i levande djur och animaliska livsmedel – Resultat 2005 av I Nordlander, H Green och I Nilsson
6. Proficiency Testing – Food Chemistry, Nutritional Components of Food, Round N-37, by L Merino and M Åström
7. Proficiency Testing – Food Chemistry, Trace Elements in Food, Round T-12 by C Åstrand and L Jorhem
8. Krav på livsmedelsföretagarna – Utbildning i livsmedelshygien
9. Interkalibrering av laboratorier. Mikrobiologi – Livsmedel, april 2006 av C Normark och K Mykkänen
10. Interkalibrering av laboratorier. Mikrobiologi – Dricksvatten 2006:1, mars av T Šlapokas och C Gunnarsson
11. Rapportering om livsmedelstillsyn 2005 – Tillsynsmyndigheternas rapportering om livsmedelstillsyn av D Rosling
12. Rapportering av dricksvattentillsyn 2005 – Tillsynsmyndigheternas rapportering om dricksvattentillsyn av D Rosling
13. The Swedish Monitoring of Pesticide Residues in Food of Plant Origin: 2005, EC and National Report by A Andersson, A Jansson and A Hellström
14. Kontroll av svenska musselodlingar av I Nordlander
15. Studie av förstföderskor – Organiska miljögifter hos gravida och ammande. Del 2 Bröstmjölksnivåersamt korrelationer mellan serum- och bröstmjölksnivåer av S Lignell, A Glynn, M Aune, P O Darnerud, R Bjerselius och W Becker
16. Proficiency Testing – Food Chemistry, Nutritional Components of Food, Round N-38 by L Merino and M Åström
17. Proficiency Testing – Food Chemistry, Vitamins in Foods, Round V-4 by H S Strandler and A Staffas
18. Förslag till framtidens nyckelhålmärkning i storhushåll – certifieringssystem och nya kriterier av U Bohman och A L Reuterswärd
19. Riksprojekt 2005: Centralt producerad mat till särskilt och enskilt boende - mikrobiologi och tillämpning av M Lindblad och A Westöö
20. Svenska barns matvanor 2003 – resultat av enkätfrågor av W Becker och H Enghardt Barbieri
21. Interkalibrering av laboratorier. Mikrobiologi – Dricksvatten 2006:2, september av T Šlapokas, C Gunnarsson och M Foucard
22. Proficiency Testing – Food Chemistry, Trace Elements in Food, Round T-13 by C Åstrand and L Jorhem
23. Interkalibrering av laboratorier. Mikrobiologi – Livsmedel, oktober 2006 av C Normark, K Mykkänen, I Tillander och C Gunnarsson

1. Algtoxiner i avsaltat dricksvattena
2. Nationellt tillsynsprojekt 2006 om livsmedelsmärkning
3. Indikatorer för bra matvanor av W Becker
4. Interkalibrering av laboratorier: Mikrobiologi – Livsmedel, januari 2007 av C Normark och K Mykkänen
5. Proficiency Testing – Food Chemistry, Nutritional Components of Food, Round N-39 by L Merino and M Åström
6. Nutrient Analysis of Dairy Foods and Vegetarian Dishes by M Arnemo, M Arnemo, S Johansson, L Jorhem, I Mattisson, S Wretling and C Åstrand
7. Proficiency Testing: Food Chemistry, Trace Elements in Food, Round T:14 by C Åstrand and L Jorhem
8. Riskprofil: Yersinia enterocolitica av S Thisted Lambertz
9. Riskvärdering av persistenta klorerade och bromerade miljöföroreningar i livsmedel av E Ankarberg, M A, G Concha, P O Darnerud, A Glynn, S Lignell och A Törnkvist
10. Riskvärdering av metylkvicksilver i fisk av K Petersson-Grawé, G Concha och E Ankarberg
11. Risk assessment of non-developmental health effects of polychlorinated dibenzo-p-dioxins, polychlorinated dibenzofurans and dioxin-like polychlorinated biphenyls in food by A Hanberg, M Öberg, S Sand, P O Darnerud and A Glynn
12. Fiskkonsumtion: risk och nytta av W Becker, P O Darnerud och K Petersson-Grawé

