



Analyse gecombineerde blootstelling aan milieupolluenten en PFAS in de omgeving van 3M

Studie uitgevoerd in opdracht van: Departement Zorg
Referentie: 2023/HEALTH/R/3091
December 2023

Analyse gecombineerde blootstelling aan milieupolluenten en PFAS in de omgeving van 3M

VITO
Boeretang 200
2400 MOL
Belgium
BTW No: BE0244.195.916
vito@vito.be – www.vito.be
IBAN BE34 3751 1173 5490 BBRUBEBB



Vision on technology
for a better world

vito.be

AUTEURS

Verheyen Veerle, VITO-Health
Cox Bianca, VITO-Health
Remy Sylvie, VITO-Health
Wauters Natasha, VITO-Health
Van Larebeke Nicolas, Vrije Universiteit Brussel
Willems Hanny, VITO-Health
Van den Heuvel Rosette, VITO-Health
Voorspoels Stefan, VITO-GOAL
Leermakers Martine, Vrije Universiteit Brussel
Den Hond Elly, Provinciaal Instituut voor Hygiëne
Bruckers Liesbeth, UHasselt
Colles Ann, VITO-Health

VERSPREIDINGSLIJST

Opdrachtgever: departement Zorg

Projectpartners:

- VITO – Health
- VITO - GOAL
- Provinciaal Instituut voor Hygiëne – Dienst Gezondheid
- Universiteit Hasselt – Data Science Instituut
- Vrije Universiteit Brussel – Analytische, Milieu- en Geochemie

Stuurgroepleden

Partners van de Jongerenstudie HBM – omgeving 3M

- Universiteit Antwerpen – CRESC
- Universiteit Antwerpen – ECOSPHERE
- Universiteit Antwerpen – IMDO

Lokale adviesgroep

SAMENVATTING

Situering en doel van de studie

Naar aanleiding van de bezorgdheid over blootstelling aan poly- en perfluoralkylverbindingen (PFAS) van bewoners in de omgeving van 3M in Zwijndrecht werden 303 jongeren onderzocht die binnen 5 km van 3M wonen. Bij deze jongeren werden tussen 28 juni 2022 en 31 augustus 2022 bloed- en urinestalen afgenomen waarin PFAS en een groot aantal merkers voor gezondheidseffecten werden gemeten. Een deel van de verzamelde stalen werd bewaard in een biobank voor eventuele latere analyses in het kader van verder onderzoek.

Tijdens de contactmomenten met de deelnemers en met buurtbewoners bleek dat er ook bezorgdheid is over blootstelling aan andere milieuvervuilende stoffen, die mogelijk afkomstig kunnen zijn van de aangrenzende industriezone in de Antwerpse haven. Ook het Departement Zorg wou weten in welke mate de blootstelling aan andere industriële vervuilende stoffen dan PFAS kan bijdragen aan dezelfde gezondheidseffecten als deze die bestudeerd werden bij de 303 jongeren in de Jongerenstudie HBM – omgeving 3M.

Het doel van deze studie is dan ook om de bijdrage te bestuderen van PFAS en andere chemische stoffen die relevant zijn voor deze regio aan de gezondheidseindpunten die gemeten werden in de Jongerenstudie HBM – omgeving 3M.

Bijkomende blootstellingsmerkers, naast PFAS

In bewaarde stalen van bloed en urine van de deelnemers aan de Jongerenstudie HBM – omgeving 3M werden volgende bijkomende milieuvervuilende stoffen gemeten:

- Metalen en spoorelementen in bloed en in urine
- Stoffen die gevormd worden bij verbrandingsprocessen: polycyclische aromatische koolwaterstoffen (PAK's) en benzeen.

Vergeleken met een referentiepopulatie leeftijdsgenoten verspreid over Vlaanderen (FLEHS IV, 2016-2020) zijn er bij de deelnemers uit de regio rond 3M zowel blootstellingmerkers die in hogere concentraties voorkomen, als blootstellingsmerkers die in lagere concentraties voorkomen en blootstellingsmerkers die in vergelijkbare concentraties voorkomen:

- Hoger op basis van de mediaan en/of het 95^{ste} percentiel van de populatie: arseencomponenten in urine, cadmium in urine, PAK's-merker 1-OH-pyreen in urine en lood in bloed,
- Lager op basis van de mediaan en/of het 95^{ste} percentiel van de populatie: benzeenmerker in urine, PAK's-merkers in urine (2-OH-naftaleen, 2+3-OH-fluoreen), koper in bloed, cadmium in bloed en mangaan in bloed.

Deze vergelijking met Vlaamse gegevens moet met enige voorzichtigheid gebeuren omdat er een tijdsverschil van 4 jaar is tussen deze studie en FLEHS IV, omdat beide studiepopulaties en onderzoeksperiodes (vb. seizoenen) niet helemaal vergelijkbaar zijn, er geen controlestalen werden geanalyseerd en omdat de verschillen niet statistisch werden getest.

Voor een aantal blootstellingsmerkers zijn er gezondheidskundige toetsingswaarden beschikbaar. Overschrijdingen werden vooral vastgesteld voor toxisch relevant arseen (35% deelnemers > Biomonitoringsequivalent (BE) van 6,4 µg/l), cadmium in urine (27% > HBM-I waarde van 0,5 µg/l en 62% > HBGV HBM4EU van 0,2 µg/g creatinine), zink in bloed (13% > BE van 6303 µg/l) en zink in urine (9% > BE van 619 µg/g creatinine), die vooral op populatieniveau wijzen op een blootstelling waarbij nadelige gezondheidseffecten niet zijn uit te sluiten.

Voor lood in bloed heeft 22% van de deelnemers een meetwaarde boven de BMDL01 van 12 µg/l, waarbij er 1% extra risico is op een lagere IQ-score bij kinderen.

Relevante blootstellingsmerkers in het mengsel voor de bestudeerde merkers van gezondheidseffecten

Met behulp van statistische methodes werd onderzocht of de gemeten blootstelling aan deze stoffen gepaard gaat met veranderingen in biomerkers voor gezondheidseffecten. Vijf verschillende statistische methodes werden hiervoor toegepast, waaronder vier methodes voor het bestuderen van mengsels aan chemische stoffen (multi-pollutant modellen): Bayesian model averaging (BMA), Elastic Net (ENET), Bayesian regularized horseshoe regression (BRMS), en Bayesian kernel machine regression (BKMR). Als bijkomende ondersteuning van de resultaten werden ook de relaties tussen de gezondheidseffecten en elke blootstellingsmerkers afzonderlijk bekeken via single-pollutant meervoudige regressie.

Een totaal van 87 effectmerkers en 28 blootstellingsmerkers werd meegenomen in de statistische analyses: 7 PFAS merkers, 5 verbrandingsgerelateerde merkers (PAK's & benzeen), en 16 metalen/spoorelementen (5 gemeten in bloed en 11 in urine). Deze selectie is gebaseerd op een voldoende aantal deelnemers met detecteerbare meetwaarden, gekende industriële bronnen, meting in voorgaande studies, mogelijke gezondheidseffecten, analytische betrouwbaarheid, en mogelijkheid tot vergelijking met referentiewaarden in de literatuur.

De resultaten tonen in deze studiepopulatie voornamelijk aanwijzingen dat een toename van de gemeten gehalten aan **PFAS, metalen en verbrandingsgerelateerde stoffen** in de groep deelnemers gepaard gaat met vroege signalen van **immuunverstoring**. De resultaten wijzen zowel op signalen van immuunactivatie als immuunonderdrukking. Daarop aansluitend zijn verschillende PFAS en metalen in het bestudeerde mengsel relevant voor de kans op **immuungerelateerde aandoeningen**. Voor hogere gehalten aan PFAS wordt een kleinere kans op immuungerelateerde aandoeningen vastgesteld in de mengselmodellen, voor hogere gehalten aan de metalen een hogere kans.

Bij deze groep jongeren uit de 5 km-zone rond 3M vertoont een **toename van de gemeten blootstellingsmerkers** in de groep deelnemers ook een associatie met een **verstoring van de geslachtshormonen** bij jongens, alsook met **signalen voor een vertraging van de puberteitsontwikkeling en groei** die bij jongens meer uitgesproken was dan bij meisjes. Dit werd voor PFAS reeds waargenomen in de PFAS-jongerenstudie. De PFAS komen ook als relevant naar voren in de mengselmodellen, ook sommige metalen komen duidelijk naar voren. De resultaten uit de mengselmodellen ondersteunen eveneens de eerdere bevindingen die wijzen naar een **centrale verstoring van de geslachtshormonen in relatie tot PFAS** via luteïniserend hormoon (LH) in de hersenen. Alle PFAS die werden beschouwd, komen naar voren bij minstens één van de merkers voor deze groep gezondheidseindpunten. De metalen die voor deze gezondheidseindpunten in het vizier komen in de mengselmodellen zijn **toxisch relevant arseen, cadmium, lood, chroom, nikkel, barium en molybdeen**. De merkers van verbrandingsproducten (PAK's) komen vooral naar voren in de single-pollutant modellen.

Van de bestudeerde blootstellingsmerkers zijn voornamelijk de gehalten **lood en arseen**, gekende hormoonverstoorders, van belang voor verstoring van hormonen die betrokken zijn

bij de **schildklierwerking**. De schildklier speelt een belangrijke rol in verschillende lichaamsprocessen. In overeenstemming met de internationale literatuur, worden bij de jongeren in dit studiegebied ook veranderingen in **nierfunctieparameters** vastgesteld in relatie tot blootstelling aan **lood**.

Er zijn beperkte indicaties in de resultaten dat hogere gehalten van PAK's en lood geassocieerd zijn met vroege signalen van verstoring van de bloedvetten en leverenzymen. Ook in de PFAS-jongerenstudie werd een beperkt aantal signalen voor deze eindpunten opgepikt.

Bepaalde associaties die in deze studie werden waargenomen, werden ook waargenomen in andere studies, waaronder in de Vlaamse referentiepopulatie (FLEHS-studies). Onze studie bevestigt dus de reeds bestaande evidentie van een link tussen blootstelling aan bepaalde pollutanten en signalen voor gezondheidseffecten. Het beperken van blootstelling aan deze stoffen is dus niet alleen relevant voor de regio rond 3M, maar ook binnen heel Vlaanderen.

Daarnaast zijn verscheidene biomerkers bepaald in deze studiepopulatie jongeren uit de regio rond 3M waarvoor er nog geen gegevens zijn voor een referentiegroep leeftijdsgenoten verspreid over Vlaanderen. Vele van deze biomerkers werden nu wel opgenomen in het studieprogramma van de 5^{de} Vlaamse HBM-cyclus in Vlaanderen (FLEHS-5). De inzichten uit deze studie dragen dus ook bij tot de inhoudelijke vormgeving van de Vlaamse HBM-programma's.

De bevindingen in deze mengsel-analyse vullen de resultaten uit de PFAS-jongerenstudie verder aan, en geven aan dat de immuunrespons en de groei en puberteitsontwikkeling bij jongeren gevoelige eindpunten zijn in relatie tot blootstelling aan chemische stoffen. Deze resultaten zijn van belang voor de gezondheid van de jongeren uit de studieregio, aangezien een verstoorde groei, hormonenbalans en immuunrespons tijdens de puberteit een negatieve invloed kunnen hebben op de gezondheid van in het latere leven. Gezien bepaalde resultaten ook werden waargenomen in Vlaamse referentiepopulaties is ook aandacht op Vlaams niveau voor deze milieuvervuilende stoffen en gevoelige gezondheidseindpunten aan te raden.

Belang van de verschillende blootstellingsmerkers voor de gezondheidsuitkomsten

Welke van de bestudeerde **PFAS, verbrandingsgerelateerde stoffen en de metalen/metalloïden de grootste effecten** hebben op de bestudeerde gezondheidsuitkomsten is in deze resultaten **nog onduidelijk**. Vaak zijn er grote onzekerheidsmarges op de berekende effectgroottes van de blootstellingsmerkers op de gezondheidsmerkers, die elkaar overlappen. Dit maakt dat we in deze groep deelnemers geen uitspraken kunnen doen over de verschillen in effectgrootte tussen de milieuvervuilende stoffen. Analyses bij een grotere groep deelnemers kunnen zorgen voor kleinere onzekerheidsmarges, wat leidt tot meer zekerheid over verschillen in effectgrootte tussen de bestudeerde milieuvervuilende stoffen.

De resultaten in deze studie **bevestigen** dat **deze milieuvervuilende stoffen als zeer zorgwekkende stoffen of ZZS** moeten worden beschouwd.

Beperkingen van de studie

Enkele kanttekeningen bij dit onderzoek:

- De steekproefgrootte (N=267) was relatief klein t.o.v. het aantal blootstellingsmerkers (N=28), waardoor sommige verbanden mogelijk niet naar voren komen in de complexe mengselmodellen. Daarom is het aangewezen om de resultaten van de single-pollutant modellen die niet bevestigd werden door multi-pollutant modellen ook in overweging te nemen.
- Sommige effecten van pollutanten op het lichaam kunnen anders verlopen bij meisjes dan bij jongens. Door de statistische analyses uit te voeren op de volledige groep met jongens en meisjes samen, kunnen bepaalde associaties niet zichtbaar zijn in de resultaten. De deelnemersgroep was echter te klein om de mengselmodellen voor meisjes en jongens apart te voorzien.
- In het dagelijks leven worden mensen blootgesteld aan een mengsel van veel meer chemische stoffen, waaronder bisfenolen, ftalaten, vlamvertragers en pesticiden, die elk gelijkaardig of verschillend kunnen inwerken op dezelfde eindpunten. Deze zouden de resultaten van de mengselanalyse nog kunnen beïnvloeden.
- Bijkomend onderzoek naar blootstelling aan mengsels van industriële chemische stoffen in grotere studiepopulaties is aangewezen om de inzichten in de werkingsmechanismen en gezondheidseffecten van deze stoffen verder te verfijnen.

INHOUDSTAFEL

AUTEURS	I
VERSPREIDINGSLIJST	I
SAMENVATTING	II
INHOUDSTAFEL	VI
LIJST VAN FIGUREN	VIII
LIJST VAN TABELLEN	IX
LIJST VAN AFKORTINGEN	X
1 SITUERING VAN DE STUDIE	1
2 METHODE	2
2.1 STUDIEGEBIED EN STUDIEPOPULATIE.....	2
2.2 BLOOTSTELLINGSMERKERS.....	3
2.2.1 <i>Poly- en perfluoralkylstoffen (PFAS)</i>	3
2.2.2 <i>Verbrandingsgerelateerde stoffen: benzeen en PAK's</i>	4
2.2.3 <i>Metalen en metalloïden (sporelementen)</i>	5
2.3 EFFECTMERKERS.....	9
2.3.1 <i>Immuunrespons</i>	11
2.3.2 <i>Immuungerelateerde aandoeningen</i>	14
2.3.3 <i>Cardiometabole gezondheid</i>	14
2.3.4 <i>Leverfunctie</i>	16
2.3.5 <i>Nierfunctie</i>	16
2.3.6 <i>Schildklierfunctie</i>	17
2.3.7 <i>ADHD</i>	17
2.3.8 <i>Geslachtshormonen en puberteitsontwikkeling</i>	18
2.4 MEETMETHODE BLOOTSTELLINGSMERKERS.....	19
2.4.1 <i>Polycyclische aromatische koolwaterstoffen</i>	19
2.4.2 <i>Benzeenmerkers</i>	19
2.4.3 <i>Metalen en metalloïden (sporelementen)</i>	20
2.5 STATISTISCHE AANPAK.....	24
2.5.1 <i>Meetwaarden onder de rapportagemijet</i>	24
2.5.2 <i>Beschrijvende statistiek biomerkers</i>	24
2.5.3 <i>Blootstelling-effect associaties</i>	25
3 RESULTATEN	30
3.1 BESCHRIJVING VAN DE STUDIEPOPULATIE.....	30
3.2 BESCHRIJVENDE STATISTIEK VAN DE BLOOTSTELLINGSMERKERS.....	31
3.2.1 <i>PAK's-merkers</i>	31
3.2.2 <i>Benzeenmerkers</i>	32
3.2.3 <i>Metalen en metalloïden (sporelementen)</i>	34
3.2.4 <i>Vergelijking met gehalten bij jongeren in Vlaanderen</i>	38
3.3 VERGELIJKING MET TOETSINGSWAARDEN.....	40
3.4 BESCHRIJVENDE STATISTIEK VAN DE EFFECTMERKERS.....	44
3.5 CORRELATIES.....	45
3.6 BLOOTSTELLING-EFFECT ASSOCIATIES.....	45
3.6.1 <i>Immuunrespons</i>	48
3.6.2 <i>Immuungerelateerde aandoeningen</i>	53
3.6.3 <i>Cardiometabole gezondheid</i>	56
3.6.4 <i>Leverfunctie</i>	60
3.6.5 <i>Nierfunctie</i>	63
3.6.6 <i>Schildklierfunctie</i>	64
3.6.7 <i>ADHD</i>	67
3.6.8 <i>Geslachtshormonen</i>	69

3.6.9	<i>Puberteitsontwikkeling en groei</i>	74
3.6.10	<i>Belang van de beschouwde blootstellingsmerkers in het mengsel voor de bestudeerde effectmerkers</i>	77
4	BESLUIT	79
4.1	BOODSCHAPPEN BETREFFENDE GECOMBINEERDE BLOOTSTELLING EN GEZONDHEIDSEFFECTEN ..	79
4.1.1	<i>Relevante blootstellingsmerkers in het mengsel</i>	79
4.1.2	<i>Belang van de blootstellingsmerkers voor de gezondheidsuitkomsten</i>	80
4.2	AANDACHTSPUNTEN BIJ DE INTERPRETATIE VAN DE RESULTATEN	81
4.3	WETENSCHAPPELIJKE EN BELEIDSAANBEVELINGEN	82
	LITERATUURLIJST	85
	BIJLAGE A: BESCHRIJVENDE STATISTIEK BLOOTSTELLINGSMERKERS	
	DEELNEMERSGROEP OPGENOMEN IN DE MODELLEN	94
	BIJLAGE B: ASSOCIATIES TUSSEN HET BESCHOUWDE BLOOTSTELLINGSMENGSEL EN DE	
	VERSCHILLENDE EFFECTMERKERS	101

LIJST VAN FIGUREN

FIGUUR 1: STUDIEGEBIED VAN DE JONGERENSTUDIE HBM - OMGEVING 3M ALS EEN CIRKELVORMIGE ZONE MET EEN STRAAL VAN 5 KM ROND HET CENTRUM VAN DE 3M-SITE.	2
FIGUUR 2: STROOMSCHEMA BEREKENING BESCHRIJVENDE STATISTIEKEN	25
FIGUUR 3: PERCENTAGE VERSCHIL VAN DE RESULTATEN IN DE HUIDIGE STUDIE TEN OPZICHTE VAN DE RESULTATEN VAN FLEHS IV VOOR DE MEDIAAN (P50) EN HET 95STE PERCENTIEL (P95)	40
FIGUUR 4: PERCENTAGE DEELNEMERS MET CONCENTRATIES AAN METALEN EN SPOOR-ELEMENTEN BOVEN DE BESCHIKBARE GEZONDHEIDSKUNDIGE TOETSINGSWAARDEN IN BLOED OF IN URINE, VOOR DE STUDIEPOPULATIE UIT DE OMGEVING VAN 3M (2021-2023) EN VOOR DE VLAAMSE REFERENTIEGROEP UIT FLEHS IV (2016-2020). CRT: CREATININE, TRA: TOXISCH RELEVANT ARSEEN, BA: BARIUM, CD: CADMIUM, MO: MOLYBDEEN, PB: LOOD, TL: THALLIUM, ZN: ZINK, BE: BIOMONITORINGSEQUIVALENT, HBM-I EN -II: GEZONDHEIDSKUNDIGE TOETSINGSWAARDEN VAN DE DUITSE HUMANE-BIOMONITORINGCOMMISSIE, BMDL01: BENCH MARK DOSE LIMIT MET 1% EXTRA RISICO.....	44

LIJST VAN TABELLEN

TABEL 1: OVERZICHT VAN DE EFFECTMERKERS.....	10
TABEL 2: OVERZICHT VAN DE KWANTIFICATIELIMIETEN (LOQ) VOOR DE PAK'S-MERKERS IN URINE.	19
TABEL 3: OVERZICHT VAN DE KWANTIFICATIELIMIETEN (LOQ) VOOR DE BENZEENMERKERS IN URINE.	20
TABEL 4: OVERZICHT VAN DE DETECTIELIMIETEN (LOD) OF KWANTIFICATIELIMIETEN (LOQ) VOOR DE METALEN, SPOORELEMENTEN EN ARSEENVORMEN GEMETEN IN BLOED EN/OF URINE.	23
TABEL 5: OVERZICHT VAN ENKELE KENMERKEN VAN DE STUDIEPOPULATIE IN DE JONGERENSTUDIE HBM – OMGEVING 3M.	30
TABEL 6: OVERZICHT VAN DE CONCENTRATIES AAN PAK'S-MERKERS IN DE URINE ($\mu\text{g/L}$ ZONDER EN MET NORMALISATIE VOOR SOORTELIJK GEWICHT) VAN 300 JONGEREN (12-17 JAAR) WONENDE BINNEN 5 KM ROND 3M IN ZWIJNDRECHT. N= AANTAL DEELNEMERS, LIM= RAPPORTAGEGREN, GM= GEOMETRISCH GEMIDDELDE, 95% CI= 95% BETROUWBAARHEIDSINTERVAL P05-P95: PERCENTIELEN VAN HET 5DE PERCENTIEL TOT EN MET HET 95STE PERCENTIEL, P50 = MEDIAAN.....	32
TABEL 7: OVERZICHT VAN DE CONCENTRATIES AAN BENZEENMERKERS IN DE URINE ($\mu\text{g/L}$ ZONDER EN MET NORMALISATIE VOOR SOORTELIJK GEWICHT) VAN 300 JONGEREN (12-17 JAAR) WONENDE BINNEN 5 KM ROND 3M IN ZWIJNDRECHT. N= AANTAL DEELNEMERS, LIM= RAPPORTAGEGREN, GM= GEOMETRISCH GEMIDDELDE, 95% CI= 95% BETROUWBAARHEIDSINTERVAL P05-P95: PERCENTIELEN VAN HET 5DE PERCENTIEL TOT EN MET HET 95STE PERCENTIEL, P50 = MEDIAAN.....	34
TABEL 8: OVERZICHT VAN DE CONCENTRATIES AAN METALEN IN HET BLOED ($\mu\text{g/L}$) VAN 300 JONGEREN (12-17 JAAR) WONENDE BINNEN 5 KM ROND 3M IN ZWIJNDRECHT. N= AANTAL DEELNEMERS, LIM= RAPPORTAGEGREN, GM= GEOMETRISCH GEMIDDELDE, 95% CI= 95% BETROUWBAARHEIDSINTERVAL P05-P95: PERCENTIELEN VAN HET 5DE PERCENTIEL TOT EN MET HET 95STE PERCENTIEL, P50 = MEDIAAN.	35
TABEL 9: OVERZICHT VAN DE CONCENTRATIES AAN METALEN IN DE URINE ($\mu\text{g/L}$ ZONDER EN MET NORMALISATIE VOOR SOORTELIJK GEWICHT) VAN 300 JONGEREN (12-17 JAAR) WONENDE BINNEN 5 KM ROND 3M IN ZWIJNDRECHT. N= AANTAL DEELNEMERS, LIM= RAPPORTAGEGREN, GM= GEOMETRISCH GEMIDDELDE, 95% CI= 95% BETROUWBAARHEIDSINTERVAL P05-P95: PERCENTIELEN VAN HET 5DE PERCENTIEL TOT EN MET HET 95STE PERCENTIEL, P50 = MEDIAAN.....	36
TABEL 10: OVERZICHT VAN DE CONCENTRATIES AAN ARSEENCOMPONENTEN IN DE URINE ($\mu\text{g/L}$ ZONDER EN MET NORMALISATIE VOOR SOORTELIJK GEWICHT) VAN 300 JONGEREN (12-17 JAAR) WONENDE BINNEN 5 KM ROND 3M IN ZWIJNDRECHT. N= AANTAL DEELNEMERS, LIM= RAPPORTAGEGREN, GM= GEOMETRISCH GEMIDDELDE, 95% CI= 95% BETROUWBAARHEIDSINTERVAL P05-P95: PERCENTIELEN VAN HET 5DE PERCENTIEL TOT EN MET HET 95STE PERCENTIEL, P50 = MEDIAAN.	38
TABEL 11: OVERZICHT VAN DE GEBRUIKTE TOETSINGSWAARDEN	41
TABEL 12: OVERZICHT VAN ASSOCIATIES IN MENGSEL EN/OF SINGLE POLLUTANT MODELLEN VOOR DE AANTALLEN IMMUNCELLEN.....	48
TABEL 13: OVERZICHT VAN ASSOCIATIES IN MENGSEL EN/OF SINGLE-POLLUTANT MODELLEN VOOR DE IMMUNSTOFFEN EN DE MERKER VOOR OXIDATIEVE STRESS	50
TABEL 14: OVERZICHT VAN DE ASSOCIATIES IN MENGSEL -EN SINGLE POLLUTANT MODELLEN VOOR IMMUNGERELATEERDE AANDOENINGEN.....	53
TABEL 15: OVERZICHT VAN DE ASSOCIATIES IN MENGSEL EN SINGLE POLLUTANT MODELLEN VOOR CARDIOMETABOLE MERKERS.	56
TABEL 16: OVERZICHT VAN ASSOCIATIES IN MENGSEL -EN SINGLE POLLUTANT MODELLEN VOOR DE LEVERFUNCTIE	60
TABEL 17: OVERZICHT VAN DE ASSOCIATIES IN MENGSEL -EN SINGLE POLLUTANT MODELLEN VOOR DE NIERFUNCTIE	63
TABEL 18: OVERZICHT VAN DE ASSOCIATIES IN MENGSEL -EN SINGLE POLLUTANT MODELLEN VOOR DE SCHILDKLIERFUNCTIE	65
TABEL 19: OVERZICHT VAN DE ASSOCIATIES IN DE MENGSEL -EN SINGLE POLLUTANT MODELLEN VOOR ADHD.	67
TABEL 20: OVERZICHT VAN DE ASSOCIATIES IN DE MENGSEL -EN SINGLE POLLUTANT MODELLEN VOOR GESLACHTSHORMONEN.....	69
TABEL 21: OVERZICHT VAN DE ASSOCIATIES IN MENGSEL -EN SINGLE POLLUTANT MODELLEN VOOR DE PUBERTEITSONTWIKKELING	74

LIJST VAN AFKORTINGEN

8-oxodG	8-oxo-deoxyguanosine
AF	Alkalische fosfatasen
Ag	Argentum
As-B	Arsenobetaïne
As-III	driewaardig arseen
As-V	vijfwaardig arseen
ADHD	Attention Deficit Hyperactivity Disorder
ALT	alanine transaminase
ALM	Algemeen Medisch Labo
AST	Aspartaat transaminase
ATSDR	Agency for Toxic Substances and Disease Registry
Ba	barium
BE	Biomoniotingequivalent
Bi	bismut
BKMR	Bayesian kernel machine regression
BMA	Bayesian model averaging
BMI	Body Mass Index
Cd	cadmium
Ce	cerium
Co	kobalt
Cs	cesium
Cu	koper
DMA	dimethylarseen
ENET	Elastic Net
FLEHS	Flemish Environment and Health Study
FSH	Follikel Stimulerend Hormoon
Ga	gallium
GEE	generalized estimating equations
GGT	gamma glutamyl-transferase
GM	Geometrisch gemiddelde
HbA1c	Hemoglobine A1c
HBM	Humane Biomonitoring
Hf	hafnium
IARC	International Agency for Research on Cancer
Ig	Immunoglobuline
IL-6	Interleukine-6
IL-8	Interleukine-8
ISAAC	International Study of Astma and Allergies
LH	Luteïniserend hormoon
LIM	Rapportagelimiet
LOD	Limit of detection (detectielimiet)
LOQ	Limit of quantification (kwantificatielimiet)
MMA	monomethylarseen
Mn	mangaan
Mo	molybdeen
Ni	nikkel
PAK's	Polycyclische aromatische koolwaterstoffen
Pb	lood
PFAS	Poly- en perfluoralkylstoffen
PFBA	Perfluoro-n-butaanzuur
PFDA	Perfluoro-n-decaanzuur
PFHxS	Perfluoro-n-hexaansulfonzuur
PFNA	Perfluoro-n-nonaanzuur
PFOA	Perfluoro-n-octaanzuur

PFOS	Perfluoro-n-octaansulfonzuur
PIP	Posterior inclusion probability
Pt	platinum
Sb	antimoon
Se	selenium
SHBG	Sexhormone-binding globuline
Sn	tin
spMRL	Single-pollutant multiple linear/logistic regression
Sr	strontium
T3	triiodothyronine
T4	thyroxine
tAs	totaal arseen
tCr	totaal chroom
Te	telerium
Th	thorium
Tl	thallium
TNF- α	Tumor necrosis factor alfa
TRA	Toxisch relevant arseen
TSH	Thyroid Stimulating Hormone
U	uranium
V	vanadium
W	wolfram
Zn	zink

1 SITUERING VAN DE STUDIE

Rond de 3M site in Zwijndrecht is er sinds de Oosterweel-werken grote bezorgdheid ontstaan over de historische en huidige vervuiling van de omgeving met poly- en perfluoralkylverbindingen (PFAS). Om de nodige maatregelen te kunnen nemen om de volksgezondheid te beschermen, is het belangrijk dat de situatie rond de 3M site goed in kaart wordt gebracht.

In dit kader werd in de Jongerenstudie HBM – Omgeving 3M onderzocht wat het betekent voor jongeren om op te groeien in deze regio, in termen van milieugezondheid. In een humane biomonitoringstudie werd bestudeerd welke PFAS-concentraties in het bloed van de jongeren uit die regio aanwezig zijn en hoe dit verband houdt met gezondheidsmerkers (in bloed en urine en uit vragenlijsten).

De regio rond 3M in Zwijndrecht wordt echter geflankeerd door de industriezone van de Antwerpse haven in het noordoosten en andere industriële activiteiten in de omgeving. Hierdoor is er bij de overheid, wetenschappers en burgers verhoogde aandacht voor de milieublootstelling, andere dan PFAS, en mogelijke gezondheidsinvloed daarvan bij omwonenden.

Voor het onderzoek naar de impact van chemische stoffen op de menselijke gezondheid, is het relevant om biomerkers van verschillende stoffen en stofgroepen te bepalen in dezelfde stalen, en niet enkel te focussen op 1 bepaalde stof of stofgroep. In ons milieu is immers een verscheidenheid aan chemische stoffen aanwezig. Door rekening te houden met het mengsel van blootstelling, kunnen we de relatie van stoffen en stofgroep met gezondheidsmerkers nog nauwkeuriger inschatten. Deze studie had dan ook als **doel de bijdrage van PFAS en andere chemische stoffen die relevant zijn voor deze regio te bestuderen aan de gezondheidseindpunten die gemeten werden in de Jongerenstudie HBM – omgeving 3M**. Hiervoor werden in bloed en urinestalen van de Jongerenstudie HBM – omgeving 3M bijkomende metingen uitgevoerd van blootstellingsmerkers die relevant zijn voor de industriële context deze regio.

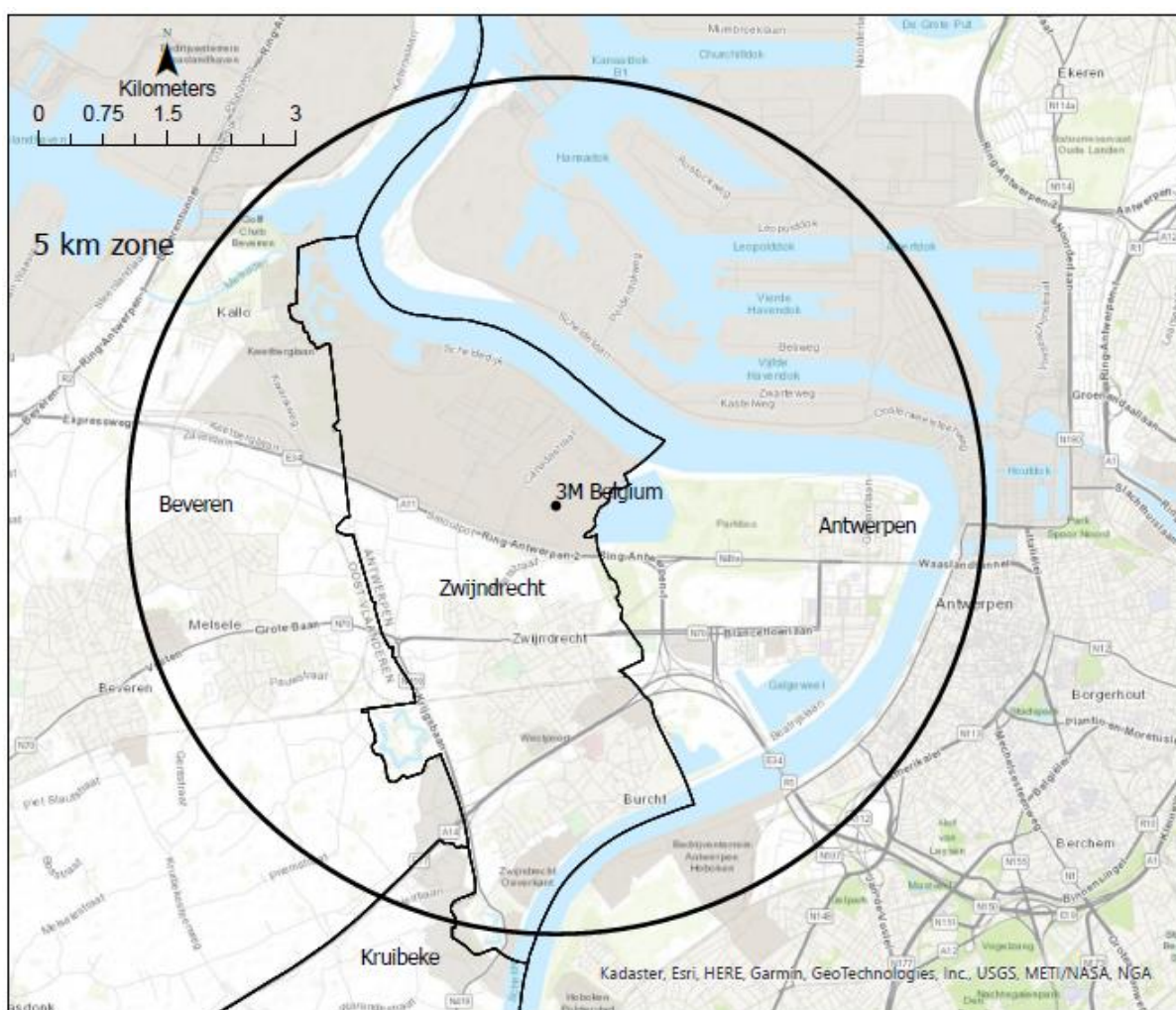
2 METHODE

Dit hoofdstuk beschrijft de keuze van het studiegebied en de studiebevolking, de verschillende blootstellingsmerkers en effectmerkers die aan bod komen in dit onderzoek en de gebruikte statistische methodes.

2.1 Studiegebied en studiebevolking

Het studiegebied en de doelgroep zijn dezelfde als deze in de Jongerenstudie HBM – Omgeving 3M.

Het studiegebied is een cirkelvormige zone met een straal van 5 km rond het centrum van de 3M-site in Zwijndrecht. Het studiegebied omvat de ganse gemeente Zwijndrecht, een deel van de gemeente Beveren, een deel van de stad Antwerpen (Linkeroever en een klein deel van rechteroever) en een klein deel van de gemeente Kruikebe. De woonkernen situeren zich vooral ten oosten, zuiden en westen van de 3M-site. De noordelijke helft van het studiegebied wordt vooral gedomineerd door industriegebied.



Figuur 1: Studiegebied van de jongerenstudie HBM - omgeving 3M als een cirkelvormige zone met een straal van 5 km rond het centrum van de 3M-site.

De studiepopulatie bestaat uit 303 jongeren, geboren in 2006-2009, die minstens 5 jaar wonen in het studiegebied. Alle deelnemende jongeren en hun ouders ondertekenden een geïnformeerd toestemmingsformulier. De initiële HBM-studie werd goedgekeurd door de ethische commissie van het Universitair Ziekenhuis Antwerpen (UZA) en universiteit Antwerpen (UA) op 14 april 2022, referentie nummer BUN B3002022000041. Het huidige studieprotocol voor bijkomende analyses op de biobankstalen werd door de ethische commissie van UZA/UA goedgekeurd op 8 december 2022 als amendement bij de initiële studie (amendement dd. 02/12/2022).

Bij de 300 jongeren werden bloed- en urinestalen afgenomen in de loop van 12 onderzoeksdagen tussen eind juni en eind augustus 2022. Alle jongeren en hun ouders vulden ook vragenlijsten in waarmee gegevens verkregen werden over hun persoonskenmerken, gewoonten, voeding, gedrag, woonomgeving, tuin en hun gezondheid.

Meer informatie [zie Resultatenrapport jongerenstudie-hbm-omgeving-3M](#).

2.2 Blootstellingsmerkers

De stofgroepen die in de mengsel-analyse worden meegenomen zijn PFAS, metalen en metalloïden en verbrandingsgerelateerde stoffen: benzeen en polycyclische aromatische koolwaterstoffen (PAK's).

2.2.1 Poly- en perfluoralkylstoffen (PFAS)

De eigenschappen en gezondheidsrisico's van PFAS werden uitgebreid beschreven in het [Resultatenrapport jongerenstudie-hbm-omgeving-3M](#).

PFAS zijn gekend als 'forever chemicals', ze zijn buitengewoon persistent en hopen zich op in het milieu; sommige ervan ook in ons lichaam. Het is een verzamelnaam voor meer dan 6000 chemische stoffen met een koolstofketen en fluoratomen met water- en vetoplosbare eigenschappen. PFOS (perfluorooctaansulfonzuur) en PFOA (perfluorooctaanzuur) zijn de meest bekende PFAS. PFAS worden gebruikt in o.a. brandblusschuim, behandeling van textiel, papier en verpakkingsmateriaal, kookgerei, cosmetica en huishoudproducten zoals schoonmaakmiddelen, smeermiddelen, verf, lakken, bestrijdingsmiddelen, wax voor vloeren of auto's. Zoals beschreven in het resultatenrapport van de jongerenstudie hebben wetenschappelijke studies PFAS in verband gebracht met meerdere gezondheidseffecten. Een verminderde reactie van het afweersysteem op vaccinaties bij kinderen wordt momenteel beschouwd als een kritisch effect. Daarnaast worden in de wetenschappelijke literatuur ook andere effecten gerapporteerd zoals verstoring van de hormonenbalans van het lichaam, verhoogde cholesterolgehalten, verstoring van de leverwerking, vermindering van geboortegewicht, vermindering van de kans om zwanger te worden, verhoogd risico op hoge bloeddruk tijdens de zwangerschap en pre-eclampsie (in de volksmond 'zwangerschapsvergiftiging'), invloed op groei, leercapaciteit en gedrag van kinderen, verhogen van het kankerrisico.

2.2.2 Verbrandingsgerelateerde stoffen: benzeen en PAK's

Een uitgebreide beschrijving van de biomerkers voor benzeen en PAK's die opgenomen zijn in de mengsel-analyse is tevens terug te vinden in de [factsheets](https://www.milieu-en-gezondheid.be/nl/onderzoek/wat-meten-we-factsheets) van het Steunpunt Omgeving en Gezondheid (<https://www.milieu-en-gezondheid.be/nl/onderzoek/wat-meten-we-factsheets>).

Hieronder wordt een korte beschrijving gegeven, op basis van de informatie in de factsheets en recente literatuur.

Benzeen

Benzeen behoort tot de vluchtige organische stoffen. Benzeen wordt gewonnen uit ruwe olie en dient als industriële grondstof voor plastic, rubber, verven, lijmen, was, synthetische vezels, detergents, pesticiden, geneesmiddel en benzine (Steunpunt milieu en gezondheid, n.d.). De algemene bevolking wordt blootgesteld door het inademen van tabaksrook, benzinedampen, uitlaatgassen, lijmen, verven, boenwas en detergents. Mensen die veel tijd doorbrengen in het verkeer of in de buurt van uitlaatgassen worden het meest blootgesteld aan benzeen in omgevingslucht. Blootstelling via inslikken is eveneens mogelijk (Steunpunt Milieu en Gezondheid, 2020).

Benzeen wordt binnen de 48 uur na blootstelling afgebroken tot o.a. t,t'-muconzuur dat uit het lichaam verwijderd wordt via de urine. Een eenmalige meting van t,t'-muconzuur is een maat voor de acute blootstelling aan benzeen (Snyder et al., 1993). Benzeen kan ook opgeslagen worden in beenmerg en vetweefsel. Uit studies bij dieren en mensen blijkt dat herhaalde blootstelling aan benzeen schadelijk is voor de cellen van het beenmerg en het bloedvormend systeem, wat tot bloedarmoede en bloedingen kan leiden (Snyder et al., 1993). Herhaalde blootstelling aan hoge benzeenconcentraties onderdrukt bij muizen ook het immuunsysteem (Snyder et al., 1993). Onderzoek bij de mens toonde een oorzakelijk verband aan tussen blootstelling aan benzeen en de ontwikkeling van leukemie (kanker van de bloedvormende organen). Benzeen wordt als kankerverwekkend (carcinogeen) beschouwd voor de mens (IARC-groep 1), bij proefdieren veroorzaakt benzeen tevens tal van verschillende soorten kanker ("IARC Publications Website - Benzene," n.d.). Epidemiologische studies toonden ook verbanden met genotoxische en immunologische veranderingen, veel gegevens over de effecten van benzeen zijn gebaseerd op beroepsblootstelling aan benzeen (Franken et al., 2017; Kicinski et al., 2015; Koppen et al., 2020a; Steunpunt milieu en gezondheid, n.d.; J. Wang et al., 2021).

Polycyclische aromatische koolwaterstoffen (PAK's)

PAK's worden gevormd bij de onvolledige verbranding van organische verbindingen zoals fossiele brandstoffen. PAK's bestaan uit een mengsel van meer dan 100 organische verbindingen, die afhankelijk van het aantal aromatische ringen ofwel vluchtig zijn ofwel als deeltjes voorkomen die kunnen binden aan fijnstofdeeltjes in de omgevingslucht (Abdel-Shafy and Mansour, 2016). De voornaamste blootstellingsweg voor mensen aan PAK's is het inademen van lucht die vervuild is met sigarettenrook en rook van o.a. gebouwenverwarming, uitlaatgassen, Ook het eten van gegrilde, geroosterde en gefrituurde voeding (bijv. barbecue, aangebrand vees, verbrande korsten van brood) en het eten van gewassen waarop PAK's partikels zich vanuit het milieu (lucht, water, bodem) hebben neergezet, dragen bij aan de blootstelling. Opname van PAK's via huidcontact is ook mogelijk. Meestal worden mensen gelijktijdig blootgesteld aan een mengsel van PAK's (Kim et al., 2013). In de omgevingslucht zijn naftaleen, fluoreen en fenantreen (2 of 3 aromatische ringen) de belangrijkste PAK's.

Humane blootstelling aan pyreen (4 aromatische ringen) is voornamelijk afkomstig van het eten van verbrande/gegrilde voedingswaren. Na opname zet het lichaam PAK's om in metabolieten die het lichaam opnieuw verlaten via urine of stoelgang. Naftaleen, fluoreen, fenantreen en pyreen (4 aromatische ringen) worden in het lichaam omgezet naar meetbare metabolieten.

De omzetting en verdere eliminatie van de metabolieten via urine verloopt over een periode van een paar dagen (Abdel-Shafy and Mansour, 2016). De meting van PAK-metabolieten in urine geeft een beeld geven van de blootstelling aan PAK's gedurende de voorbije dagen (Huang et al., 2019). Traditioneel wordt in de urine de pyreen metaboliet 1-OH-pyreen gemeten als indicator voor blootstelling aan het PAK-mengsel.

2.2.3 Metalen en metalloïden (spoelementen)

De meting van metalen en metalloïden in deze studie omvat een uitgebreide reeks elementen, waaronder gekende milieuvervuilende stoffen en elementen die kunnen aanzien worden als opkomende vervuilende stoffen door hun toenemend gebruik in industriële elektronische en optische toepassingen.

Vlaanderen is een regio met veel industrieën die metalen gebruiken en uitstoten. Historisch is industriële vervuiling in Vlaanderen dus een belangrijke oorzaak van te hoge concentraties van metalen in de leefomgeving (Vlaamse Milieumaatschappij (VMM), n.d.). Het grootste deel van de gekende verontreiniging met elementen zoals lood, cadmium en arseen is ontstaan op bedrijfsterreinen van de non-ferro industrie. Door opwaaiend stof en atmosferische depositie is een grote hoeveelheid metalen vanuit de bedrijfsterreinen in de omgeving terechtgekomen, door uitloging komen zware metalen ook terecht in het grondwater.

Selectie voor de mengselanalyse

Een aantal elementen worden in deze studie en in de mengsel-analyse als prioritair beschouwd wegens gekende industriële bronnen, meting in voorgaande studies, mogelijke gezondheidseffecten, analytische betrouwbaarheid, mogelijkheid tot vergelijking met referentiewaarden in de literatuur.

De selectie bestaat uit: cadmium (Cd), lood (Pb), arseen (As), thallium (Tl), antimoon (Sb), barium (Ba) en de spoelementen nikkel (Ni), chroom (Cr), koper (Cu), molybdeen (Mo), mangaan (Mn), zink (Zn).

Voor de geselecteerde elementen werd ook de meest relevante matrix geselecteerd voor de mengsel-analyse.

- Cd, Cu, Zn: urine (u): langere termijn blootstelling; en bloed (b): recente (laatste maanden) blootstelling
- Pb, Mn: bloed (b), recente (laatste maanden) blootstelling
- As (species), Ni, Cr, Mo, Tl, Sb, Ba: urine (u) recente (laatste dagen-weken) blootstelling

Een uitgebreide beschrijving van de metalen die opgenomen zijn in de mengsel-analyse is tevens terug te vinden in de [factsheets](#) van het Steunpunt Omgeving en Gezondheid. De geselecteerde metalen en metalloïden worden hier kort besproken, op basis van de informatie in de factsheets.

Lood (Pb)

Het metaal lood is historisch aanwezig in de omgeving van de non-ferro industrie en dichtbij drukke verkeersassen, in oude verflagen, oude loden waterleidingen is van nature in heel lage concentraties in de bodem aanwezig. Door voortdurende circulatie van stof en water blijft lood aanwezig in de leefomgeving. Humane blootstelling aan lood verloopt via voeding, drinkwater (bij loden binnenleidingen), inname bodem- en stofdeeltjes en inademing van stofdeeltjes (lucht, bodem).

Lood bioaccumuleert in het menselijk lichaam en wordt gemeten in bloed (Gidlow, 2015a). Lood als totale groep wordt geklasseerd als mogelijk kankerverwekkend (2B), anorganisch lood wordt geklasseerd door het International Agency for Research on Cancer IARC (2006) als waarschijnlijk kankerverwekkend (groep 2A), organisch lood is niet te klasseren (groep 3) (Rousseau et al., 2005). Chronische blootstelling aan Pb kan leiden tot neurotoxiciteit, immuun- en hormoonverstoring, bloedarmoede, nierfunctiestoornissen (Mitra et al., 2017; Remy et al., 2019a; Rousseau et al., 2005).

Cadmium (Cd)

Cadmium is een metaal dat in de industrie en metaalnijverheid gebruikt wordt, maar ook van nature in heel lage concentraties in de bodem aanwezig is. Naast industrie zijn meststoffen een belangrijke bron van Cd in de leefomgeving. Blootstelling van de mens aan Cd verloopt via voeding (o.a. schaaldieren en orgaanvlees) en drinkwater en via het inademen van tabaksrook. Cd bioaccumuleert in verschillende organen en weefsels en stapelt dus op in het lichaam (Z. Wang et al., 2021; Yao et al., 2020). Cadmium wordt gemeten in bloed en urine. De meting in bloed geeft de recente blootstelling (2 tot 3 maanden) aan Cd weer en de meting in urine geeft een idee over de levenslange blootstelling. Cd wordt door IARC geklasseerd als kankerverwekkend voor de mens (groep 1). (IARC, n.d.). Cd-blootstelling wordt ook geassocieerd met hormoon- en immuunverstoring en verstoorde nierwerking, verhoogde bloeddruk (Genchi et al., 2020; Schoeters et al., 2006; Van Larebeke et al., 2015).

Arseen (As)

In Vlaanderen is historische vervuiling een belangrijke oorzaak van te hoge concentraties van As in de leefomgeving. Vroeger werd arseen gebruikt in de geneeskunde, als houtbeschermingsmiddel, in pesticiden en als kleurstof in voedingsmiddelen. Tegenwoordig wordt arseen nog gebruikt in halfgeleiders (galliumarsenide) met toepassingen in led's en zonnecellen en als lichtgevoelige laag in kopieermachines, faxen en laserprinters en in legeringen voor lood-zuur batterijen van voertuigen. Belangrijke blootstellingwegen voor de mens voor anorganisch As-species (As III, As V), de meest toxische vormen, zijn voeding (rijst, granen, vlees, vis en gevogelte), fruitsappen, drinkwater, en ook in mindere mate inademing o.a. van stofdeeltjes (bodem, lucht). De minder toxische organische vorm arsenobetaine is voornamelijk afkomstig van visconsumptie. Anorganisch arseen wordt in het lichaam omgezet tot organische verbindingen, waaronder monomethyl arseen (MMA) en dimethyl arseen (DMA). Voeding zorgt ook voor rechtstreekse blootstelling aan MMA en DMA. De som van As III, As V, MMA en DMA in urine is een maat voor blootstelling aan toxisch relevant arseen (TRA) van de voorbije 1-2 dagen. Anorganisch arseen wordt geklasseerd als kankerverwekkend voor de mens door het International Agency for Research on Cancer (IARC, groep 1); chronische blootstelling via voeding en drinkwater wordt geassocieerd met gastro-intestinale effecten, perifere neuropathie, cardiovasculaire ziekten, hypertensieve aandoeningen tijdens de zwangerschap, en diabetes (Zhou and Xi, 2018).

Er zijn ook aanwijzingen dat As hormoon- en immuunverstorende eigenschappen heeft (Parvez et al., 2019; Sabir et al., 2019).

Thallium (Tl)

Thallium is een metaal dat door emissies van de industrie en historisch door gebruik van rattenvergift ook in de leefomgeving aanwezig is, en van nature in heel lage concentraties in de bodem aanwezig is.

Humane blootstelling verloopt voornamelijk via voeding, maar ook via drinkwater en via de lucht. Het internationale agentschap voor onderzoek naar kanker (IARC) heeft thallium niet aangeduid als kankerverwekkend, hoewel cytotoxische, mutagene en genotoxische effecten beschreven worden in de literatuur (Rousseau et al., 2005). Inname van een hoge dosis Tl kan leiden tot haarverlies, misselijkheid en braken, schade aan de zenuwbanen, orgaan falen (Kemnic and Coleman, 2022). Gezondheidseffecten die geassocieerd worden met blootstelling aan lage concentraties thallium zijn onvoldoende gekend, het aantal humane studies is zeer beperkt (Campanella et al., 2019).

Antimoon (Sb)

Antimoon is een metaal dat ontgonnen of gerecupereerd in loodsmelters en van nature in de aardkorst voorkomt. Het komt in kleine hoeveelheden voor in bodem, water en lucht (gebonden aan stofpartikels). In regio's met potentiële bronnen zoals loodsmelters, huisvuilverbrandingsovens en stortplaatsen kan de concentratie in de omgeving hoger zijn. Verder vindt Sb als legering zijn toepassing in loodbatterijen, soldeersel, metalen platen en buizen. Chronische blootstelling aan Sb resulteert in oogirritatie, haarverlies, longirritatie, hartproblemen en vruchtbaarheidsproblemen (Wu and Chen, 2017a). Sb is niet geklasseerd als kankerverwekkend door het Department of Health and Human Services (DHHS), het EPA of het IARC (Rousseau et al., 2005).

Barium (Ba)

Ba komt eveneens van nature voor in de aardkorst en kan daarnaast in het milieu vrijkomen bij industrieel gebruik zoals het snijden, machinaal bewerken of slijpen van metaal, gebruik in constructiematerialen en bij gebruik binnenshuis in materialen (bijv. vloeren, meubels, speelgoed, bouwmaterialen, gordijnen, schoeisel, leren producten, papier- en kartonproducten, elektronische apparatuur). Ba kan schadelijke gezondheidseffecten bij mensen veroorzaken, inname van hoge concentraties leidt tot ademhalingsproblemen, verhoogde bloeddruk, veranderingen in het hartritme, maagirritatie, zwelling van de hersenen, spierzwakte en schade aan de lever. Gezondheidseffecten die geassocieerd worden met blootstelling aan lage concentraties thallium zijn onvoldoende gekend, het aantal humane studies is zeer beperkt (Kravchenko et al., 2014).

Essentiële elementen (Cu, Cr, Mn, Mo, Ni, Zn)

Essentiële elementen zijn stoffen die de mens nodig heeft voor zijn groei en ontwikkeling. De inname van spoorelementen via de voeding is wellicht de meest relevante bron van humane blootstelling voor de algemene, niet-beroepsmatig blootgestelde bevolking (Filippini et al., 2020a). Te hoge concentraties spoorelementen kunnen echter toxisch zijn (Bulka et al., 2019a).

Koper (Cu)

Koper is een essentieel element voor alle levende organismen. Koper is één van de meest voorkomende spoorelementen in het menselijk lichaam en speelt een rol bij meerdere lichaamsfuncties, waaronder de immuunrespons, maar kan in overmaat oxidatieve stress veroorzaken (Koppen et al., 2020b). In te hoge concentraties kunnen echter toxische effecten optreden. Het wordt voornamelijk gebruikt als elektrisch geleider in elektrische bedrading en kabels voor vele toepassingen, in elektronica, houtverduurzaming, waterzuivering en behandeling van plantziekten.

De mens kan hieraan worden blootgesteld door het inademen van lucht, drinken van water, eten van voedsel of door het contact van de huid met koper bevattende vloeistoffen.

Chroom (Cr)

Chroom is een zwaar metaal dat kan voorkomen in verschillende vormen. De meest voorkomende vormen zijn elementaire chroom (Cr 0), trivalent chroom (Cr III) en hexavalent chroom (Cr VI). Trivalent chroom is een essentieel element dat een rol speelt in het metabolisme bij de mens. Chroom is in de natuur vooral aanwezig als Cr 0 en Cr III. Cr VI is afkomstig van menselijke activiteit zoals verbranding van fossiele brandstoffen, industriële processen en afvalverbranding (United States Environmental Protection Agency (EPA), 2016; World Health Organization and International Programme on Chemical Safety & WHO Task Group on Environmental Health Criteria for Chromium, 1988). In het lichaam kan Cr VI worden omgezet tot Cr III. De algemene bevolking neemt chroom vooral op uit de voeding. De mens kan ook worden blootgesteld aan chroom via inademen van verontreinigde lucht nabij industrie of van tabaksrook. IARC (IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Meeting (2008-2009): Lyon et al., 2012) klasseerde Cr VI als kankerverwekkend voor de mens (groep 1). Chroom gemeten in bloed of in urine weerspiegelt de recente blootstelling van 1 of 2 dagen aan alle chroomvormen (totaal chroom).

Mangaan (Mn)

Mangaan (Mn) wordt vooral gebruikt in de metallurgische industrie. Mangaan komt ook voor in batterijen, in de chemische nijverheid, in de productie van glas, in de leer- en textielindustrie en als kunstmeststof. Het is een bestanddeel van sommige legeringen. Mangaan is een essentieel element dat als cofactor dient voor verschillende enzymen, maar bij hogere concentraties schadelijk voor het zenuwstelsel en de cardiometabole gezondheid (Li et al., 2022). Bij langdurige blootstelling aan mangaan kunnen Parkinson-achtige symptomen ontstaan. Mangaan kan door de mens worden opgenomen via inademing, inslikken of via de huid. Mangaan kan via water en voeding terecht komen in het spijsverteringsstelsel. De belangrijkste bron van mangaan in de voeding zijn granen en deze dragen bij tot een voldoende inname van mangaan.

Molybdeen (Mo)

Molybdeen wordt vooral gebruikt in staallegeringen en komt in de leefomgeving terecht via industriële verwerking van ertsen, verbranding van steenkool, rioolafvoer en ontginning. De mens neemt molybdeen vooral op via de voeding (peulen, bladgroenten en kolen) of via de lucht in de omgeving van molybdeenverwerkende industrie (Barceloux, 1999). Molybdeen is een essentieel element voor het lichaam. Metingen van molybdeen in urine of in bloed zijn een maat voor de blootstelling van de afgelopen uren tot dagen.

Nikkel (Ni)

Nikkel wordt in combinatie met andere metalen gebruikt voor de productie van roestvrij staal, met toepassingen in bijvoorbeeld munten, juwelen en warmtewisselaars. Blootstelling van de mens aan nikkel vindt plaats via de voeding, maar kan ook via drinken van verontreinigd water en roken van tabak die nikkel bevat. Ongeveer 10-20% van de bevolking is overgevoelig aan nikkel, wat zich kan uiten in een allergisch reactie op de huid na contact met bijvoorbeeld nikkelbevattende juwelen (Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR), 2023). IARC (IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Meeting (2008-2009): Lyon et al., 2012) klasseerde nikkelverbindingen in groep 1 (carcinogeen voor de mens) en metallisch nikkel in groep 2B (mogelijk carcinogeen voor de mens). Nikkel kan gemeten worden in urine of in bloed en weerspiegelt de blootstelling van de voorbije dagen.

Zink (Zn)

Zink wordt samen met koper gebruikt om brons te maken. Zink wordt ook gebruikt om ijzer te beschermen tegen roesten en wordt gebruikt o.a. in batterijen, in voedingssupplementen, deodorant en in shampoos tegen roos. De mens neemt zink op via de voeding (vb. vlees, vis, eieren, melkproducten, en voedingssupplementen) en via inademen van zink in de lucht (Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR), 2005). Voldoende inname van zink is nodig voor een goede gezondheid. Een tekort aan het essentiële element zink kan leiden tot gezondheidsklachten zoals vertraagde groei en sexuele ontwikkeling, verhoogde gevoeligheid voor infectie en depressie. Een teveel aan zink is ook schadelijk voor de gezondheid en kan leiden tot stoornissen in het zenuwstelsel, vermoeidheid en verstoring van het vetmetabolisme (Plum et al., 2010). Er zijn ook mechanistische gegevens die suggereren dat een teveel aan zink de expressie van pro-inflammatoire cytokines kan verhogen en bloedvetten kan verstoren (Hirshon et al., 2008; Kerkadi et al., 2021). Zink wordt gemeten in bloed of urine en geeft informatie over de blootstelling van de voorbije dagen.

Een aantal gemeten elementen worden als minder prioritair gerangschikt voor mengsel-analyse in deze studie omwille van het belang van natuurlijke bronnen, belangrijke blootstelling door voeding, gebruik van deze elementen in allerlei producten, weinig literatuur gegeven beschikbaar, zeer lage concentraties (groter aandeel onder de detectielimiet en een grotere meetonzekerheid bij waarden dicht bij de detectielimiet).

- Cs (cesium), Co (kobalt), Li (lithium), Ti (titanium), V (vanadium), Ag (argentum), Sn (tin), Se (selenium): natuurlijke bronnen, voeding, verzorgingsproducten, e.a.
- Pt (platinum), Hf (hafnium), U (uranium), Th (thorium), W (wolfram), Ce (cerium), Ga (gallium), Te (tellurium), Bi (bismut): specifieke toepassingen en zeer lage concentraties (grotere onzekerheid)

Deze elementen worden gemeten om de blootstelling bij jongeren in de onderzoeksregio aan metalen en metalloïden meer gedetailleerd in kaart te brengen.

2.3 Effectmarkers

De effectmarkers die beschouwd worden in deze studie zijn dezelfde als in de [jongerenstudie-hbm-omgeving-3M](#). De selectie van de effectmarkers was in de jongerenstudie gebaseerd op de wetenschappelijke literatuur rond PFAS-gerelateerde gezondheidseffecten in de algemene bevolking, in Europese PFAS-regio's en in Vlaamse HBM-studies.

Deze selectie kwam tot stand na een bespreking met de lokale adviesgroep en na consulteren van externe experts (zie ook <https://www.hbm-pfas.be/het-onderzoek/>).

De verschillende types van effectbiomerkers werden gemeten in bloed en urine van de deelnemers, daarnaast werden lichaamsmetingen uitgevoerd tijdens het onderzoek en werden gezondheidskenmerken bevraagd in de vragenlijsten. In Tabel 1 wordt een overzicht gegeven van alle effectbiomerkers die bij de jongeren uit deze studie gemeten zijn in bloed en urine. Informatie over de meetmethode kan teruggevonden worden in de [factsheets](#) op de website van Steunpunt Omgeving & Gezondheid.

Tabel 1: Overzicht van de effectmerkers.

Effectmerker	Eenheid	Matrix	Labo
IMMUUNRESPONS			
Immuuncellen			
Leukocyten totaal aantal	aantal/ μ l	Bloed	AML
Percentage neutrofielen	%	Bloed	AML
Percentage lymfocyten	%	Bloed	AML
Percentage monocyten	%	Bloed	AML
Percentage basofielen	%	Bloed	AML
Percentage eosinofielen	%	Bloed	AML
Neutrofiële segmenten totaal	/ μ l	Bloed	AML
Lymfocyten totaal	/ μ l	Bloed	AML
Monocyten totaal	/ μ l	Bloed	AML
Basofielen totaal	/ μ l	Bloed	AML
Eosinofielen totaal	/ μ l	Bloed	AML
Verhouding neutrofiële segmenten en lymfocyten	.	Bloed	AML
Verhouding trombocyten en lymfocyten	.	Bloed	AML
Percentage B cellen	%	Bloed	AML
Percentage Natural killer cellen	%	Bloed	AML
T-cellen	/ μ l	Bloed	AML
Helper T-cellen	/ μ l	Bloed	AML
Cytotoxische T-cellen	/ μ l	Bloed	AML
Trombocyten	/ μ l	Bloed	AML
Immuunstoffen			
IgA	g/l	Serum	AML
IgE	kU/l	Serum	AML
IgM	g/l	Serum	AML
Ultra-sensitief gemeten C-reactief proteïne (CRP-US)	mg/l	Serum	AML
Interferon gamma (IFN- γ)	pg/ml	Serum	VITO Health
Interleukine 6 (IL-6)	pg/ml	Serum	VITO Health
Interleukine 8 (IL-8)	pg/ml	Serum	VITO Health
Tumor necrosis factor alfa (TNF- α)	pg/ml	Serum	VITO Health
Celulaire oxidatieve stress (DNA-schade en herstel)			
8-Oxo-2'-deoxyguanosine (8-oxodG)	ng/ml	Urine	VITO Health
CARDIOMETABOLE GEZONDHEID			
Bloedsuiker			
Hemoglobine A1c	mmol/mol	Bloed	AML
Percentage hemoglobine A1c bij niet diabeticus	%	Bloed	AML
Bloedvetten			
Bloedvet enzymatisch berekend*	mg/dl	Serum	AML - VITO

Effectmarker	Eenheid	Matrix	Labo
Cholesterol	mg/dl	Serum	AML
HDL-cholesterol	mg/dl	Serum	AML
LDL-cholesterol	mg/dl	Serum	AML
Triglyceriden	mg/dl	Serum	AML
LEVERFUNCTIE			
Leverenzymen			
Alkalische fosfatasen	IU/l	Serum	AML
Gamma-GT	IU/l	Serum	AML
Transaminase AST	IU/l	Serum	AML
Transaminase ALT	IU/l	Serum	AML
NIERFUNCTIE			
Cystatine-C	mg/l	Serum	AML
Alfa1-microglobuline	mg/l	Urine	AML
SCHILDKLIERFUNCTIE			
Schildklierhormonen			
Thyroid stimulerend hormoon (TSH)	mIU/l	Serum	AML
Vrij triiodothyronine (FT3)	ng/dl	Serum	AML
Vrij thyroxine (FT4)	ng/dl	Serum	AML
Verhouding FT3 en FT4 (FT3/FT4)	.	Serum	AML
GESLACHTSHORMONEN JONGENS			
Biobeschikbaar testosteron	ng/dl	Serum	AML
Oestradiol	ng/l	Serum	AML
Vrij testosteron	ng/dl	Serum	AML
Follikelstimulerend hormoon	IU/l	Serum	AML
Inhibine B	pg/ml	Serum	AML
Luteïniserend hormoon	IU/l	Serum	AML
Progesteron	µg/l	Serum	AML
Sekshormoon bindend globuline	nmol/l	Serum	AML
Testosteron	ng/dl	Serum	AML

IU: internationale eenheid

2.3.1 Immunosysteem

Het immuunsysteem is het geheel van afweermechanismen die het lichaam gebruikt om zich te beschermen tegen schadelijke invloeden vanuit de omgeving zoals ziekteverwekkers (virussen, bacteriën, schimmels, wormen, parasieten), maar ook lichaamsvreemde stoffen zoals chemische stoffen. Daarnaast ruimt het immuunsysteem lichaamseigen cellen met een afwijking op, waaronder tumorcellen. Op functioneel vlak bestaat het immuunsysteem uit de aangeboren immuniteit en de adaptieve (verworven) immuniteit. De aangeboren immuniteit, het afweersysteem waarmee we geboren worden, vormt de eerste, snelle, verdedigingslinie in de afweer tegen pathogenen of ongewenste cellen. Daarnaast signaleert het aangeboren immuunsysteem dat er een potentieel gevaar dreigt, waarna het adaptief immuunsysteem in actie komt. Die adaptieve immunrespons ontwikkelt zich na contact met een specifiek antigeen (een pathogeen of lichaamsvreemde stof) en zorgt ook voor het immungeheugen, waardoor een snelle en krachtige immunreactie kan optreden bij een tweede contact met het antigeen. Een efficiënte immunrespons bestaat dus uit gecoördineerde en gebalanceerde acties van het aangeboren en adaptief immuunsysteem (Selders et al., 2017).

Een onderdrukt of minder actief immuunsysteem, zoals bij immuunsuppressie het geval is, kan leiden tot meer en ernstigere infecties. Wanneer het immuunsysteem niet gebalanceerd of te sterk werkt kan dit leiden tot ziektebeelden zoals allergische aandoeningen en auto-immuunaandoeningen.

In deze studie werden, zoals beschreven in het PFAS-rapport van de Jongerenstudie HBM – omgeving 3M, verschillende biomerkers voor de immuunrespons bestudeerd die een beeld geven van de druk van chemische stoffen op het immuunsysteem: immuuncellen in bloed (Oulhote et al., 2017a) (totaal aantal leukocyten, de differentiatie in subtypes), antilichamen (immunoglobulines), signaalstoffen (cytokines) en ontstekings-eiwitten (acute fase-eiwitten) in serum, en een urinaire biomarker voor cellulaire oxidatieve stress.

Immuuncellen in bloed

In bloed zijn verschillende celtypen aanwezig: rode bloedcellen, leukocyten (witte bloedcellen) en bloedplaatjes (trombocyten), met ieder een specifieke functie. Rode bloedcellen zorgen voor zuurstoftransport naar organen en weefsels. Bloedplaatjes spelen een rol bij de bloedstolling.

Leukocyten (witte bloedcellen) zijn een essentieel onderdeel van het immuunsysteem in de bescherming tegen infecties en ontwikkeling van kanker. Er bestaan verschillende subtypes witte bloedcellen, elk met een eigen rol in het immuunsysteem:

- **Neutrofielen** zijn de grootste fractie leukocyten en spelen, samen met **monocyten** een belangrijke rol in de aangeboren afweer bij infecties (Selders et al., 2017). Neutrofielen en monocyten kunnen pathogenen snel elimineren, hoge aantallen kunnen echter een ontstekingsreactie bevorderen en weefselschade veroorzaken.
- **Eosinofielen en basofielen** zijn kleinere celpopulaties en maken eveneens deel uit van de aangeboren afweer (Miyake and Karasuyama, 2017; Steenhof et al., 2014). Eosinofielen zijn van belang in de afweer tegen wormen maar spelen ook een rol in allergische reacties en astma. Basofielen komen in nog kleinere aantallen voor dan eosinofielen, ze spelen evenwel een belangrijke rol bij het aansturen van lymfocyten en in allergische reacties.
- **Lymfocyten** zijn de 2^e grootste celpopulatie binnen de leukocyten, ze nemen zowel aan de aangeboren als aan de adaptieve immuunrespons deel. Lymfocyten zijn verder in 3 soorten te verdelen:
 - o **T-cellen** zijn betrokken bij de afweer tegen o.a. virussen via cytotoxische T-cellen en T-helper cellen en zijn belangrijk voor het immuungeheugen;
 - o **B-cellen** produceren antilichamen die o.a. bijdragen aan de afweer tegen bacteriën en aan het immuungeheugen, antilichamen kunnen ook een rol kunnen spelen bij allergische aandoeningen;
 - o **Naturalkiller-cellen** maken deel uit van de aangeboren afweer en zijn in staat om afwijkende cellen en cellen die geïnfecteerd zijn met virussen, intracellulaire bacteriën of parasieten te elimineren.

Veranderingen in het **totaal aantal** leukocyten, in de percentages en **aantallen per subtype** zijn veelgebruikte vroege signalen voor immuunverstoring (Oulhote et al., 2017a) waarbij de aantallen meer informatie geven dan de percentages. Lagere aantallen leukocyten zijn een vroeg signaal voor immuunsuppressie.

Dit wordt door het Amerikaanse National Toxicology Program (NTP) gedefinieerd als een verminderd vermogen van het immuunsysteem om te reageren op een uitdaging, ongeacht of ook klinische ziekte aanwezig is (Corsini et al., 2014). De gevolgen van immuunsuppressie voor de algemene gezondheid kunnen mild zijn, zoals een licht verminderde reactie op vaccinaties wat geen invloed heeft op de weerstand tegen ziekten, tot ernstig, zoals een sterk verhoogde vatbaarheid voor ziekteverwekkers en bepaalde vormen van kanker. Verhoogde aantallen leukocyten en bloedplaatjes kunnen een signaal zijn van ontstekingsreacties, de aanwezigheid van een infectie of weefselschade, of bij allergische aandoeningen (eosinofielen, basofielen).

Immuunstoffen in bloed

Immunoglobulines (Ig) of antilichamen zijn een belangrijk onderdeel van de adaptieve immuunrespons. De verschillende types: IgA, IgE, IgG en IgM hebben elk een specifieke functie.

IgM wordt hoofdzakelijk geproduceerd in het begin van een infectie of in de eerste fase na een vaccinatie. IgG wordt in een latere fase van ziekte geproduceerd en is ook van groot belangrijk bij het immuungeheugen. IgE is actief in de verdediging tegen wormen en parasieten en speelt ook een belangrijke rol in allergische aandoeningen. IgA is aanwezig in traanvocht en de slijmvliezen van de mond, luchtwegen, het maag-darmkanaal en in mindere mate in bloed. De belangrijkste functie van IgA is eveneens het beschermen van het lichaam tegen pathogenen.

Cytokines zijn belangrijk omdat ze de communicatie tussen immuuncellen regelen. Om het immuunsysteem goed te laten functioneren, moeten aanmaak en werking van cytokines strak georkestreerd verlopen (Lacy and Stow, 2011). Vooral interleukines 6 en 8 (IL-6, IL-8), interferon- γ (IFN- γ) en Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α) worden beschouwd als belangrijke vroege biomerkers van de immuunrespons wegens hun belangrijke rol in de immuunrespons en bij ontstekingen (Dorn et al., 2016). IFN- γ versterkt de aangeboren afweer tegen virussen en andere pathogenen. Hoge concentraties IFN- γ kunnen weefselschade veroorzaken. TNF- α activeert voornamelijk cellen die de adaptieve immuunrespons op gang brengen, maar TNF- α kan ook ontstekingsbevorderend werken. IL-6 is ondermeer belangrijk in het aantrekken van immuuncellen naar een plaats van ontsteking of infectie en is belangrijk in de werking van T-cellen. IL-8 trekt voornamelijk neutrofielen aan naar een ontstekingshaard of infectie. Remming van de IL-8 vrijstelling heeft een verhoogde kans op infecties als gevolg. IL-8 concentraties zijn verhoogd bij astma, allergie, eczeem.

C-reactief proteïne

Cytokines zoals IL-6 en TNF- α zorgen er ook voor dat de lever een groot aantal eiwitten vrijstelt in de acutefasereactie, een snelle afweer- en/of ontstekingsreactie. Een van deze eiwitten is C-reactief proteïne (CRP). CRP versterkt de aangeboren afweer tegen pathogenen zoals bacteriën en schimmels, maar draagt ook bij aan ontstekingsprocessen. CRP draagt bij aan de vorming van plaques in de vaatwand.

Cellulaire oxidatieve stress

Blootstelling aan chemische stoffen en verstoring van de immuunrespons kunnen bijdragen aan een toename van oxidatieve stress (Koppen et al., 2020b; Verheyen et al., 2021a) De oxidatieve schade wordt hersteld door intracellulaire mechanismen.

Dit resulteert in wateroplosbare 8-oxodG moleculen die via de urine uit het lichaam verwijderd worden (Rossner et al., 2016). De concentratie van deze biomarker in urine blijkt een gevoelige maat te zijn voor de graad van oxidatieve beschadiging van het DNA, die het risico op mutaties verhoogt.

2.3.2 Immuungerelateerde aandoeningen

Immuungerelateerde aandoeningen, zoals astma, allergie en eczeem, zijn aandoeningen die gekarakteriseerd worden door een te sterke reactie van het immuunsysteem op een antigen, ook een allergeen genoemd (vb. pollen van bomen, huidschilfers van huisdieren, voeding, metalen, etc.). Astma kan ook van niet-allergische oorsprong zijn, evenals eczeem (Fuentes et al., 2020a). Bij niet-allergische astma reageren de onderste luchtwegen op prikkels zoals koude, inspanning, en niet op een allergeen. Bij contacteczeem volgt een abnormale huidreactie na contact met een lichaamsvreemde stof.

In deze studie kunnen we geen onderscheid maken tussen allergische en niet-allergische astma en eczeem. Omdat we geen onderscheid kunnen maken worden beide aandoeningen vermeld als astma en eczeem.

Symptomen bij allergie kunnen gaan van tintelingen in de mond, zwellingen, luchtwegklachten, rhinitis (lopende en/of verstopte neus), conjunctivitis (jeukende en tranende ogen), tot anafylactische shock. Hooikoorts is de typische reactie op boom- en/of graspollen en gaat voornamelijk gepaard met rhinitis en conjunctivitis in het gras- en/of boompollenseizoen. Eczeem is gekenmerkt door uitslag op de huid, die vaak jeukt en pijnlijk is. Astma is een chronische ontsteking van de onderste luchtwegen. Astmatische symptomen zijn een benauwd gevoel, hoesten, slijm, piepende ademhaling. Bij allergische astma doen deze symptomen zich meestal voor na blootstelling aan een allergeen die een astmatische aanval uitlokt.

Op basis van gegevens die werden verzameld via vragen uit de internationaal gevalideerde ISAAC-vragenlijst (Asher et al., 1995), werden verschillende indicatoren voor astma, allergische ziekten en infecties berekend om het voorkomen van deze aandoeningen in de studiepopulatie in kaart te brengen.

2.3.3 Cardiometabole gezondheid

Cardiometabole merkers zijn biomarkers en klinische metingen die beschouwd worden als vroege signalen voor de goede of minder goede werking van het cardiovasculair systeem (hart, bloedvaten en bloed) en het metabolisme (de stofwisseling). Cardiometabole risicofactoren, zoals een hoge bloedsuikerspiegel, een hoog cholesterolgehalte, een hoge bloeddruk en een te hoge body mass index (BMI) en middelomtrek dragen bij aan een hoger risico op cardiovasculaire ziekten. Wetenschappelijk onderzoek toonde aan dat de kans op hart- en vaatziekten sterk vergroot als meerdere van deze risicofactoren samen voorkomen (Abramson and Melvin, 2014; Clearfield et al., 2018).

Deze risicofactoren kunnen reeds bij jongeren aanwezig zijn, en kunnen in het latere leven tot hart- en vaataandoeningen leiden (Drozd et al., 2021).

Hemoglobine A1c (HbA1c) in bloed is een merker voor het gemiddelde van de bloedsuikerspiegel (glucose) in de 2-3 maanden voor staalafname. Hemoglobine is een eiwit in rode bloedcellen dat verantwoordelijk is voor de rode kleur van deze cellen en het zuurstoftransport. Hemoglobine kan glucose binden, het is dan versuikerd hemoglobine ofwel hemoglobine van het type A1c. Hoe meer glucose er in het bloed aanwezig is, hoe hoger de HbA1c waarden. Omdat rode bloedcellen 80 tot 120 dagen in het bloed circuleren alvorens ze worden afgebroken, is hemoglobine A1c een maat voor de gemiddelde glucosespiegel over een langere periode.

Cholesterol en triglyceriden zijn twee voornamelijk lichaamsvetten die voorkomen in ons bloed. Cholesterol is een vet met verschillende essentiële functies in het lichaam, ons lichaam heeft dus cholesterol nodig om goed te functioneren. Het lichaam gebruikt cholesterol voor de opbouw van celmembranen, de productie van hormonen en galzouten en voor de werking van de hersenen en het zenuwstelsel. Het grootste deel van cholesterol in ons lichaam wordt door het lichaam zelf aangemaakt. Het andere deel is afkomstig uit voeding.

Triglyceriden vormen een energiebron voor ons lichaam. Triglyceriden worden enerzijds opgenomen uit voeding en anderzijds aangemaakt in het lichaam uit zetmeel, suikers en alcohol. Triglyceriden die het lichaam op dat moment niet nodig heeft, worden opgeslagen in de vetcellen.

Bloedvetten zijn niet vrij oplosbaar in bloed. Daarom bevinden ze zich in ons bloed in de vorm van pakketjes, de zogenaamde 'lipoproteïnen'. Deze pakketjes bestaan uit eiwitten, fosfolipiden, cholesterol en triglyceriden in wisselende verhouding.

Hoge dichtheid lipoproteïnen (HDL-pakketjes) worden soms "goede" cholesterol genoemd, ze voeren de overtollige cholesterol af naar de lever. Lage dichtheid lipoproteïnen (LDL-pakketjes), soms "slechte" cholesterol genoemd, kunnen bij overtollige aanwezigheid in bloed, worden afgezet tegen de bloedvatwanden en daar plaques creëren. Deze geven aanleiding tot atherosclerose ("aderverkalking"). Dit kan leiden tot een vernauwing van de bloedvaten, waardoor het bloed minder goed door het bloedvat kan stromen. Een te hoge concentratie aan LDL en triglyceriden zijn risicofactoren voor cardiovasculaire aandoeningen.

Bij een meting van de **bloeddruk** wordt eerst de bovendruk of systolische bloeddruk bepaald: dit is de hoogste druk in de slagaders, op het moment dat het hart samentrekt. Daarna wordt de onderdruk of diastolische bloeddruk gemeten: dit is de laagste druk in de slagaders, op het moment dat het hart zich ontspant. Een bloeddruk wordt uitgedrukt in mm Hg, bijv. 113 over 76 mm Hg. Een te hoge bloeddruk, ook 'hypertensie' genoemd, verhoogt het risico op hart- en vaatziekten.

Een teveel aan opgeslagen vet in het lichaam, voornamelijk ter hoogte van de taille en de buik, is een risicofactor voor het ontwikkelen van hart- en vaatziekten, omdat buikvet actiever is en meer vetzuren en hormonen produceert.

Er bestaan verschillende methoden om het vetgehalte te bepalen, een veelgebruikte methode is de **body mass index (BMI)**. De BMI wordt berekend uit de lichaamslengte (in m) en het gewicht (in kg) volgens de volgende formule: $\text{gewicht}/(\text{lengte} \times \text{lengte})$.

De verhouding van de buikomtrek op lengte of op heupomtrek is een goede bijkomende indicator om een teveel aan vet in het lichaam in te schatten. Dit is daarom ook een goede maat om het **risico op abdominale obesitas** en bijgevolg het risico op hart- en vaatziekten in te schatten.

2.3.4 Leverfunctie

De lever oefent verschillende essentiële functies uit. Het ontgift het bloed, reguleert bloedsuiker waarden en bloedstolling, assisteert bij de vertering en de opbouw van essentiële nutriënten. De lever filtert al het bloed in het lichaam en breekt stoffen zoals alcohol en medicatie af. Gal, dat instaat voor de vertering van vetten en afvoer van afvalproducten, wordt door de lever geproduceerd. De lever voert ongeveer 500 essentiële functies uit. De lever is ook de belangrijkste plaats voor de verwerking van chemicaliën die in de bloedstroom terecht komen. De lever verwijdert chemicaliën uit de bloedstroom en zet ze om in producten die makkelijker via de gal of urine kunnen worden afgevoerd. In dit proces worden soms reactieve producten geproduceerd die de lever kunnen beschadigen. Chemische stoffen kunnen zo de leverwerking verstoren (Liu et al., 2009a).

De goede werking van de lever kan nagegaan worden met een aantal klinische testen, waaronder de leverfunctietest waarbij vier leverenzymen gemeten worden. Enzymen zijn proteïnen die ervoor zorgen dat moleculaire reacties kunnen doorgaan. De leverenzymen alkalische fosfatasen (AF), gamma glutamyl-transferase (gamma-GT of GGT), aspartaat transaminase (AST), alanine transaminase (ALT) zijn verantwoordelijk voor een aantal moleculaire processen in de lever (Liu et al., 2009b). Druk op de lever kan een verhoging van deze enzymen in het bloed veroorzaken. Met uitzondering van ALT worden deze enzymen ook geproduceerd in andere organen. De serum concentratie van deze enzymen is daarom geen heel specifieke merker voor leververstoring en een verhoogde waarde is niet noodzakelijk het resultaat van druk op de lever. In het ziekenhuis worden deze enzymen om die reden altijd beoordeeld in combinatie met elkaar om te bepalen of er sprake is van een aandoening.

AF wordt hoofdzakelijk in lever en botten geproduceerd. Het wordt daarom niet enkel gemeten om leverziekten op te sporen, maar ook botziekten. De concentraties AF worden bij normale werking beïnvloed door o.a. leeftijd, geslacht, etniciteit, hormonale status, vasten, roken, gewicht en bloedgroep. In kinderen en adolescenten is de concentratie hoger dan bij volwassenen, omdat deze periodes gekenmerkt worden door sterke groei en dus hogere botvorming (Turan et al., 2011).

GGT wordt naast de lever ook geproduceerd in de nieren, galblaas en galblaaskanaal, pancreas, milt, hart en hersenen en het kan beïnvloed worden door o.a. gewicht, etniciteit, medicatie, roken, alcohol. **AST** wordt ook geproduceerd in het hart, skeletspieren, nieren, hersenen, rode bloedcellen en galblaas en kan beïnvloed worden door o.a. leeftijd, geslacht, etniciteit, dieet, gewicht, medicatie, inspannend sporten. Ook **ALT** kan beïnvloed worden door leeftijd, geslacht, dieet, gewicht, medicatie, inspannend sporten.

2.3.5 Nierfunctie

Nieren filteren het bloed, hebben een rol bij het reguleren van de bloeddruk en de vochtbalans. Bloed stroomt door de nieren, nuttige stoffen (bijv. vitamines, transporteiwitten) worden hier terug opgenomen in het lichaam terwijl afvalstoffen worden weggefilterd en via de urine uit het lichaam worden verwijderd. Deze filtering gebeurt in verschillende stappen. In het eerste deel van de nier (de glomerulus) wordt een eerste 'grove' filtering gedaan. Dit noemt men de glomerulaire nierfunctie. In het tweede deel van de nier (de tubulus) wordt een 'fijne' filtering gedaan. Hier gebeurt vooral terugopname van kleinere stoffen die door de grove filter gingen, en toch terug moeten worden opgenomen. Dit noemt men de tubulaire nierfunctie.

Er is sprake van nierschade als de nier het bloed niet goed meer filtert. Blootstelling aan chemische stoffen in het dagelijks leven kan ook op jonge leeftijd nadelige gevolgen hebben voor de nierfunctie en kan bijdragen aan de ontwikkeling van nierschade gedurende het verdere leven.

Als biomarker voor de nierfunctie worden α -1-microglobuline gemeten in urine en cystatine-C in serum, merkers voor respectievelijk tubulaire en glomerulaire nierschade. Meer uitleg is ook terug te vinden in de [factsheets van beide biomarkers](#).

Cystatine C is een lichaamseigen eiwit dat in bijna alle weefsels voorkomt en aan een constant tempo wordt vrijgezet in de bloedstroom. Cystatine C wordt verwijderd uit de bloedstroom door filtratie in de glomeruli van de nieren. Als deze filtratiesnelheid wijzigt (een hogere of lagere filtratiesnelheid), wijzigt ook het gehalte van Cystatine C in het bloed, wat een indicatie kan zijn voor een verstoorde 'grove' filtering, de glomerulaire nierfunctie.

Alfa-1- microglobuline is een klein lichaamseigen eiwit. Door zijn kleine moleculaire gewicht (11,8 kDa) kan het vrij gefilterd worden door de glomerulus van de nier tot in de primaire urine, waarna het proteïne volledig gereabsorbeerd wordt in de cellen van de proximale tubulus. Een stijging in het alfa-1-microglobuline niveau in de urine kan bijgevolg een indicatie zijn van een verstoring van 'fijne' filtering en een verminderde tubulaire nierfunctie.

2.3.6 Schildklierfunctie

De schildklier is een orgaan aan weerszijde van het strottenhoofd dat schildklierhormonen produceert. De schildklierhormonen **triiodothyronine (T3)** en **thyroxine (T4)** zijn belangrijk voor fysiologische processen zoals groei, ontwikkeling en de stofwisseling (metabolisme). Hun productie staat onder invloed van het **thyroid stimulerend hormoon (TSH)** dat door de hypofyse aangemaakt wordt. T3 ontstaat uit T4 door verwijdering van één jodium atoom. De schildklierhormonen worden in het bloed gebonden aan eiwitten getransporteerd, enkel wanneer ze vrij zijn (vrije hormonen fT3 en fT4), zijn ze in staat om een hormonale werking uit te oefenen.

Het lichaam heeft een terugkoppelingssysteem dat de productie van schildklierhormonen kan reguleren. Zodra de concentratie schildklierhormoon (T4 of T3) in het bloed daalt, wordt er door de hypofyse TSH geproduceerd, dat de schildklier aanzet tot de productie en/of afgifte van opgeslagen T4. Als de concentratie schildklierhormoon in het bloed weer stijgt, dan daalt de TSH-productie weer.

2.3.7 ADHD

Het voorkomen van Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) in de studiepopulatie werd bepaald a.d.h.v. rapporteren van het gebruik van **geneesmiddelen voor ADHD** via de vragenlijst.

2.3.8 Geslachtshormonen en puberteitsontwikkeling

In deze studie werden verschillende geslachtshormonen gemeten bij jongens¹, om verstoring van de hormoonhuishouding in relatie tot PFAS serumconcentraties te bestuderen: totaal testosteron, vrij testosteron, biobeschikbaar testosteron, oestradiol, progesteron, Luteïniserend Hormoon (LH) en Follikel Stimulerend Hormoon (FSH), Inhibine B en Sex Hormoon Bindend Globuline (SHBG).

- **Testosteron:** het mannelijk geslachtshormoon dat belangrijk is voor de vruchtbaarheid en de normale ontwikkeling van het mannelijk lichaam. Volgende vormen werden gemeten
 - o het vrije (aktieve) testosteron,
 - o het biobeschikbare testosteron: dit is gebonden aan het bloedeiwit albumine maar kan vrij gemakkelijk vrijkomen
 - o het totale testosteron: bestaat uit de som van het vrije testosteron, het biobeschikbare testosteron en het testosteron gebonden aan het speciale bloedeiwit Sex Hormone Binding Globulin dat wel in het bloed circuleert maar niet beschikbaar is voor de cellen.
- **Sex Hormoon Bindend Globuline (SHBG):** een speciaal bloedeiwit dat testosteron en oestradiol kan binden. Een grotere concentratie aan Sex Hormone Bindend Globuline kan de hoeveelheid werkelijk beschikbaar geslachtshormoon verminderen. Geslachtshormoon gebonden aan SHBG is inactief. Testosteron remt de productie van SHBG terwijl oestradiol juist de productie stimuleert. Bij een verhoogde hoeveelheid SHBG is er waarschijnlijk minder testosteron vrij beschikbaar dan verwacht op basis van de totaal testosterontest. Dit is omgekeerd bij een verlaagde hoeveelheid SHBG.
- **Oestradiol en progesteron:** De vrouwelijke hormonen die ook spelen in de mannelijke geslachtsorganen, het mannelijk seksueel gedrag en algemene werking van het mannelijk lichaam.
- **Follikel Stimulerend hormoon (FSH):** Hormoon dat geproduceerd wordt door de hypofyse, een klier aan de basis van de hersenen, en speelt een centrale rol in de stimulatie van de productie van zaadcellen.
- **Luteïniserend hormoon (LH):** Hormoon dat eveneens geproduceerd wordt door de hypofyse, en een centrale rol speelt in de stimulatie van de productie van testosteron door de teelballen.
- **Inhibine B:** Hormoon dat geproduceerd wordt in de zaadbuisjes van de teelballen, en de productie Gonadotropin Releasing Hormone (GRH) door de hypofyse inhibeert. GRH stuurt de productie van geslachtshormonen en FSH.

De puberteitsontwikkeling bij jongens en meisjes werd ingeschat aan de hand van een gestandaardiseerde vragenlijst waarin de deelnemers zelf hun ontwikkelingsstadium beoordelen voor:

- Groeispurt bij jongens en meisjes
- Huidveranderingen bij jongens en meisjes
- Lichaamsbeharing bij jongens en meisjes
- Stemveranderingen bij jongens
- Gezichtsbeharing bij jongens
- Borstontwikkeling bij meisjes
- Leeftijd van de eerste maandstonden (menarche) bij meisjes (enkel bij meisjes die reeds menstrueren)

¹ De geslachtshormonen werden enkel bij jongens gemeten omwille van de hormoonschommelingen tijdens de menstruele cyclus bij meisjes en eventueel gebruik van hormonale anticonceptie.

2.4 Meetmethode blootstellingsmerkers

In deze studie werden bijkomende blootstellingsmerkers gemeten in biobankstalen van de jongeren die deelnamen aan de Jongerenstudie HBM – omgeving 3M. Die reservestalen werden eveneens afgenomen bij de jongeren op hetzelfde moment wanneer ook de stalen voor de PFAS-metingen en voor de biomerkers van effect werden afgenomen. De reservestalen werden tot aan de chemische analyse bewaard in een geregistreerde biobank voor humane stalen.

2.4.1 Polycyclische aromatische koolwaterstoffen

De polycyclische aromatische koolwaterstoffen of PAK's (1-hydroxypyreen, 2-hydroxynaftaleen, 2-hydroxyfenantreen, 3-hydroxyfenantreen, 4-hydroxyfenantreen, de som van 1- en 9-hydroxyfenantreen en de som van 2 en 3- hydroxyfluoreen) worden bepaald in urine door middel van vloeistofchromatografie met massaspectrometrie als detectie. Na hydrolyse (enzymatische behandeling) zijn de polycyclische aromatische koolwaterstoffen aanwezig in de vrije vorm en kunnen deze rechtstreeks (kwantitatief) bepaald worden. Aan 500 µL urine wordt acetaatbuffer met β-glucuronidase/arylsulfatase en een mengsel van C13-gelabelde interne standaarden toegevoegd. Het monster wordt vervolgens overnacht geïncubeerd bij 37 °C waarna een aliquot van het monster direct wordt gemeten zonder verdere staalvoorbereiding of clean-up.

Resolutie gebeurt via UPLC op een Aquity BEH C18 kolom (2,1 x 100 mm, 1,7µm) waarna de componenten gedetecteerd worden via MS/MS (Waters Xeva TQs). De massa spectrometer wordt gebruikt in negatieve ESI MRM modus. Per analiet worden 2 massa transitie opgenomen. De methode is enkel van toepassing op humane urinestalen in een werkgebied van 0,01-50 µg/L. Een overzicht van de kwantificatielimiëten voor deze biomerkers is gegeven in Tabel 2.

Tabel 2: Overzicht van de kwantificatielimiëten (LOQ) voor de PAK's-merkers in urine.

Merker	Benaming	Staaltype	LOQ	Labo
1-OH-pyreen	1-hydroxypyreen	urine	0,015	VITO-GOAL
1-OH-naftol	1-hydroxynaftaleen	urine	0,07	VITO-GOAL
2-OH-naftol	2-hydroxynaftaleen	urine	0,15	VITO-GOAL
2+3-OH-fluoreen	2+3-hydroxyfluoreen	urine	0,015	VITO-GOAL
2-OH-fenantreen	2-hydroxyfenantreen	urine	0,015	VITO-GOAL
3-OH-fenantreen	3-hydroxyfenantreen	urine	0,015	VITO-GOAL
1+9-OH-fenantreen	1+9-hydroxyfenantreen	urine	0,03	VITO-GOAL
4-OH-fenantreen	4-hydroxyfenantreen	urine	0,015	VITO-GOAL

2.4.2 Benzeenmerkers

T,t'-Muconzuur en mercaptuurzuur wordt geëxtraheerd uit urine door middel van vaste fase extractie met ionenchromatografie (SPE-SAX). T,t'-Muconzuur en mercaptuurzuur worden weerhouden op de kolom en vervolgens geëluëerd met 10 % azijnzuur in water. De eigenlijke analyse wordt uitgevoerd met HPLC uitgerust met een Alltima C 18 (4,6 x 250 mm (5 µm) kolom en gekoppeld aan een UV-detector. Een deel van het extract wordt op een apolaire kolom geïnjecteerd zodat t,t'-muconzuur en mercaptuurzuur van de andere aanwezige componenten wordt gescheiden.

De detectie gebeurt bij een golflengte van 259 nm. Aan gepoolde urine stalen wordt een gekende hoeveelheid t,t'-muconzuur of mercaptuurzuur gespiked en deze worden als standaard gebruikt en als controle wordt een referentiemonster van gelyofiliseerde urine gemeten (ClinChek level I). Een overzicht van de kwantificatielimiets voor de benzeenmerkers is gegeven in Tabel 3.

Tabel 3: Overzicht van de kwantificatielimiets (LOQ) voor de benzeenmerkers in urine.

Merker	Benaming	Staaltype	LOQ	Labo
ttmca	t,t'-muconzuur	urine	1,63712	VITO-GOAL
amma	S-(acetamidomethyl) mercaptuurzuur	urine	0,02	VITO-GOAL

2.4.3 Metalen en metalloïden (sporelementen)

Het digestieprotocol voor bloed is een aanpassing van de methode voorgesteld door Schroijen et al. (2008). Samengevat werd 500 µL bloed met behulp van 500 µL 65% HNO₃ (Fischer Optima) gedigereerd in een Sarstedt 15 mlPE tube in een oven aan 70°C gedurende 16h. Na digestie werd 4 mL Milli Q water toegevoegd aan de stalen vooraleer de analyse met de ICP-SF-MS werd uitgevoerd.

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

De analyses worden uitgevoerd in dezelfde tubes als de digestie. Standaard additie kalibratie en een interne standaard (indium) werden gebruikt voor kwantificatie. Analyses worden uitgevoerd met de Thermo Scientific Element II gekoppeld aan een ESI SC-Fast autosampler. Een concentrische vernevelaar, gekoelde cyclonische vernevelingskamer, skwarts injector en toorts en Ni-cones werden gebruikt als staalnameintroductiesysteem. Grondige reiniging van alle onderdelen van het introductiesysteem is essentieel om de blanco's laag te houden en voor de start van de analyse wordt gedurende 1 uur een 10% HNO₃ oplossing (zelfde matrix als digestiematrix) opgezogen. De detectielimiets (LOD) werden bepaald door respectievelijk drie en tien maal de standaard deviatie (SD) te nemen van de procedurele blanco. Dit resultaat werd vermenigvuldigd met de dilutiefactor (10) om de detectielimiet uit te drukken in µg per liter bloed. Een overzicht van de detectielimiets is weergegeven in

Tabel 4.

De arseen fracties AsV, AsIII, DMA (dimethylarseen), MMA (monomethylarseen) en Arsenobetaine werden gemeten in urine bij 200 jongeren van de referentiepopulatie. De bepaling van de verschillende arseen fracties (AsV, AsIII, DMA, MMA, Arsenobetaine) gebeurt m.b.v. vloeistofchromatografie (HPLC) gekoppeld aan ICP-MS (Inductively Coupled Plasma-Massa Spectrometrie). De verschillende arseen fracties worden van elkaar gescheiden door de vloeistofchromatograaf. Vervolgens worden deze fracties blootgesteld aan de extreem hoge temperatuur van het plasma van de ICP-MS, waardoor alles biologische materiaal wordt herleid tot chemische elementen (van de tabel van Mendelejev). Enkel arseen wordt hieruit geselecteerd door de massaspectrometer en vervolgens gekwantificeerd. De LOD voor de verschillende As species bedraagt in urine 0,1 µg/L, de LOQ bedraagt 0,5 µg/L.

AML heeft een accreditatie voor arseen metingen, verleend door BELAC (Belac Accreditation nummer: 030-MED). Een overzicht van de kwantificatielimieten is weergegeven in

Tabel 4.

Tabel 4: Overzicht van de detectielimieten (LOD) of kwantificatielimieten (LOQ) voor de metalen, spoorelementen en arseenvormen gemeten in bloed en/of urine.

Merker	Benaming	Staaltype	LOD	LOQ	Labo
Ag	argentum	bloed	0,016		VUB
Ba	barium	bloed	0,465		VUB
Bi	bismut	bloed	0,009		VUB
Cd	cadmium	bloed	0,02		VUB
Ce	cerium	bloed	0,029		VUB
Co	kobalt	bloed	0,026		VUB
Cs	cesium	bloed	0,005		VUB
Cu	koper	bloed	1,636		VUB
Ga	gallium	bloed	0,014		VUB
Hf	hafnium	bloed	0,085		VUB
Mn	mangaan	bloed	1,587		VUB
Mo	molybdeen	bloed	0,186		VUB
Ni	nikkel	bloed	0,3		VUB
Pb	lood	bloed	0,408		VUB
Pt	platinum	bloed	0,008		VUB
Se	selenium	bloed	2,097		VUB
Sn	tin	bloed	0,043		VUB
Sr	strontium	bloed	0,126		VUB
tAs	totaal arseen	bloed	0,033		VUB
tCr	totaal chroom	bloed	0,2		VUB
Te	telerium	bloed	0,01		VUB
Th	thorium	bloed	0,034		VUB
Tl	thallium	bloed	0,009		VUB
U	uranium	bloed	0,004		VUB
V	vanadium	bloed	0,061		VUB
W	wolfram	bloed	0,105		VUB
Zn	zink	bloed	7,168		VUB
Ag	argentum	urine	0,007		VUB
Ba	barium	urine	0,057		VUB
Bi	bismut	urine	0,004		VUB
Cd	cadmium	urine	0,017		VUB
Ce	cerium	urine	0,001		VUB
Co	kobalt	urine	0,011		VUB
Cs	cesium	urine	0,01		VUB
Cu	koper	urine	0,24		VUB
Ga	gallium	urine	0,002		VUB
Hf	hafnium	urine	5		VUB
Mn	mangaan	urine	0,014		VUB
Mo	molybdeen	urine	0,06		VUB
Ni	nikkel	urine	0,1		VUB
Pb	lood	urine	0,01		VUB
Pt	platinum	urine	0,002		VUB
Se	selenium	urine	0,008		VUB
Sn	tin	urine	0,012		VUB
Sr	strontium	urine	0,11		VUB
tAs	totaal arseen	urine	0,033		VUB
tCr	totaal chroom	urine	0,03		VUB
Te	telerium	urine	0,3		VUB
Th	thorium	urine	0,017		VUB
Ti	titanium	urine	0,17		VUB

Merker	Benaming	Staaltype	LOD	LOQ	Labo
Tl	thallium	urine	0,002		VUB
U	uranium	urine	0,001		VUB
V	vanadium	urine	0,01		VUB
W	wolfram	urine	0,003		VUB
Zn	zink	urine	0,11		VUB
As-B	arsenobetaïne	urine		0,5	AML
As-III	driewaardig arseen	urine		0,5	AML
As-V	vijfwaardig arseen	urine		0,5	AML
MMA	monomethylarseen	urine		0,5	AML
DMA	dimethylarseen	urine		0,5	AML

2.5 Statistische aanpak

2.5.1 Meetwaarden onder de rapportagelimiet

LIM wordt gebruikt als afkorting voor de rapportagelimiet. Afhankelijk van de biomerker is de rapportagelimiet een detectielimiet (LOD), dan wel een kwantificatielimiet (LOQ). Voor metingen van zowel blootstellingsmerkers als effect merkers met een rapportagelimiet, werden er imputaties uitgevoerd om waarden onder de LIM te vervangen door een berekende waarde. We maakten gebruik van “single random imputatie” op basis van een censored lognormale verdeling, d.w.z. maximum likelihood estimation werd gebruikt om een censored lognormaal model op de gegevens te fitten en de censored waarden werden dan geïmputeerd door willekeurige waarden te trekken in de range 0-LIM van de gemodelleerde lognormale verdeling.

Er werden geen imputaties gedaan wanneer de detectiefrequentie <30% was of wanneer er minder dan 10 verschillende kwantitatieve waarden gemeten werden. In dat geval werden de censored waarden vervangen door de helft van de LIM. Urinaire merkers werden genormaliseerd voor soortelijk gewicht van de urine. Deze normalisatie gebeurde na imputatie van de censored waarden (detectiefrequentie $\geq 30\%$), of nadat de censored waarden vervangen werden door de helft van de LIM (detectiefrequentie <30%). Wanneer de detectiefrequentie $\leq 17\%$ was (N = 50 voor een steekproefgrootte van 300), werd de merker niet meegenomen in de analyses.

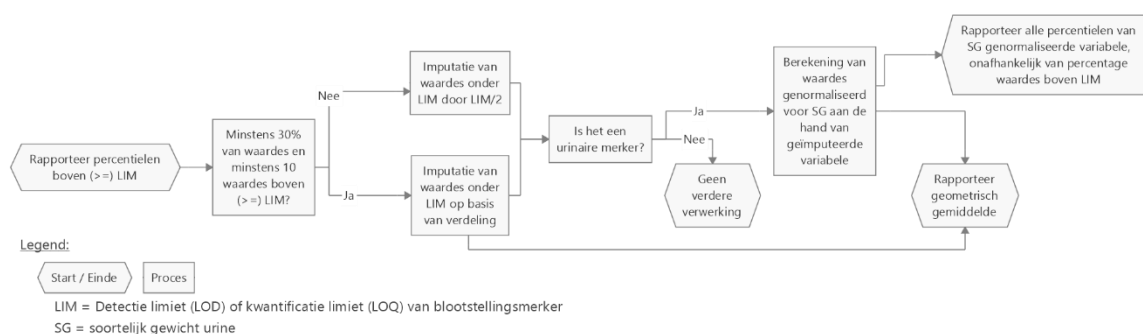
2.5.2 Beschrijvende statistiek biomerkers

Voor de verschillende blootstellingsmerkers die in deze studie werden gemeten in de bloed- en urinestalen van de deelnemers, worden volgende gegevens gerapporteerd:

- het aantal deelnemers (N),
- het percentage deelnemers met meetwaarden boven de rapportagelimiet ($\% \geq \text{LIM}$),
- het geometrisch gemiddelde met 95% confidentie-interval (GM (95%CI)),
- de percentielen (P5, P10, P25, P50, P75, P90, P95). Een percentiel is de waarde waaronder x% van de deelnemers valt. Bijvoorbeeld: 25% van de deelnemers heeft een waarde lager of gelijk aan de P25.

Bij blootstellingsmerkers uitgedrukt per volume-eenheid (per liter) waarvoor minder dan 60% van de deelnemers waarden heeft boven de rapportagegrens worden enkel de beschikbare percentielen gegeven en niet het geometrisch gemiddelde. Bij percentielen die niet kunnen worden weergegeven, wordt er “<LIM” in de tabel gezet.

Voor de urinaire blootstellingsmerkers uitgedrukt per soortelijk gewicht van de urine werden wel alle percentielen gegeven en ook een geometrisch gemiddelde berekend (Figuur 2), omdat soortelijk gewicht van de urine voor alle deelnemers beschikbaar is.



Figuur 2: Stroomschema berekening beschrijvende statistieken

2.5.3 Blootstelling-effect associaties

Voor het analyseren van de associaties tussen blootstellingsmerkers en biomerkers van effect (blootstelling-effect associaties) werden de biomerkers als continu behandeld indien de detectiefrequentie > 60% was en werd er gewerkt met de waarden na imputatie en voor de urinaire merkers na additionele normalisatie voor soortelijk gewicht van de urine. Wanneer de detectiefrequentie $\leq 60\%$ en $> 17\%$ was, werd de merker gedichotomiseerd in $<LIM$ versus $\geq LIM$ en werd er in de statistische modellen gewerkt met deze binaire variabele. Voor de blootstelling-effect analyses werden (in totaal 12) deelnemers uitgesloten die één van de volgende geneesmiddelen gebruikten: groeihormonen (N=7), geneesmiddelen voor schildklierandoeningen (N=1), diabetes (N=2), of nierziekten (N=1), of geneesmiddelen met hoge cortisone-concentraties (N=1). Een totaal van 87 effect merkers en 28 blootstellingsmerkers werd meegenomen in de statistische analyses: 7 PFAS merkers, 5 verbrandingsgerelateerde merkers (PAK's & benzeen), en 16 metalen/metalloïden (5 gemeten in bloed en 11 in urine, selectie metalen zie 2.2.3). 2-OH-Naftol werd niet meegenomen wegens het relatief hoog aantal ontbrekende meetwaarden (N=58).

Er werd gebruik gemaakt van 5 verschillende statistische methodes, namelijk single-pollutant meervoudige lineaire en logistische regressie (spMLR) en 4 methodes voor het modelleren van mengsels (multi-pollutant modellen): Bayesian model averaging (BMA), Elastic Net (ENET), Bayesian regularized horseshoe regression (BRMS), en Bayesian kernel machine regression (BKMR). In tegenstelling tot de single-pollutant generalized estimating equations (GEE) modellen gebruikt voor de PFAS-analyses in het vorige rapport ([Resultatenrapport jongerenstudie-hbm-omgeving-3M](#)), houden de modellen in de huidige analyses geen rekening met de correlatie tussen individuen van hetzelfde gezin, omdat het in rekening nemen van deze clustering (nog) niet mogelijk is in alle gebruikte multi-pollutant methodes. Om een directe vergelijking van resultaten tussen de verschillende modellen in de huidige analyse toe te laten, werd de clustering in geen enkele methode in rekening genomen (ook niet in de single-pollutant modellen).

Een sensitiveitsanalyse waarin de huidige single-pollutant modellen werden vergeleken met de single-pollutant GEE-modellen toonde echter dat de resultaten consistent waren.

Alle modellen werden gecorrigeerd voor geslacht (categorisch: jongen, meisje), leeftijd (categorisch: 12,5-14,5 jaar, 14,6-15,5, >15,5 jaar) en soortelijk gewicht van de urine (continu). Geslacht werd weggelaten uit de modellen met geslachts-specifieke uitkomsten (puberteitsontwikkeling). Zowel geslacht en leeftijd werden weggelaten uit de modellen met uitkomsten die reeds gestandaardiseerd werden voor geslacht en leeftijd (BMI z-score, Z-score van lengte van deelnemer, en pubertal development scale in relatie met leeftijd). De covariaten werden in het model geforceerd door er geen *penalization* op te doen (ENET, BRMS) of door ze in het minimaal model te includeren (BMA/BKMR).

Enkel data van deelnemers die gegevens hadden voor alle 28 blootstellingsmerkers en covariaten (N=267) konden opgenomen worden in de mengselanalyse. Om de vergelijkbaarheid te bevorderen, werd dezelfde steekproef gebruikt in de single-pollutant analyses. Voor sommige effect merkers is de uiteindelijke steekproef nog iets kleiner o.w.v. ontbrekende waarden voor de effect merker.

Alle continue uitkomsten werden LN-getransformeerd, behalve BMI z-score, lengte van deelnemer, z-score van lengte van deelnemer, en leeftijd eerste maandstonden. De blootstellingsmerkers werden eveneens LN-getransformeerd en vervolgens gestandaardiseerd tot z-scores. Deze standaardisatie wordt aangeraden voor een aantal van de gebruikte multi-pollutant modellen (ENET, BRMS, BKMR), en werd ter vergelijking van de resultaten in alle modellen toegepast (Bellavia Andrea, 2021; Zou and Hastie, 2005).

Blootstellingsmerkers die voor een bepaalde effect merker als “belangrijk” uit de modellen naar voor komen, kregen in de bijhorende cel van de output tabel een pijl (waarbij de richting van de pijl de richting van de statistische associatie aangeeft). De criteria voor het identificeren van “belangrijke” associaties verschillen per methode (zie secties hieronder). Schattingen voor de associatie tussen blootstellings- en effectmerkers werden berekend voor een stijging in z-score van de LN-getransformeerde blootstelling van het 25ste percentiel (P25) naar het 75ste percentiel (P75), ook aangeduid als de interkwartiel range (IQR) stijging. De percentielen werden berekend op de N=267 deelnemers met volledige gegevens voor de bestudeerde blootstellingsmerkers en covariaten meegenomen in de modellen. Voor de continue effectmerkers die in hun originele schaal gemodelleerd werden is de schatting de eenheid verandering in de effectmerker, voor de continue effectmerkers die LN-getransformeerd werden is de schatting devoudverandering in de effect merker, en voor de binaire effectmerkers is de schatting een odds ratio (OR), namelijk de ratio tussen de odds op de uitkomst wanneer de z-score van de LN-getransformeerde blootstellingsmerker gelijk is aan de P75 versus de odds op de uitkomst wanneer deze z-score gelijk is aan de P25, waarbij de odds telkens de verhouding is tussen de waarschijnlijkheid dat de uitkomst optreedt en de waarschijnlijkheid dat ze niet optreedt.

Alle blootstelling-effect analyses werden uitgevoerd met R software, versie 4.2.2.

2.5.3.1 Single-pollutant meervoudige lineaire regressie (spMLR)

Als single-pollutant benadering werd gebruik gemaakt van traditionele lineaire en logistische regressiemodellen, waarbij telkens een apart model gebruikt werd voor ieder effect (uitkomst) en iedere blootstellingsmerker. De term “meervoudige” geeft aan dat er meerdere onafhankelijke variabelen in het model werden opgenomen, namelijk 1 blootstellingsmerker samen met de hierboven vermelde covariaten.

Deze aanpak mag niet verward worden met de term multi-pollutant, die slaat op de inclusie van meerdere blootstellingsmerkers in hetzelfde model. In de spMLR modellen werden de blootstellingsmerkers met een p-waarde <0.05 als belangrijk beschouwd.

Het gebruik van single-pollutant modellen houdt geen rekening met andere blootstellingsmerkers. Confounding van de resultaten door andere blootstellingsmerkers kan hierdoor niet worden uitgesloten. Alle blootstellingsmerkers zouden samen in een traditioneel regressiemodel gemodelleerd kunnen worden (multi-pollutant meervoudige lineaire of logistische regressie), maar dit leidt vaak tot onnauwkeurige schattingen door overfitting en/of multicollineariteit (veroorzaakt door sterke correlaties tussen de blootstellingsmerkers). Daarom werden in deze studie vier gespecialiseerde multi-pollutant methodes gebruikt die dit probleem proberen te verhelpen (zie sectie 2.4.2 - 2.4.5).

2.5.3.2 Bayesian model averaging (BMA)

BMA is een lineaire methode voor het selecteren van variabelen (“variable selection”) die model-onzekerheid in rekening neemt door het evalueren van alle mogelijke combinaties van blootstellingsmerkers en gewichten toe te kennen aan ieder model. We hebben hiervoor gebruik gemaakt van het Bayesian adaptive sampling (BAS) algoritme zoals beschreven in Clyde et al., 2011. Dit algoritme laat toe om een stochastische sampling procedure te gebruiken wanneer enumeratie van alle mogelijke modellen onmogelijk is o.w.v. het groot aantal blootstellingsmerkers, zoals in deze studie het geval was (2^p mogelijke modellen met p het aantal blootstellingsmerkers (28) = 268 435 456 modellen). Voor elke blootstellingsmerker werd de marginal posterior inclusion probability (PIP) berekend aan de hand van de posterior sampling probabilities van alle modellen waarin de merker werd opgenomen. Het median probability model, gedefinieerd als het model met variabelen met een PIP van minimum 0,5, is vaak het optimale voorspellende model, dus een PIP waarde van 0,5 wordt meestal gebruikt als drempelwaarde voor het selecteren van variabelen. We gebruikten het R package BAS (Clyde et al., 2011) en een Jeffreys-Zellner-Siow prior voor de regressiecoëfficiënten en een uniforme (platte) prior voor de modelruimte. Schattingen en 95% Bayesiaanse credible intervals werden verkregen met behulp van de volledige posterior distributie van alle regressiecoëfficiënten. In de BMA-modellen werden blootstellingsmerkers als belangrijk beschouwd indien ze geselecteerd werden in het model met de hoogste posterior probability of wanneer ze een $PIP > 0.5$ hadden. Merk op dat de op deze manier geselecteerde blootstellingsmerkers niet noodzakelijk een significant credible interval hebben.

2.5.3.3 Elastic Net (ENET)

Om het probleem van overfitting en/of multicollineariteit in een model met meerdere gecorreleerde blootstellingsmerkers op te lossen kan men penalized regressie gebruiken waarbij een penalty wordt gedaan op de grootte van de parameterschattingen zodat kleine effecten naar nul worden verkleind terwijl relevante grotere effecten behouden blijven.

ENET is een hybride methode waarin de penalties van 2 verschillende methoden gecombineerd worden (Agier et al., 2016) namelijk ridge regressie (bepaalde schattingen worden verkleind, maar nooit helemaal tot 0) en lasso regressie (bepaalde schattingen worden effectief 0, waardoor ze uit het model verwijderd worden). We gebruikten exact de helft van beide type penalties (namelijk een alpha waarde van 0,5) en de optimale mate van penalization werd bepaald door minimalisatie van 10-voudige crossvalidatie error, gevolgd door stabiliteitsselectie. De R packages `glmnet` (Friedman et al., 2010) en `stabs` (Hofner et al., 2015) werden gebruikt voor respectievelijk ENET-analyse en stabiliteitsselectie.

In de ENET-modellen werden blootstellingsmerkers als belangrijk beschouwd wanneer ze voldeden aan de stabiliteitsselectie met een per-family error rate (PFER) waarde van 0,50 en een selection probability van 0,8. Merk op dat ENET-modellen geen informatie geven over de precisie van de schattingen (geen betrouwbaarheidsintervallen).

2.5.3.4 Bayesian regularized horseshoe regression (BRMS)

Bayesian penalized (horseshoe) regressie is een Bayesiaanse penalization methode die gebruik maakt van Markov Chain Monte Carlo algoritmes, waarbij de prior distributie (“shrinkage priors”) ervoor zorgt dat kleine effecten naar 0 verkleinen terwijl relevante effecten behouden blijven (gelijkaardig aan de functie van de penalty termen in klassieke penalization methodes zoals ENET). Het voordeel van Bayesiaanse t.o.v. de klassieke penalization technieken is dat deze wel schattingen van onzekerheid geven, dat de penalty parameter automatisch geschat wordt, en de flexibiliteit wat betreft types penalties/shrinkage priors. In deze analyse hebben we gebruik gemaakt van de horseshoe prior a.d.h.v. het R package `bmrs` (Bürkner, 2017), en de hyperparameter settings die aanbevolen werden door Piironen en Vehtari (Piironen and Vehtari, 2017). De hyperparameter voor de schaal van de globale shrinkage parameter werd geselecteerd ervan uitgaand dat alle covariaten maar niet meer dan ongeveer 11% van de blootstellingsmerkers (3 van de 28) geassocieerd zijn met de uitkomst, terwijl het aantal vrijheidsgraden voor deze parameter en de settings voor de overige parameters op de default waardes gehouden werden, behalve dat de `adapt_delta` parameter van de no-u-turn sampler op 0,99 gezet werd om divergente overgangen te vermijden. In de BRMS-modellen werden blootstellingsmerkers als belangrijk beschouwd wanneer het Bayesiaans credible interval significantie toonde, dit is wanneer het credible interval niet 1 omvat voor de binaire en LN-getransformeerde continue uitkomsten (na terug-transformatie) of niet 0 omvat voor de niet-getransformeerde continue uitkomsten.

2.5.3.5 Bayesian kernel machine regression (BKMR)

BKMR is een niet-parametrische methode die een kernel machine-learning algoritme gebruikt om een multi-dimensionaal en mogelijk niet-lineair interactie oppervlak te fitten, waardoor mogelijke interacties tussen blootstellingen en mogelijke niet-lineaire associaties in rekening genomen worden (Bobb et al., 2015). We hebben gebruik gemaakt van een Gaussiaanse kernel functie en de “component-wise” variabele selectie, namelijk een selectie o.b.v. individuele blootstellingsmerkers (in tegenstelling tot de “hierarchical” variabele selectie waarbij de merkers in groepen worden ingedeeld en de selectie gebeurt op groepsniveau). De modellen werden gefit o.b.v. telkens 50000 Markov Chain Monte Carlo (MCMC) iteraties, gebruik makend van het R package `bkmr` (Bobb et al., 2022). Net zoals in BMA geven BKMR-modellen PIP-waarden, die een maat vormen voor het belang van de variabelen.

Hoewel BKMR de meest flexibele methode is die niet-lineaire effecten en interacties in rekening neemt, gaat deze flexibiliteit gepaard met het nadeel dat deze methode erg rekenintensief is (in deze studie was ongeveer 45 minuten per model nodig). Bovendien is een kritische evaluatie van modelconvergentie vereist, wat in deze studie niet mogelijk was o.w.v. het groot aantal uitkomsten/modellen. **Hierdoor moeten de BKMR-resultaten met voorzichtigheid geïnterpreteerd worden en enkel als belangrijk beschouwd worden wanneer ze door andere methodes bevestigd worden.**

In de BKMR-modellen werden blootstellingsmerkers als belangrijk beschouwd indien ze een $PIP > 0,5$ hadden. Merk op dat de op deze manier geselecteerde blootstellingsmerkers niet noodzakelijk een significant credible interval hebben. Omgekeerd komt het soms ook voor dat een blootstellingsmerker met een PIP ver onder de 0,5 een significant credible interval heeft, wat wijst op een schattingsprobleem dat mogelijk te maken heeft met het gebruik van de “approximate” i.p.v. de “exact” schattingsmethode (merk op dat dit enkel effect heeft op de schattingen en credible intervallen, niet op de PIP's). Het gebruik van de exacte methode was in deze studie echter onmogelijk omwille van de erg lange reketijden.

3 RESULTATEN

3.1 Beschrijving van de studiepopulatie

De totale onderzoeksgroep bestaat uit 303 jongeren tussen 12 en 17 jaar die wonen binnen 5 km rond de 3M-site in Zwijndrecht. Er zijn iets meer meisjes (51%) dan jongens (49%) (Tabel 5) en de meerderheid van de jongeren behoort tot de leeftijdsgroep van 12,5 tot 14,5 jaar (41%). Er is vooral een grote vertegenwoordiging van jongeren die een ASO-richting volgen (75%) en een Belgische herkomst hebben (84%). De meerderheid van de deelnemers (95%) rookt nooit of zelden. Meer gegevens over de kenmerken van de studiepopulatie zijn te vinden in het PFAS-rapport van de Jongerenstudie HBM – omgeving 3M.

Tabel 5: Overzicht van enkele kenmerken van de studiepopulatie in de Jongerenstudie HBM – Omgeving 3M.

	Jongerenstudie HBM – omgeving 3M (2021-2023)	FLEHS IV Vlaamse referentiegroep (2016-2020)
Totaal aantal deelnemers	303	428
Periode staalafname	Juni – augustus 2022	2017-2018
Geslacht		
Jongens	148 (49%)	199 (46,5%)
Meisjes	155 (51%)	229 (53,5%)
Leeftijd		
range	12-17 jaar	13-16 jaar
≤ 14,5 jaar	125 (41%)	117 (27%)
14,5-15,5 jaar	106 (35%)	277 (65%)
> 15,5 jaar	72 (24%)	34 (8%)
Studierichting deelnemer		
ASO	223 (75%)	216 (50,5%)
TSO en KSO	56 (19%)	133 (31%)
BSO	19 (6%)	79 (18,5%)
Herkomst		
Belgisch	252 (84%)	348 (82%)
EU-land	25 (8%)	36 (8%)
Niet-EU-land	22 (7%)	43 (10%)
Roken		
Nooit of zelden (ooit een keer)	287 (95%)	409 (96%)
Dagelijks of minder	16 (5%)	18 (4%)

ASO: algemeen secundair onderwijs; TSO: technisch secundair onderwijs; KSO: kunst secundair onderwijs; BSO: beroepsvoorbereidend secundair onderwijs; Herkomst: bepaald door de nationaliteit bij geboorte van de deelnemer en beide ouders.

Om de resultaten van de gemeten blootstellingsmerkers in perspectief te plaatsen ten opzichte van gemiddelde Vlaamse waarden, worden de resultaten waar mogelijk beschrijvend vergeleken met de meest recente gegevens van een Vlaamse referentiegroep jongeren. De meest recente Vlaamse referentiegegevens waarmee kan vergeleken worden, zijn de resultaten van de referentiegroep jongeren in de 4^{de} cyclus van het Vlaamse HBM-programma (FLEHS IV, 2016-2020), uitgevoerd door het Steunpunt Milieu en Gezondheid en gefinancierd door de Vlaamse overheid².

² <https://www.milieu-en-gezondheid.be/>

Als we beide onderzoeksgroepen vergelijken dan kunnen we het volgende vaststellen:

- Wat geslacht betreft, is tussen beide studies weinig verschil.
- De spreiding in leeftijd is groter in de Jongerenstudie HBM – omgeving 3M (12-17 jaar) dan bij de jongeren in FLEHS IV (13-16 jaar) met vooral een groter aandeel in de jongste en oudste categorie in de Jongerenstudie HBM – omgeving 3M dan in FLEHS IV.
- De periode van staalname verschilt tussen beide studies, in de Jongerenstudie HBM – omgeving 3M werden de stalen tijdens de zomerperiode genomen, in FLEHS IV was dit voornamelijk tijdens de herfst, winter en lente.
- Het aandeel jongeren uit een ASO-richting is hoger in de Jongerenstudie HBM – omgeving 3M dan in FLEHS IV, wat zich vooral reflecteert in een lagere vertegenwoordiging van jongeren uit een BSO-richting.
- De verdeling van de deelnemers volgens herkomst en volgens rookgedrag is in beide studies vergelijkbaar.

3.2 Beschrijvende statistiek van de blootstellingsmerkers

Niet voor alle 303 deelnemers aan de PFAS-jongerenstudie HBM – Omgeving 3M zaten er voldoende stalen in de biobank voor deze analyses:

- Voor 3 deelnemers was er geen bloedstaal beschikbaar voor de analyse van de metalen.
- Voor 7 deelnemers was er geen urinestaal voor de analyse van de metalen en van de merkers voor PAK's en voor benzeen.

3.2.1 PAK's-merkers

Tabel 6 geeft een overzicht van de spreiding van de PAK's-merkers, gemeten in urine, in de volledige deelnemersgroep (n= 296). De beschrijvende statistiek van de blootstellingsmerkers voor de groep deelnemers die opgenomen werd in de mengselmodellen is weergegeven in bijlage A.

Naast de ontbrekende stalen (n=7, wegens te weinig urine bij de deelnemers) zijn er voor verschillende PAK's-merkers ook ontbrekende gegevens omdat er geen betrouwbaar meetresultaat werd bekomen. Dit is vooral het geval voor 2-OH-naftol (54 bijkomende ontbrekende meetresultaten) en 1-OH-naftol (25 bijkomende ontbrekende meetresultaten). Deze kleine moleculen zijn met de gebruikte meettechniek moeilijker te onderscheiden, wat resulteerde in te veel storing om voor deze moleculen een betrouwbaar meetresultaat te rapporteren. Bij de andere merkers is het aantal bijkomende ontbrekende meetresultaten 10 of minder: 10 voor 2-OH-fenantreen en 3-OH-fenantreen, 9 voor 1-OH-pyreen, 8 voor 2+3-OH-fluoreen, 7 voor 1+9-OH-fenantreen en 6 voor 4-OH-fenantreen.

De PAK's-merkers die bij minder dan 60% van de deelnemers boven de rapportagegrens konden worden vastgesteld zijn 1-OH-naftol (15%>LIM) en 4-OH-fenantreen (5%>LIM).

Tabel 6: Overzicht van de concentraties aan PAK's-merkers in de urine ($\mu\text{g/l}$ zonder en met normalisatie voor soortelijk gewicht) van 300 jongeren (12-17 jaar) wonende binnen 5 km rond 3M in Zwijndrecht. N= aantal deelnemers, LIM= rapportagegrens, GM= geometrisch gemiddelde, 95% CI= 95% betrouwbaarheidsinterval P05-P95: percentielen van het 5de percentiel tot en met het 95ste percentiel, P50 = mediaan.

Merker	N	Missin g (N)	% >= LIM	GM (95%CI)	P05	P10	P25	P50	P75	P90	P95
Polycyclische aromatische koolwaterstoffen in urine ($\mu\text{g/L}$)											
1-OH-Pyreen	287	16	96	0,06 (0,05; 0,06)	0,02	0,02	0,04	0,06	0,09	0,14	0,17
1-OH-Naftol	271	32	15		<LIM	<LIM	<LIM	<LIM	<LIM	0,14	0,21
2-OH-Naftol	242	61	100	2,24 (2,00; 2,50)	0,51	0,70	1,40	2,40	4,00	6,80	8,30
2-OH-Fenanthreen	286	17	94	0,05 (0,05; 0,06)	<LIM	0,02	0,04	0,06	0,09	0,13	0,16
3-OH-Fenanthreen	286	17	94	0,05 (0,05; 0,06)	<LIM	0,02	0,04	0,06	0,08	0,12	0,15
4-OH-Fenanthreen	290	13	5		<LIM	<LIM	<LIM	<LIM	<LIM	<LIM	<LIM
1+9-OH-Fenanthreen	289	14	94	0,07 (0,07; 0,08)	<LIM	0,03	0,05	0,07	0,11	0,16	0,22
2+3-OH-Fluoreen	288	15	100	0,11 (0,11; 0,12)	0,03	0,05	0,08	0,12	0,17	0,24	0,33
Polycyclische aromatische koolwaterstoffen in urine ($\mu\text{g/L}$), genormaliseerd voor soortelijk gewicht van de urine											
1-OH-Pyreen	286	17	96	0,08 (0,07; 0,08)	0,03	0,04	0,05	0,08	0,12	0,18	0,22
1-OH-Naftol	271	32	15	0,06 (0,06; 0,07)	0,03	0,03	0,03	0,04	0,12	0,22	0,42
2-OH-Naphthol	242	61	100	3,40 (3,09; 3,75)	1,05	1,33	2,06	3,34	5,67	8,40	12,34
2-OH-Fenanthreen	285	18	94	0,08 (0,07; 0,08)	0,03	0,04	0,06	0,07	0,11	0,15	0,18
3-OH-Fenanthreen	285	18	94	0,07 (0,07; 0,08)	0,03	0,04	0,05	0,07	0,10	0,16	0,18
4-OH-Fenanthreen	289	14	4	0,01 (0,01; 0,01)	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,04	0,05
1+9-OH-Fenanthreen	288	15	94	0,10 (0,09; 0,11)	0,04	0,04	0,06	0,10	0,15	0,28	0,38
2+3-OH-Fluoreen	288	15	100	0,16 (0,15; 0,17)	0,07	0,08	0,11	0,16	0,23	0,32	0,41

3.2.2 Benzeenmerkers

Tabel 7 geeft een overzicht van de spreiding van de benzeenmerkers in urine bij de volledige deelnemersgroep (n=296). De beschrijvende statistiek van de blootstellingmerkers voor de groep deelnemers die opgenomen werd in de mengselmodellen is weergegeven in bijlage A.

Ook voor de benzeenmerkers zijn er naast de 7 ontbrekende stalen ook nog 5 deelnemers waarbij het meetresultaat onvoldoende betrouwbaar was.

Beide benzeenmerkers werden bij meer dan 60% van de deelnemers boven de rapportagegrens waargenomen.

Tabel 7: Overzicht van de concentraties aan benzeenmerkers in de urine ($\mu\text{g/l}$ zonder en met normalisatie voor soortelijk gewicht) van 300 jongeren (12-17 jaar) wonende binnen 5 km rond 3M in Zwijndrecht. N= aantal deelnemers, LIM= rapportagegrens, GM= geometrisch gemiddelde, 95% CI= 95% betrouwbaarheidsinterval P05-P95: percentielen van het 5de percentiel tot en met het 95ste percentiel, P50 = mediaan.

Merker	N	Missing (N)	% \geq LIM	GM (95% CI)	P05	P10	P25	P50	P75	P90	P95
Benzeenmerkers in urine ($\mu\text{g/L}$)											
MA, t,t'-muconzuur	291	12	100	50,05 (44,00; 56,94)	8,60	11,80	25,50	48,80	101	190	325
PMA, S-(acetamidomethyl) mercaptuurzuur	291	12	62	0,03 (0,03; 0,03)	<LIM	<LIM	<LIM	0,03	0,07	0,13	0,16
Benzeenmerkers in urine ($\mu\text{g/L}$), genormaliseerd voor soortelijk gewicht van de urine											
MA, t,t'-muconzuur	290	13	100	70,01 (63,33; 77,39)	22,80	25,75	39,30	61,85	112	211	366
PMA, S-(acetamidomethyl) mercaptuurzuur	290	13	61	0,04 (0,04; 0,05)	0,01	0,01	0,02	0,05	0,08	0,14	0,21

3.2.3 Metalen en metalloïden (spooelementen)

Tabel 8 geeft een overzicht van de spreiding in gehalten metalen en spooelementen in de volledige onderzoeksgroep (n=300), gemeten in bloedstalen.

Een overzicht van de spreiding in gehalten metalen en spooelementen gemeten in urine in de volledige onderzoeksgroep (n=296) is weergegeven in Tabel 9.

Tabel 10 geeft een overzicht van de spreiding in gehalten van de arseenmerkers in de volledige onderzoeksgroep.

De beschrijvende statistiek van de blootstellingmerkers voor de groep deelnemers die opgenomen werd in de mengselmodellen is weergegeven in bijlage A.

Voor de metalen en spooelementen kan algemeen gesteld worden dat het aandeel deelnemers met meetwaarden boven de rapportagegrens hoger ligt voor de metingen in urine dan voor de metingen in bloed.

De metalen en spooelementen die bij minder dan 60% van de deelnemers boven de rapportagegrens werden vastgesteld zijn:

- In bloed ($\%>$ LIM): chroom (58%), nikkel (26%), platinum (34%), bismut (11%), vanadium (2%), wolfram (2%), cerium (0,7%) en uranium (0,7%).
- In urine ($\%>$ LIM): monomethylarseen (58%), platinum (57%), driewaardig arseen (25%), thorium (8%), vijfwaardig arseen (5%).

Tabel 8: Overzicht van de concentraties aan metalen in het bloed ($\mu\text{g/l}$) van 300 jongeren (12-17 jaar) wonende binnen 5 km rond 3M in Zwijndrecht. N= aantal deelnemers, LIM= rapportagegrens, GM= geometrisch gemiddelde, 95% CI= 95% betrouwbaarheidsinterval P05-P95: percentielen van het 5de percentiel tot en met het 95ste percentiel, P50 = mediaan.

Merker	N	Missing (N)	% \geq LIM	GM (95%CI)	P05	P10	P25	P50	P75	P90	P95
Metalen in bloed ($\mu\text{g/L}$)											
Ag, argentum	300	3	55	0,02 (0,02; 0,02)	<LIM	<LIM	<LIM	0,02	0,03	0,07	0,13
As, totaal arseen	300	3	100	0,73 (0,67; 0,79)	0,24	0,29	0,41	0,68	1,17	1,91	2,69
Ba, barium	300	3	100	2,12 (2,08; 2,17)	1,68	1,76	1,90	2,08	2,32	2,58	2,73
Bi, bismut	300	3	11		<LIM	<LIM	<LIM	<LIM	<LIM	0,01	0,02
Cd, cadmium	300	3	100	0,15 (0,15; 0,16)	0,08	0,10	0,12	0,15	0,20	0,25	0,30
Ce, cerium	300	3	0,7		<LIM	<LIM	<LIM	<LIM	<LIM	<LIM	<LIM
Co, kobalt	300	3	100	0,19 (0,19; 0,20)	0,10	0,12	0,14	0,18	0,26	0,37	0,47
Cr, chroom	300	3	58	0,25 (0,22; 0,29)	<LIM	<LIM	<LIM	0,24	0,49	0,93	1,79
Cs, cesium	300	3	100	1,80 (1,75; 1,86)	1,23	1,32	1,49	1,78	2,14	2,47	2,70
Cu, koper	300	3	100	723 (710; 736)	592	611	654	712	774	856	954
Ga, gallium	300	3	80	0,03 (0,02; 0,03)	<LIM	<LIM	0,02	0,03	0,04	0,05	0,06
Mn, mangaan	300	3	100	8,61 (8,34; 8,89)	5,57	6,05	7,15	8,59	10,28	12,05	13,80
Mo, molybdeen	300	3	100	0,70 (0,67; 0,74)	0,41	0,47	0,56	0,68	0,83	1,06	1,25
Ni, nikkel	300	3	26		<LIM	<LIM	<LIM	<LIM	0,31	0,66	1,51
Pb, lood	300	3	100	8,73 (8,28; 9,20)	4,34	5,08	6,38	8,34	11,64	15,46	18,26
Pt, platinum	300	3	34	0,01 (0,01; 0,01)	<LIM	<LIM	<LIM	<LIM	0,01	0,01	0,02
Se, selenium	300	3	100	115 (113; 117)	90,38	93,48	103	115	129	141	149
Sn, tin	300	3	100	0,20 (0,19; 0,21)	0,12	0,13	0,16	0,19	0,24	0,32	0,49
Sr, strontium	300	3	100	19,83 (18,94; 20,77)	11,01	12,18	14,99	19,03	24,35	31,99	41,92
Te, tellurium	300	3	100	0,17 (0,16; 0,18)	0,08	0,10	0,14	0,19	0,23	0,26	0,26
Tl, thallium	300	3	100	0,03 (0,03; 0,03)	0,02	0,02	0,02	0,03	0,03	0,04	0,04
U, uranium	300	3	0,7		<LIM	<LIM	<LIM	<LIM	<LIM	<LIM	<LIM
V, vanadium	300	3	2		<LIM	<LIM	<LIM	<LIM	<LIM	<LIM	<LIM
W, wolfram	300	3	2		<LIM	<LIM	<LIM	<LIM	<LIM	<LIM	<LIM
Zn, zink	300	3	100	5315 (5220; 5411)	3981	4296	4910	5330	5933	6535	6838

Tabel 9: Overzicht van de concentraties aan metalen in de urine ($\mu\text{g/l}$ zonder en met normalisatie voor soortelijk gewicht) van 300 jongeren (12-17 jaar) wonende binnen 5 km rond 3M in Zwijndrecht. N= aantal deelnemers, LIM= rapportagegrens, GM= geometrisch gemiddelde, 95% CI= 95% betrouwbaarheidsinterval P05-P95: percentielen van het 5de percentiel tot en met het 95ste percentiel, P50 = mediaan.

Merker	N	Missing (N)	% \geq LIM	GM (95%CI)	P05	P10	P25	P50	P75	P90	P95
Metalen in urine ($\mu\text{g/L}$)											
Ag, argentum	296	7	97	0,03 (0,03; 0,03)	0,01	0,01	0,02	0,03	0,05	0,07	0,09
Ba, barium	296	7	100	2,13 (1,90; 2,38)	0,30	0,53	1,27	2,28	4,45	7,07	9,63
Bi, bismut	296	7	75	0,01 (0,01; 0,01)	<LIM	<LIM	<LIM	0,01	0,01	0,03	0,04
Cd, cadmium	296	7	99	0,28 (0,25; 0,31)	0,05	0,09	0,17	0,33	0,54	0,67	0,85
Ce, cerium	296	7	90	0,00 (0,00; 0,00)	<LIM	0,00	0,00	0,00	0,01	0,01	0,02
Co, kobalt	296	7	100	0,64 (0,57; 0,72)	0,09	0,14	0,36	0,67	1,26	2,13	3,46
Cr, chroom	296	7	84	0,11 (0,10; 0,13)	<LIM	<LIM	0,06	0,12	0,24	0,44	0,58
Cs, cesium	296	7	100	4,82 (4,44; 5,22)	1,19	1,66	3,34	5,62	7,58	9,63	11,78
Cu, koper	296	7	100	9,88 (9,09; 10,73)	2,27	3,63	6,96	11,17	15,62	21,75	26,09
Hf, hafnium	296	7	70	0,00 (0,00; 0,00)	<LIM	<LIM	<LIM	0,00	0,01	0,02	0,03
Li, lithium	296	7	93	25,99 (23,54; 28,69)	<LIM	7,63	16,80	28,35	43,77	69,66	90,44
Mn, mangaan	296	7	97	0,10 (0,09; 0,11)	0,02	0,04	0,06	0,11	0,18	0,32	0,40
Mo, molybdeen	296	7	100	54,43 (49,69; 59,62)	10,74	16,55	34,53	67,34	95,22	124	145
Ni, nikkel	296	7	90	1,05 (0,91; 1,21)	<LIM	<LIM	0,65	1,36	2,50	3,98	4,86
Pb, lood	296	7	98	0,39 (0,35; 0,43)	0,07	0,14	0,25	0,46	0,72	1,04	1,24
Pt, platinum	296	7	57	0,00 (0,00; 0,00)	<LIM	<LIM	<LIM	0,00	0,01	0,05	0,08
Sb, antimoon	296	7	98	0,07 (0,06; 0,08)	0,01	0,03	0,05	0,08	0,11	0,18	0,23
Sn, tin	296	7	99	0,34 (0,29; 0,39)	0,03	0,09	0,17	0,33	0,73	1,67	2,82
Sr, strontium	296	7	100	144 (129; 160)	21,42	38,78	86,49	165	266	417	545
Te, tellurium	296	7	98	1,36 (1,28; 1,44)	0,58	0,72	1,05	1,45	1,85	2,44	2,76
Th, thorium	296	7	8		<LIM	<LIM	<LIM	<LIM	<LIM	<LIM	0,02
Ti, titanium	296	7	86	0,31 (0,29; 0,33)	<LIM	<LIM	0,21	0,31	0,43	0,55	0,65
Tl, thallium	296	7	100	0,25 (0,23; 0,26)	0,06	0,09	0,17	0,29	0,39	0,50	0,56
U, uranium	296	7	95	0,01 (0,01; 0,01)	<LIM	0,00	0,00	0,01	0,01	0,02	0,03
V, vanadium	296	7	60	0,01 (0,01; 0,02)	<LIM	<LIM	<LIM	0,01	0,03	0,06	0,08
W, wolfram	296	7	100	0,31 (0,28; 0,34)	0,07	0,10	0,18	0,32	0,52	0,87	1,18
Zn, zink	296	7	100	456 (413; 503)	81,98	121	280	530	853	1177	1313
Metalen in urine ($\mu\text{g/L}$), genormaliseerd voor soortelijk gewicht van de urine											
Ag, argentum	295	8	97	0,04 (0,04; 0,05)	0,01	0,02	0,03	0,04	0,07	0,11	0,17
Ba, barium	295	8	100	2,94 (2,69; 3,22)	0,98	1,08	1,75	2,75	4,83	8,21	11,00
Bi, bismut	295	8	75	0,01 (0,01; 0,01)	0,00	0,00	0,01	0,01	0,02	0,03	0,04

Merker	N	Missing (N)	% >= LIM	GM (95%CI)	P05	P10	P25	P50	P75	P90	P95
Cd, cadmium	295	8	99	0,39 (0,36; 0,41)	0,16	0,20	0,28	0,40	0,56	0,70	0,83
Ce, cerium	295	8	90	0,00 (0,00; 0,00)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,01	0,01	0,02
Co, kobalt	295	8	100	0,88 (0,80; 0,96)	0,26	0,31	0,48	0,84	1,53	2,65	3,92
Cr, chroom	295	8	84	0,16 (0,14; 0,17)	0,03	0,05	0,09	0,15	0,28	0,49	0,72
Cs, cesium	295	8	100	6,64 (6,35; 6,94)	3,78	4,28	5,28	6,55	7,97	10,06	12,31
Cu, koper	295	8	100	13,60 (12,91; 14,33)	7,54	8,77	10,53	13,04	16,51	23,96	29,00
Hf, hafnium	295	8	70	0,01 (0,00; 0,01)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,01	0,02	0,03
Li, lithium	295	8	93	35,73 (33,21; 38,43)	12,87	16,58	23,76	34,08	52,61	75,98	102
Mn, mangaan	295	8	97	0,14 (0,13; 0,16)	0,04	0,05	0,09	0,14	0,23	0,39	0,57
Mo, molybdeen	295	8	100	75,14 (70,83; 79,72)	29,70	39,64	58,97	75,82	101	126	193
Ni, nikkel	295	8	90	1,45 (1,29; 1,63)	0,19	0,35	0,88	1,77	2,81	4,33	5,92
Pb, lood	295	8	98	0,54 (0,50; 0,58)	0,20	0,28	0,38	0,57	0,82	1,10	1,44
Pt, platinum	295	8	57	0,01 (0,00; 0,01)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,01	0,08	0,11
Sb, antimoon	295	8	98	0,10 (0,09; 0,10)	0,04	0,06	0,07	0,09	0,13	0,19	0,26
Sn, tin	295	8	99	0,47 (0,41; 0,52)	0,12	0,15	0,23	0,41	0,87	1,89	2,87
Sr, strontium	295	8	100	197 (182; 214)	58,49	85,66	126	195	313	452	705
Te, tellurium	295	8	98	1,88 (1,75; 2,02)	0,64	0,88	1,29	1,84	2,74	4,11	6,12
Th, thorium	295	8	8	0,01 (0,01; 0,01)	0,01	0,01	0,01	0,01	0,02	0,03	0,05
Ti, titanium	295	8	86	0,42 (0,40; 0,45)	0,21	0,23	0,30	0,41	0,54	0,89	1,19
Tl, thallium	295	8	100	0,34 (0,32; 0,36)	0,16	0,22	0,26	0,34	0,43	0,55	0,68
U, uranium	295	8	95	0,01 (0,01; 0,01)	0,00	0,00	0,01	0,01	0,01	0,02	0,04
V, vanadium	295	8	60	0,02 (0,02; 0,02)	0,00	0,00	0,01	0,02	0,04	0,07	0,12
W, wolfram	295	8	100	0,42 (0,39; 0,46)	0,16	0,19	0,28	0,39	0,65	0,96	1,36
Zn, zink	295	8	100	626 (589; 665)	263	324	457	651	891	1167	1340

Tabel 10: Overzicht van de concentraties aan arseencomponenten in de urine ($\mu\text{g/l}$ zonder en met normalisatie voor soortelijk gewicht) van 300 jongeren (12-17 jaar) wonende binnen 5 km rond 3M in Zwijndrecht. N= aantal deelnemers, LIM= rapportagegrens, GM= geometrisch gemiddelde, 95% CI= 95% betrouwbaarheidsinterval P05-P95: percentielen van het 5de percentiel tot en met het 95ste percentiel, P50 = mediaan.

Merker	N	Missing (N)	% \geq LIM	GM (95% CI)	P05	P10	P25	P50	P75	P90	P95
Arseencomponenten in urine ($\mu\text{g/L}$)											
As, totaal arseen	296	7	100	9,96 (8,81; 11,26)	1,79	2,67	5,55	9,30	18,28	39,70	60,99
AsB, arsenobetaine	296	7	70	1,71 (1,38; 2,14)	<LIM	<LIM	<LIM	2,26	6,98	17,44	31,62
As(III), driewaardig arseen	296	7	25		<LIM	<LIM	<LIM	<LIM	<LIM	0,90	1,30
As(V), vijfwaardig arseen	296	7	5		<LIM	<LIM	<LIM	<LIM	<LIM	<LIM	0,50
MMA, monomethylarseen	296	7	58	0,63 (0,57; 0,69)	<LIM	<LIM	<LIM	0,67	1,13	1,60	2,02
DMA, dimethylarseen	296	7	98	3,43 (3,09; 3,80)	0,63	1,11	2,12	3,40	5,72	8,76	15,05
TRA, toxisch relevant arseen	296	7		5,04 (4,61; 5,50)	1,44	2,02	3,12	4,96	7,78	12,09	18,63
Arseencomponenten in urine ($\mu\text{g/L}$), genormaliseerd voor soortelijk gewicht van de urine											
As, totaal arseen	295	8	100	13,72 (12,35; 15,24)	4,05	4,92	7,05	12,12	23,26	46,87	79,06
AsB, arsenobetaine	295	8	69	2,35 (1,89; 2,92)	0,09	0,18	0,54	3,21	10,01	21,06	37,96
As(III), driewaardig arseen	295	8	24	0,47 (0,43; 0,52)	0,20	0,20	0,30	0,40	0,80	1,20	2,00
As(V), vijfwaardig arseen	295	8	5	0,36 (0,33; 0,39)	0,20	0,20	0,20	0,30	0,50	1,00	1,50
MMA, monomethylarseen	295	8	58	0,86 (0,79; 0,94)	0,22	0,35	0,61	0,90	1,32	1,98	2,62
DMA, dimethylarseen	295	8	98	4,71 (4,35; 5,10)	1,70	2,31	3,00	4,28	6,61	9,92	15,83
TRA, toxisch relevant arseen	295	8		6,91 (6,43; 7,43)	3,04	3,53	4,54	6,44	9,58	13,24	23,40

3.2.4 Vergelijking met gehalten bij jongeren in Vlaanderen

De vergelijking met Vlaamse data moet met enige voorzichtigheid gebeuren omwille van volgende redenen:

- Er werden geen controlestalen meegenomen. Hierdoor is er geen informatie over de vergelijkbaarheid van de meetresultaten tussen beide studies. De analyses werden in beide studies wel door hetzelfde laboratorium uitgevoerd en met dezelfde meetmethode.
- Er is 4 jaar verschil tussen de bloedafname bij de deelnemers van FLEHS IV en de deelnemers in de huidige studie.
- De doelgroep in de huidige studie beslaat een grotere leeftijdsgroep (4 geboortejaren) dan in FLEHS IV (leerlingen uit 3^{de} jaar secundair onderwijs). Hierdoor bestaat de deelnemersgroep in de huidige studie uit een groter aandeel deelnemers in de jongste leeftijdsgroep (41% jonger of gelijk aan 14,5 jaar in de huidige studie vs. 27% in FLEHS IV) en in de oudste leeftijdsgroep (24% ouder dan 15,5 jaar in de huidige studie vs. 8% in FLEHS IV) dan in de deelnemersgroep van FLEHS IV.
- De huidige studie heeft een hoger aandeel deelnemers in de onderwijsvorm ASO dan de FLEHS IV-studie, wat mogelijk de vergelijking van beide studies ook bemoeilijkt.

De herkomst van de deelnemers is wel beter vergelijkbaar tussen beide studies (15% deelnemers met een buitenlandse herkomst in de huidige studie vs. 18% van de deelnemers in FLEHS IV).

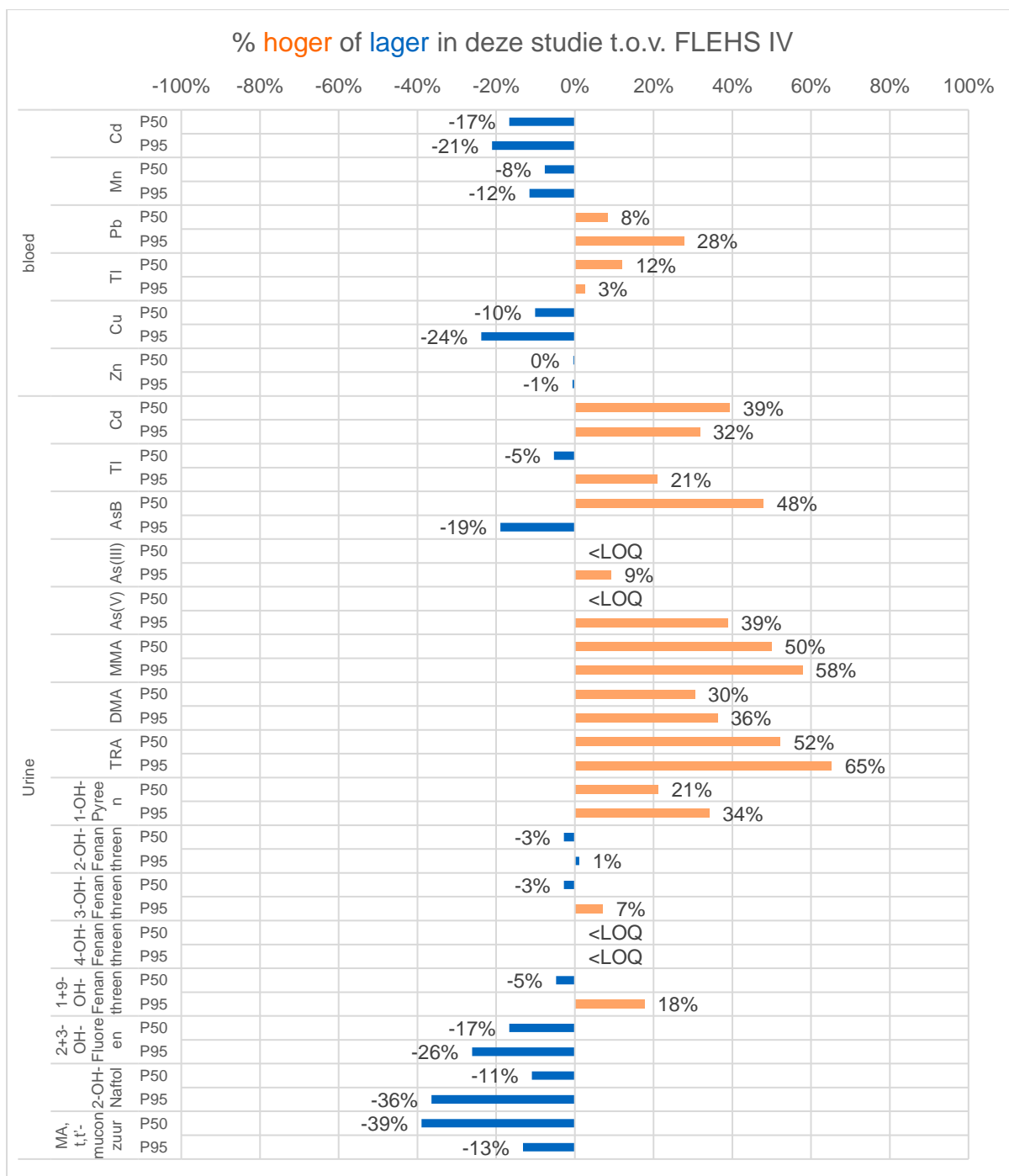
- In de huidige studie werden de stalen tijdens de zomermaanden genomen, in FLEHS IV was dit voornamelijk tijdens de herfst, winter en lente. Dit kan bijdragen aan seizoensgebonden verschillen in levensstijl, zoals het grillen van voeding op de BBQ. Dit resulteert mogelijk in seizoensgebonden verschillen in interne blootstelling aan verbrandingsgerelateerde stoffen zoals PAK's die via gegrilde voeding opgenomen kunnen worden.

Een **beschrijvende vergelijking** van de mediaan (P50) en het 95^{ste} percentiel (P95) van beide studies is mogelijk voor enkele metalen in bloed (Cd, Mn, Pb, Ti, Cu, Zn), enkele metalen in urine (Cd, Ti), arseencomponenten in urine (AsB, As(III), As(V), MMA, DMA, TRA), metabolieten van PAK's (1-OH-pyreen, 2-OH-fenantreen, 3-OH-fenantreen, 4-OH-fenantreen, 1+9-OH-fenantreen en 2+3-OH-fluoreen) en een metaboliet van benzeen (t,t'-muconzuur).

Figuur 3 geeft de verschillen weer voor de mediaan (P50) en het 95^{ste} percentiel (P95) tussen de resultaten voor de huidige studie vergeleken met de resultaten van FLEHS IV, uitgedrukt in percentage verschil. In deze studiebevolking jongeren uit de zone van 5 km rond 3M worden zowel blootstellingsmerkers waargenomen die lagere gehalten vertonen dan de resultaten in FLEHS IV, als biomerkers met hogere gehalten dan in FLEHS IV.

- **Biomerkers met hogere gehalten in deze studiebevolking t.o.v. FLEHS IV**
De biomerkers met de grootste verschillen in hogere waarden dan FLEHS IV zijn de arseencomponenten (As(V) P95 +39%, MMA: P50 +50% en P95 +58%, DMA: P50 +30% en P95 +36% en TRA: P50 +52% en P95 +62%), Cd in urine (P50 +39% en P95 +32%), Pb in bloed (P50 +8% en P95 +28%) en 1-OH-pyreen (P50 +21% en P95 +34%).
- **Biomerkers met lagere gehalten in deze studiebevolking t.o.v. FLEHS IV**
De biomerkers met de grootste verschillen in lagere waarden dan FLEHS IV zijn t,t'-muconzuur (P50 -39% en P95 -13%), 2-OH-naftol (P50 -11% en P95 -36%), 2+3-OH-fluoreen (P50 -17% en P95 -26%), Cu in bloed (P50 -10% en P95 -25%), Cd in bloed (P50 -17% en P95 -27%) en Mn in bloed (P50 -8% en P95 -12%).
- Daarnaast zijn er ook een aantal biomerkers met kleinere verschillen of verschillen in omgekeerde richting voor P50 en P95.

Er werd niet onderzocht of deze verschillen ook statistisch significant zijn.



Figuur 3: Percentage verschil van de resultaten in de huidige studie ten opzichte van de resultaten van FLEHS IV voor de mediaan (P50) en het 95ste percentiel (P95)

3.3 Vergelijking met toetsingswaarden

De toetsingswaarden die hier gebruikt worden, zijn afkomstig uit de databank van de International Human Biomonitoring Guidance Values Working Group (i-HBM). Indien in die databank meerdere toetsingswaarden voor dezelfde biomarker vermeld werden, werd de voorkeur gegeven aan Biomonitoring Equivalents die gebaseerd zijn op gezondheidskundige limietwaarden afgeleid door US EPA en aan de HBM-I en -II waarden van de Duitse HBM-Commissie.

Bijkomend werden ook de toetsingswaarden opgenomen die gebruikt werden in het referentierapport van FLEHS IV.

De meeste van de gebruikte toetsingswaarden behoren tot volgende types:

- **Biomonitoringsequivalent of BE-waarde**

Een BE-waarde is een interne concentratie van een stof of metaboliet die overeenkomt met een limietwaarde voor externe blootstelling. Bij meetwaarden onder deze waarde worden op basis van de huidige kennis geen nadelige gezondheidseffecten verwacht. De BE-waarde wordt afgeleid door stof specifieke farmacokinetische gegevens te combineren met epidemiologische gegevens of gegevens van proefdieren afkomstig van studies die de basis vormen voor de risico-inschatting. BE's zijn bedoeld om te gebruiken op populatieniveau om chemische stoffen in te delen in lage, medium of hoge prioriteit voor verder onderzoek naar gezondheidsrisico's van de huidige blootstelling.

- **HBM-I en HBM-II waarden**

Deze richtwaarden werden afgeleid door de Duitse HBM-commissie op basis van epidemiologische en toxicologische gegevens, waarbij een onderscheid wordt gemaakt tussen HBM-I en HBM-II waarden. De HBM-I-waarde geeft de concentratie van een chemische stof in menselijk biologisch materiaal weer waar beneden – naar het weten en oordeel van de Commissie – geen risico bestaat op nadelige gezondheidseffecten en er dus geen actie nodig is. De HBM-I waarde moet gezien worden als een verificatiewaarde of een controlewaarde. Bij gehalten hoger dan de HBM-I-waarde, maar onder de HBM-II-waarde, zijn nadelige gezondheidseffecten volgens de huidige kennis niet uit te sluiten. Verhoogde voorzorgsmaatregelen zijn dan wenselijke om te blootstelling in het mate van het mogelijke in te perken. De HBM-II-waarde weerspiegelt de concentratie van een chemische stof in menselijk biologisch materiaal waarboven – naar het inzicht en oordeel van de Commissie HBM – een verhoogd risico bestaat op nadelige gezondheidseffecten en bijgevolg een acute noodzaak tot vermindering van de blootstelling maatregelen en het verstrekken van biomedisch advies. De HBM-II-waarde moet dus gezien worden als een interventie- of actieniveau.

Tabel 11: Overzicht van de gebruikte toetsingswaarden

Biomerker	Type toetsingswaarde	Toetsings-niveau	Betekenis
Toxisch relevant arseen in urine	Biomonitoring Equivalent of BE-waarde	6,40 µg/l	Geldig voor de algemene bevolking vanaf een leeftijd van 6 jaar (Hays et al., 2010). Deze komt overeen met een externe blootstellingslimiet van 0,8 µg/kg-d die gebruikt wordt door de US-EPA als toxicologische referentiedosis (RfD) en door het Amerikaanse ATSDR als chronische MRL (minimal risk level). Deze gehalten zijn gebaseerd op epidemiologisch onderzoek met hyperpigmentatie en vasculaire effecten als kritische eindpunten. Onder deze waarde worden volgens de huidige kennis geen nadelige gezondheidseffecten verwacht.

Biomerker	Type toetsingswaarde	Toetsingsniveau	Betekenis
Barium in urine	Biomonitoring Equivalent of BE-waarde	192 µg/l	De berekening van de BE-waarde voor barium is gebaseerd op een benchmark dosis limietwaarde van 63 mg/kg lichaamsgewicht per dag die bij mannelijke muizen resulteerde in 5% meer risico op nierschade (Poddalgoda et al., 2017).
Cadmium in bloed	Biomonitoring Equivalent of BE-waarde	1,7 µg/l	De berekening van de BE-waarde voor cadmium in bloed is gebaseerd op humane gegevens over de invloed op de nierwerking, met een No-Observed-Effect-Level (NOEL) voor eiwitten in de urine (Hays et al., 2008). Overschrijding van de BE-waarde is een signaal voor een prioritaire opvolging van de gezondheidsrisico's.
Cadmium in urine	HBM-I-waarde	0,5 µg/l	Deze HBM-I-waarde voor cadmium in urine werd afgeleid voor kinderen en jongeren door de Duitse HBM Commissie ("Aktualisierung der Stoffmonographie Cadmium - Referenz- und Human-Biomonitoring(HBM)-Werte. Stellungnahme der Kommission 'Human-Biomonitoring' des Umweltbundesamtes," 2011), op basis van effecten op de nieren en botdensiteit. Bij overschrijding van de HBM-I waarde is er momenteel nog geen verhoogd risico, maar als de blootstelling blijft aanhouden, is er op latere leeftijd wel een risico op cadmiumgerelateerde nierstoornissen.
	HBM-HBGV _{GenPop}	0,2 µg/g crt	In het Europese humane-biomonitoring-initiatief HBM4EU werd voor cadmium in urine een gezondheidskundige toetsingswaarde afgeleid voor de leeftijdsgroep 11-20 jaar in de algemene bevolking (HBM HBGV _{GenPop}) van 0,2 µg/g creatinine. Op basis van de huidige kennis kan men stellen dat er beneden deze waarde geen reden is tot ongerustheid. Vanaf deze waarde kan er mogelijk een risico zijn voor nierschade.
	HBM-II waarde	2 µg/g crt	Door de Duitse humane-biomonitoringscommissie (Apel et al., 2017) werd een HBM-II waarde afgeleid voor kinderen en jongeren van 2 µg/g creatinine. Ook deze waarde is gebaseerd op risico op nierschade en wordt beschouwd als een actiedrempel: vanaf deze waarde is het noodzakelijk om actie te ondernemen om de blootstelling te verminderen.
Molybdeen in urine	Biomonitoring Equivalent of BE-waarde	206 µg/l	Deze BE-waarde voor molybdeen is gebaseerd op de door US EPA vastgelegde referentiedosis waarbij in een epidemiologische studie verhoogde urinezuurconcentraties werden waargenomen (Hays et al., 2016).
Lood in bloed	BMDL01-waarde	12 µg/l	Deze benchmark dose limit is de benedengrens van de waarde waarbij er 1% extra risico is op gezondheidsklachten (lagere IQ-score bij kinderen)("Scientific Opinion on Lead in Food," 2010).

Biomerker	Type toetsingswaarde	Toetsings-niveau	Betekenis
Thallium in urine	HBM-I-waarde	5 µg/l	Deze waarde is gebaseerd op een epidemiologische studie waarbij vanaf deze waarde gezondheidseffecten werden waargenomen zoals slaapstoornissen, vermoeidheid, zwakte, hoofdpijn en mentale veranderingen (Apel et al., 2017).
Zink in bloed	Biomonitoring Equivalent of BE-waarde	6303 µg/l	Gebaseerd op waarnemingen van een lagere koperstatus bij gezonde individuen die zinksupplementen kregen (Poddalgoda et al., 2019).
Zink in urine	Biomonitoring Equivalent of BE-waarde	619 µg/g crt	

Figuur 4 geeft een overzicht van het percentage deelnemers met meetwaarden gelijk of hoger dan de verschillende toetsingswaarden.

Indien een BE-waarde wordt overschreden in een studiepopulatie dan is dit een indicatie dat er prioritair aandacht moet zijn voor het beperken van de blootstelling. In deze studiepopulatie worden BE-waarden overschreden voor **toxisch relevant arseen** (TRA, 35% van de deelnemers), **molybdeen** in urine (3% van de deelnemers) en **zink** in bloed (13% van de deelnemers) en in urine (9% van de deelnemers).

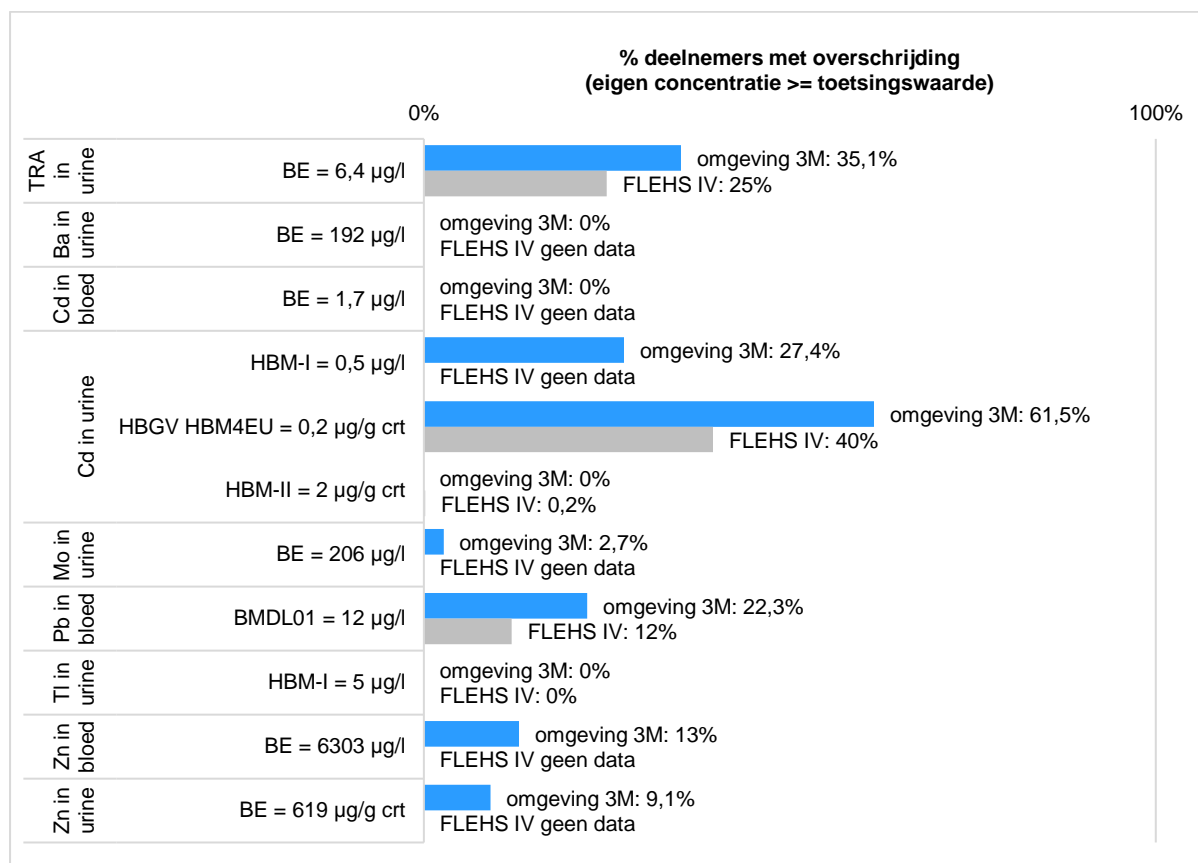
Cadmiummetingen in bloed of in urine weerspiegelen een andere tijdsperiode van blootstelling. **Cadmium in bloed** zegt iets over de blootstelling aan cadmium van de voorbije maanden. Bij geen enkele deelnemer was deze meetwaarde boven de vastgelegde BE-waarde van 6,4 µg/l. **Cadmium in urine** weerspiegelt levenslange blootstelling. Bij 61,5% van de deelnemers is de meetwaarde voor cadmium in urine gelijk of hoger dan de HBM-HBVG_{GenPop} van 0,2 µg/g creatinine die werd afgeleid binnen het Europese HBM-project HBM4EU. Bij 27% van de deelnemers was deze meetwaarde hoger dan de HBM-I-waarde van de Duitse HBM-Commissie van 0,5 µg/l urine. Zowel voor de HBM-I-waarde, als voor de HBM-HBVG_{GenPop} is de interpretatie dezelfde: bij meetwaarden gelijk of hoger dan deze waarde is er een mogelijk risico op nierschade bij blijvende blootstelling in deze mate. De HBM-I waarde moet gezien worden als een controlewaarde. Bij gehalten hoger dan de HBM-I-waarde, maar onder de HBM-II-waarde, zijn nadelige gezondheidseffecten volgens de huidige kennis niet uit te sluiten. Verhoogde voorzorgsmaatregelen zijn dan wenselijke om te blootstelling in de mate van het mogelijke in te perken. De HBM-II-waarde van 2 µg/g creatinine werd bij geen enkele deelnemer overschreden. De HBM-II-waarde is een interventie- of actieniveau. Bij overschrijding bestaat er een verhoogd risico op nadelige gezondheidseffecten en moeten er maatregelen worden genomen om de blootstelling te beperken.

Voor **lood in het bloed** wordt over het algemeen aangenomen dat er geen veilige waarde is. Bij elke blootstelling is er risico op verminderingen van het IQ bij kinderen. De toetsingswaarde waarbij er 1% extra risico is op een lagere IQ-score bij kinderen wordt bereikt of overschreden bij 22% van de deelnemers.

De HBM-I-waarde voor **thallium in urine** wordt bij geen enkele deelnemer overschreden. Ook de BE-waarde voor **barium in urine** werd bij niemand overschreden.

Voor de sporenelementen **molybdeen en zink** werden ook BE-waarden afgeleid waarboven er een risico is op schadelijke gezondheidseffecten. Voor molybdeen hebben 3% van de deelnemers een meetwaarde in urine gelijk of hoger dan de BE-waarde (206 µg/l). Voor zink in bloed en zink in urine is dit 13% en 9% van de deelnemers, respectievelijk.

Voor toxisch relevant arseen in urine, cadmium in urine en lood in bloed is het aandeel deelnemers met meetwaarden gelijk of hoger dan de toetsingswaarden groter in de studiepopulatie jongeren uit de omgeving van 3M dan bij de Vlaamse referentiegroep uit FLEHS IV.



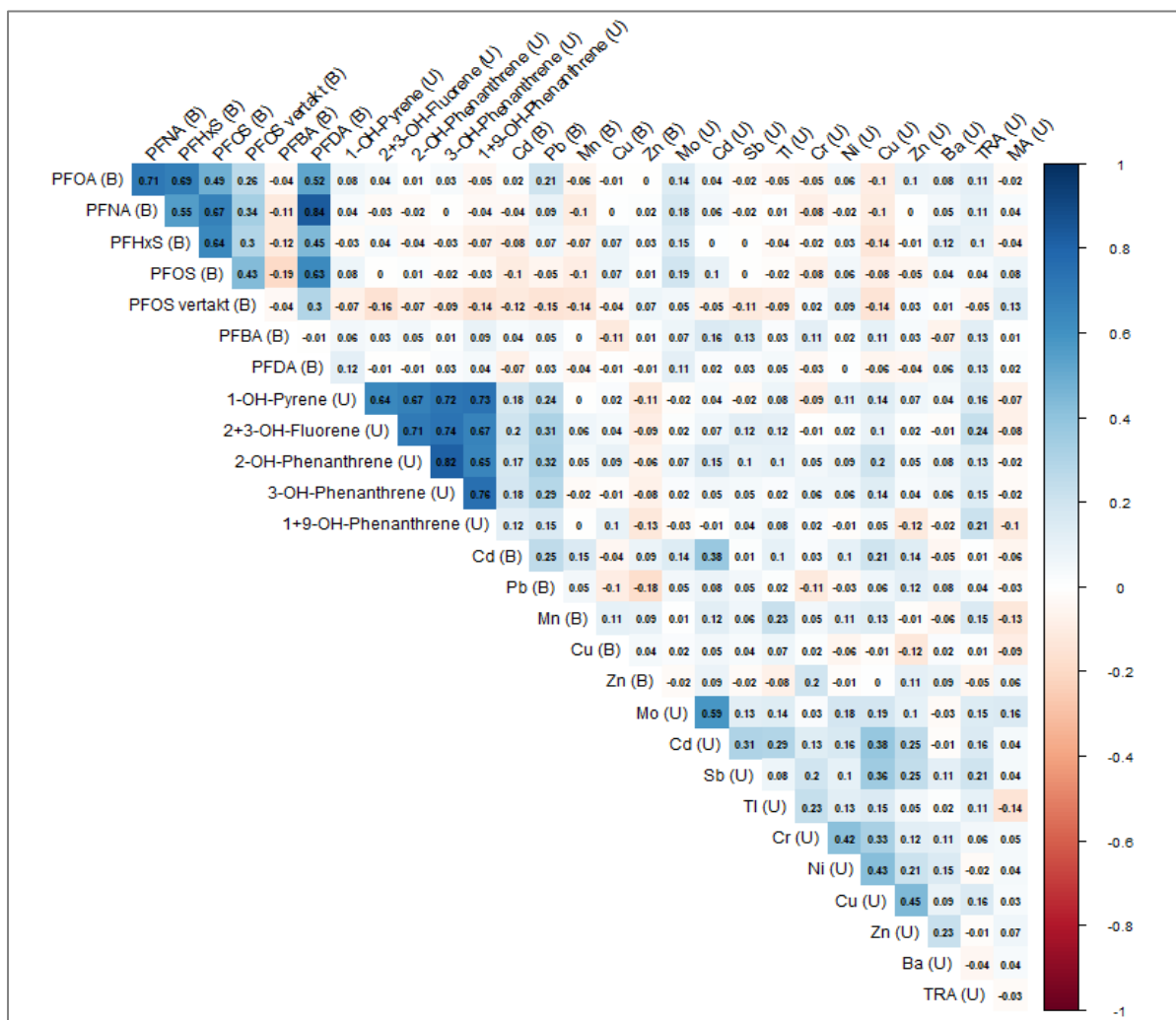
Figuur 4: Percentage deelnemers met concentraties aan metalen en spoor-elementen boven de beschikbare gezondheidkundige toetsingswaarden in bloed of in urine, voor de studiepopulatie uit de omgeving van 3M (2021-2023) en voor de Vlaamse referentiegroep uit FLEHS IV (2016-2020). Crt: creatinine, TRA: toxisch relevant arseen, Ba: barium, Cd: cadmium, Mo: molybdeen, Pb: lood, Tl: thallium, Zn: zink, BE: biomonitoringsequivalent, HBM-I en -II: gezondheidkundige toetsingswaarden van de Duitse humane-biomonitoringcommissie, BMDL01: bench mark dose limit met 1% extra risico

3.4 Beschrijvende statistiek van de effectmarkers

De beschrijvende statistiek van de effectmarkers werd uitgebreid gerapporteerd in het PFAS-rapport van de Jongerenstudie HBM – omgeving 3M. De tabellen zijn in dit rapport te vinden in bijlage A.

3.5 Correlaties

De Spearman correlaties tussen de 28 blootstellingsmerkers meegenomen in de analyse van de blootstelling-effect associaties zijn weergegeven in Figuur 8. De meeste correlaties zijn lager dan 0,6, behalve de correlaties tussen de PFAS-merkers onderling en tussen de PAK's-merkers onderling. De hoogste correlaties (>0,8) worden waargenomen tussen PFNA en PFDA, en tussen 2-OH-Fenanthreen en 3-OH-Fenanthreen. In geval van sterke correlaties tussen blootstellingen in combinatie met een (relatief) kleine steekproef, kan er onvoldoende vermogen zijn om de effecten van afzonderlijke mengselcomponenten te schatten. We kunnen aannemen dat dit probleem relatief beperkt is in deze studie aangezien de meeste correlaties lager zijn dan 0,8.



Figuur 8: Spearman correlaties tussen de 28 geselecteerde blootstellingsmerkers die meegenomen werden in de analyse van blootstelling-effect associaties (N=267). De kleurintensiteit geeft de sterkte van de correlatie weer, waarbij blauwe staat voor een positieve correlatie en rood voor een negatieve correlatie.

3.6 Blootstelling-effect associaties

In deze studie wordt onderzocht welke blootstellingsmerkers, in de context van een mengsel van blootstellingsmerkers, van belang zijn in associaties met gezondheidsbiomerkers en gezondheidseffecten.

Hiertoe wordt gebruikt gemaakt van vier verschillende statistische modellen voor mengselanalyse, de multi-pollutant modellen, zoals beschreven in paragraaf 2.4.3. Ter ondersteuning van de mengsel-analyse worden ook single-pollutant modellen gerapporteerd.

Aandachtspunten bij de interpretatie van de resultaten:

- Single-pollutant modellen bekijken het verband tussen één pollutant en een biomerker van effect. Mengselmodellen bekijken het verband tussen een pollutant en een biomerker van effect waarbij ook rekening wordt gehouden met een mogelijke invloed van andere pollutanten.
- De mengselmodellen geven aan welke stoffen in het beschouwde mengsel naar voor komen als belangrijke component binnen het mengsel in de associatie met een effectbiomerker.
- Iedere techniek bestudeert de associaties op een verschillende manier en daarom worden vooral de resultaten die in meerdere mengselmodellen naar voor komen als robuust beschouwd.
- De steekproefgrootte in deze studie is relatief klein in vergelijking met het aantal onderzochte pollutanten, waardoor het mogelijk is dat de statistische power in de mengselanalyse te beperkt is om alle belangrijke stoffen in de mengsels op te pikken. Daarom blijven de single-pollutant modellen ook een belangrijke bron van informatie.
- Resultaten die enkel door het BKMR-model worden opgepikt en niet bevestigd worden door de andere mengselmodellen of door de single-pollutant modellen dienen met de nodige voorzichtigheid te worden geïnterpreteerd: het BKMR-model is de enige gebruikte techniek die ook interacties tussen de pollutanten in rekening brengt, maar heeft ook belangrijke beperkingen. Door het grote aantal resultaten dat dit model genereert, was het niet mogelijk om binnen deze opdracht de vereiste kritische evaluatie van de modelresultaten uit te voeren (zie ook 2.5.3.5.).

Een samenvatting van de resultaten wordt voor elk groep merkers van gezondheidseffecten weergegeven in tabellen in onderstaande hoofdstukken. In de tabellen worden de relevante associaties tussen de blootstellingsmerkers en de merkers van gezondheidseffecten weergegeven met pijlen.

Leeswijzer voor de tabellen:

- De **donkerblauwe pijlen** staan voor biomerkers die als belangrijk naar voren komen in de mengsel-analyse, waarbij 1 pijl staat voor 1 van de 4 bestudeerde modellen.
- **Lichtblauwe pijlen** staan voor verbanden die in de single-pollutant modellen significant zijn.
- De **richting van de pijlen** in de tabellen weerspiegelt de richting van de verbanden.
 - o Een opwaartse pijl (↑) geeft aan dat hogere biomerker concentraties gepaard gaan met hogere concentraties van een effectmerker of het meer optreden van een effect.
 - o Een neerwaartse pijl (↓) geeft aan dat hogere biomerker concentraties gepaard gaan met lagere concentraties van de effectmerker of het minder optreden van een effect.

Bijlage B bevat de figuren met de effectgrootte en het 95% betrouwbaarheidsinterval (spMLR) of 95% credible interval (BMA, BRMS, BKMR) voor alle bestudeerde associaties tussen blootstellingsmerkers en merkers van gezondheidseffecten (1 figuur per effect merker).

Leeswijzer voor de figuren:

- Voor elke associatie tussen een blootstellingsmerker en een biomerker van effect wordt het resultaat gegeven van 5 modellen:
 - o Het single-pollutant model (splMR) is weergegeven in het paars
 - o Het Bayesian model averaging (BMA)-mengselmodel is weergegeven in het blauw
 - o Het Elastic Net (ENET)-mengselmodel is weergegeven in het groen
 - o Het Bayesian regularized horseshoe regression (BRMS)-mengselmodel is weergegeven in het geel
 - o Het Bayesian kernel Machine Regression (BKMR)-mengselmodel is weergegeven in het oranje
- In de figuren is de schatting van de associatie (= mate waarin de effectmerker stijgt of daalt bij een toename in blootstellingsmerker) telkens weergegeven met een bolletje, met het 95% betrouwbaarheidsinterval/credible interval als lijnstuk (= 95% zekerheid dat de schatting binnen de grenzen van het lijnstuk ligt).
- Betekenisvolle resultaten worden aangeduid met een *.
- Hoe verder het bolletje verwijderd is van de zwarte verticale lijn, hoe groter de schatting van de associatie. De verticale lijn betekent “geen-effect” (= geen verandering in de effectmerker bij een verandering in de blootstellingsmerker) en ligt op 0 voor de niet-getransformeerde continue uitkomsten en op 1 voor de LN-getransformeerde continue uitkomsten en de binaire uitkomsten.
 - o Aan de rechterzijde van de verticale lijn: een toename in de blootstellingsmerkers gaat samen met een toename in de effectbiomerker.
 - o Aan de linkerzijde van de verticale lijn: een toename in de blootstellingsmerker gaat samen met een afname in de effectbiomerker.

Meer informatie:

- De schatting van de associatie tussen de blootstellingsmerker en de effectmerker is telkens uitgedrukt voor een stijging in z-score van de LN-getransformeerde blootstelling van het 25^{ste} percentiel (P25) in de studiebevolking naar het 75^{ste} percentiel (P75) in de studiebevolking, ook aangeduid als de interkwartiel range (IQR) stijging in z-score van de LN-getransformeerde blootstelling.
- De schatting van de associatie is de mate van verandering in de effectbiomerker.
 - o Voor continue effect merkers die in hun originele schaal gemodelleerd werden (vb. leeftijd eerste maandstonden) weerspiegelt de effectgrootte de eenheid verandering.
 - o Voor continue effectmerkers die LN-getransformeerd werden (vb. concentratie aan hormonen, aantal immuuncellen) weerspiegelt de effectgrootte eenvoudverandering. Bijvoorbeeld een effectgrootte van 2 is een verdubbeling, een effectgrootte van 0,5 is een 2-voudige afname.
 - o Voor de binaire effectmerkers (vb. astma ja/nee) is de effectgrootte een odds ratio (OR), namelijk de ratio tussen de odds op de uitkomst wanneer de z-score van de LN-getransformeerde blootstellingsmerker gelijk is aan de P75 versus de odds op de uitkomst wanneer deze z-score gelijk is aan de P25, waarbij de odds telkens de verhouding is tussen de waarschijnlijkheid dat de uitkomst optreedt en de waarschijnlijkheid dat ze niet optreedt.
- Er kan pas gesproken worden over een verschil in effectgrootte tussen modellen of tussen blootstellingsmerkers indien de betrouwbaarheidsintervallen/credible intervallen van de schattingen niet overlappen.

3.6.1 Immuunrespons

De bestudeerde associaties tussen blootstellingsmerkers en immuunparameters bij 267 jongeren zijn gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht en het soortelijk gewicht van urine.

3.6.1.1 Associaties tussen blootstellingsmerkers en immuuncellen, immuunstoffen

Tabel 12 geeft een overzicht van de analyseresultaten voor de immuuncellen.

Tabel 12: Overzicht van associaties in mengsel en/of single pollutant modellen voor de aantallen immuuncellen

	Leukocyten	Neutrofielen	Monocyten	Eosinofielen	Basofielen	Lymfocyten	T-cellen	T-helpercellen	Cytotoxische T cellen	B cellen	NK-cellen
PFAS											
PFOA				↓							
PFNA											
PFHxS											
PFOS											
vertakt PFOS			↓	↓		↓	↓		↓		
PFBA	↓		↓			↓↓	↓	↓			
PFDA											
PAK's											
1-OH-Pyreen											
2,3-OH-Fluoreen				↑			↑			↓	
2-OH-Fenantreen	↑↑↑	↑		↑	↑↑						
3-OH-Fenantreen			↑								
1,9-OH-Fenantreen											
Metalen en metalloïden											
Cd (b)											
Pb (b)	↑			↑↑		↑↑↑	↑↑		↑↑	↓↓	
Mn (b)							↑		↑		
Cu (b)									↑		
Zn (b)	↑↑	↑↑									
Mo (u)	↓		↓								
Cd (u)	↓↓↓	↓				↓↓	↓↓	↓			
Sb (u)											
Tl (u)											
Cr (u)									↓		
Ni (u)					↑↑						
Cu (u)		↓									
Zn (u)	↓↓↓	↓			↓						
Ba (u)									↑		
TRA (u)											
Benzeen											
t, t'-muconzuur											

Donkerblauw = multi-pollutant, model; lichtblauw = single pollutant model, opwaartse pijl (↑): hogere concentratie van de blootstellingsmerker gaat gepaard met hogere concentratie of meer optreden van een effectmerker; neerwaartse pijl (↓): hogere concentratie van de blootstellingsmerker gaat gepaard met lagere concentratie of minder optreden van een effectmerker

Immuuncellen van het aangeboren afweersysteem

Voor het totaal aantal leukocyten komen **2-OH-fenantreen** en **Cd (u)** naar voor in 2 mengselmodellen (BMA, BKMR). Daarbij gaan hogere concentraties 2-OH-fenantreen samen met een hoger aantal leukocyten, en hogere concentraties Cd (u) met lagere aantallen leukocyten. In het BKMR-model voor leukocyten en neutrofielen komt ook **Zn (b)** naar voor. Hogere gehalten Zn (b) gaan gepaard met meer leukocyten en neutrofielen. Ook Zn (u) komt naar voor als belangrijk in het BKMR-model: hogere concentraties Zn (u) gaan gepaard met een lager aantal leukocyten. De single-pollutant modellen ondersteunen deze resultaten. **2-OH-fenantreen** en **Ni (u)** komen naar voor in 1 mengselmodel (BKMR) voor het aantal basofielen. Hogere gehalten van beide zijn geassocieerd met een hoger aantal basofielen. Single-pollutant modellen ondersteunen deze resultaten. Ook 1,9-OH-fenantreen komt naar voor in het BKMR-model voor het aantal basofielen. Er is echter geen duidelijke richting voor een associatie en het verband wordt single-pollutant niet bevestigd. **Pb (b)** komt naar voor in 1 mengselmodel (BKMR) voor het aantal eosinofielen en in het single-pollutant model. Hogere concentraties Pb (b) gaan gepaard met een hoger aantal eosinofielen.

Immuuncellen van de adaptieve afweer

Voor het totaal aantal lymfocyten komt **Pb (b)** in 2 mengselmodellen naar voor (BMA, BKMR). Hogere concentraties Pb (b) gaan gepaard met een hoger totaal aantal lymfocyten. Enkel in het BKMR-model komen ook **PFBA** en **Cd (u)** naar voor. Hogere concentraties PFBA en Cd (u) gaan gepaard met een lager totaal aantal lymfocyten. Deze resultaten voor Pb (b), PFBA en Cd (u) worden bevestigd in de single-pollutant modellen. In 1 mengselmodel (BKMR) voor het aantal T-cellen komen **Pb (b)**, **Cd (u)** en **2,3-OH-fluoreen** naar voor. Hogere concentraties Pb (b) en 2,3-OH-fluoreen gaan gepaard met een hoger aantal T-cellen, Cd (u) met een lager aantal. In single-pollutant modellen is de associatie met Pb (b) en Cd (u) eveneens duidelijk, maar de associatie met 2,3-OH-fluoreen niet. In 1 mengselmodel (BMA) voor het aantal cytotoxische T-cellen, ook in het single-pollutant model komt eveneens **Pb (b)** naar voor. Hogere concentraties Pb (b) gaan gepaard met een hoger aantal cytotoxische T-cellen. In het BKMR-model voor het aantal T helper-cellen komt 3-OH-fenantreen naar voor, echter zonder duidelijke richting voor een associatie en zonder bevestiging in een single-pollutant model. In het BKMR-model voor B-cellen komen **1-OH-pyreen**, **Pb (b)** en **t,t'-muconzuur** naar voor. De associatie tussen hogere gehalten Pb (b) en een lager aandeel B-cellen is ook duidelijk in het single-pollutant model.

Trombocyten (bloedplaatjes)

Vertakt PFOS en **Cd (b)** komen naar voor in 1 multi-pollutant model (BKMR), evenals in het single-pollutant model. Hogere concentraties van beide gaan samen met een lager aantal bloedplaatjes. 1-OH-pyreen, 1,9-OH-fenantreen en Cr (u) komen naar voor in het BKMR-model, maar niet in de andere multi-pollutant of het single-pollutant model. Voor de verhouding van het aantal trombocyten op lymfocyten (TLR) komt **PFBA** naar voor in 1 multi-pollutant model (BKMR), en in het single-pollutant model. Hogere concentraties gaan samen met een hogere TLR. TI (u) naar voor in het BKMR-model, zonder duidelijke richting voor een verband en zonder bevestiging in het single-pollutant model.

Tabel 13 geeft een overzicht van de resultaten voor de immuunstoffen en de merker voor oxidatieve stress.

Tabel 13: Overzicht van associaties in mengsel en/of single-pollutant modellen voor de immuunstoffen en de merker voor oxidatieve stress

	IgA	IgE	IgM	INF- γ	IL-6	IL-8	TNF- α	CRP	8-oxodG
PFAS									
PFOA		↓							
PFNA									
PFHxS									
PFOS							↓		
vertakt PFOS		↓					↓		
PFBA									
PFDA									
PAK's									
1-OH-Pyreen									
2,3-OH-Fluoreen				↑	↑↑		↑		
2-OH-Fenantreen					↑				
3-OH-Fenantreen				↑	↑				
1,9-OH-Fenantreen					↑				↓
Metalen en metalloïden									
Cd (b)									
Pb (b)									
Mn (b)			↑						
Cu (b)		↑						↑↑↑↑	
Zn (b)							↓		
Mo (u)				↑					
Cd (u)									↑
Sb (u)									↑
Tl (u)									↑
Cr (u)									↑
Ni (u)									
Cu (u)					↑↑↑↑				↑↑↑
Zn (u)					↓↓↓				↑
Ba (u)	↓								
TRA (u)									
Benzeen									
t, t'-muconzuur									↑↑

Donkerblauw = multi-pollutant, model; lichtblauw = single pollutant model; opwaartse pijl (↑): hogere concentratie van de blootstellingsmerker gaat gepaard met hogere concentratie of meer optreden van een effectmerker; neerwaartse pijl (↓): hogere concentratie van de blootstellingsmerker gaat gepaard met lagere concentratie of minder optreden van een effectmerker

Immuunstoffen

Cu (b) komt naar voor in 3 mengsel-modellen (BMA, ENET, BKMR) voor het pro-inflammatoire cytokine IL-6. **Zn (u)** komt naar voor in 2 modellen (BMA, BKMR) voor IL-6, **2,3-OH-fluoreen** in 1 model (BMA). De resultaten worden ondersteunt door de single-pollutant modellen. Hogere gehalten Cu (b) en 2-OH-fluoreen gaan daarbij samen met hogere IL-6 waarde, meer Zn (u) gaat gepaard met lagere IL-6 concentraties. **Cu (b)** komt ook naar voor in alle vier de modellen en in het single-pollutant model voor de inflammatiemerker CRP. Hogere concentraties Cu (b) gaan daarbij gepaard met hogere CRP-waarden. In het BKMR-model voor IFN- γ komt Mo (u) naar voor, deze associatie wordt niet bevestigd in het apart model.

Oxidatieve stress

In 3 mengsel-modellen (BMA, ENET, BKMR) en in het single-pollutant model voor 8-oxodG biomerker komt **Cu (u)** naar voor. Hogere concentraties Cu (u) gaan daarbij gepaard met hogere 8-oxodG concentraties. In 1 mengselmodel (BKMR) komen ook **t,t'-muconzuur** en 1,9-OH-fenantreen naar voor. Single-pollutant modellen tonen een significant verband tussen hogere concentraties t,t'-muconzuur en hogere 8-oxodG gehalten, het verband met 1,9-OH-fenantreen is niet significant.

3.6.1.2 Betekenis van de resultaten

De resultaten tonen aan dat bij jongeren uit de 5 km-zone rond 3M hogere concentraties van verschillende blootstellingsmerkers in het bestudeerde mengsel van PFAS, verbrandingsgerelateerde stoffen (PAK's, benzeen) en metalen geassocieerd zijn met vroege signalen van immuunverstoring. De klinische relevantie van deze resultaten op langere termijn dient verder onderzocht te worden. De literatuur geeft aan dat een verstoorde immuunrespons tijdens de puberteit een negatieve invloed kan hebben op de gezondheid van jongeren in het latere leven (Golub, 2000). Hogere blootstelling aan **PFBA** is in de context van het bestudeerde mengsel geassocieerd met een lager aantal immuuncellen (lymfocyten), een vroeg signaal van een **lagere immuunrespons**. Biomerkers voor blootstelling aan de **PAK's fenantreen en fluoreen** gaan in de context van het bestudeerde mengsel samen met hogere waarden voor biomerkers van **inflammatie** (aantallen leukocyten, basofielen, T-cellen, IL-6), de benzeen merker **t,t'-muconzuur** met meer **oxidatieve stress**. Hogere concentraties van de **zware metalen Cd in urine en Pb in bloed** gaan in de context van het bestudeerde mengsel eveneens samen met vroege signalen van **immuunverstoring**. Daarbij is meer urinair Cd geassocieerd met een lager aantal immuuncellen (leukocyten, lymfocyten, T-cellen) en meer bloedlood met een hoger aantal immuuncellen (eosinofielen, lymfocyten, T-cellen, cytotoxische T-cellen) en een verschuiving in de populatie lymfocyten naar een kleiner aandeel B-cellen. **De bevindingen in deze mengselanalyse rond vroege signalen van immuunverstoring in relatie tot blootstelling aan PFAS, verbrandingsgerelateerde stoffen en zware metalen sluiten aan bij eerdere bevindingen bij Vlaamse jongeren en de uitgebreide internationale literatuur**, zoals verderop besproken wordt.

Er worden consistente associaties vastgesteld van **Cu (b)** met **inflammatieparameters (IL-6, CRP) en oxidatieve stress** in de mengselanalyse. Hogere gehalten Zn in urine zijn in de mengselanalyse geassocieerd met lagere IL-6 waarden en hogere bloedzink gehalten met hogere aantallen leukocyten en neutrofielen. De verbanden in deze studie tussen Cu en Zn en immuunparameters dienen echter met de nodige voorzichtigheid geïnterpreteerd te worden, aangezien beide metalen ook van nature in het lichaam aanwezig zijn. Beide zijn spoorelementen met een essentiële functie in de werking van het immuunsysteem, hoge concentraties van beide spoorelementen kunnen echter inflammatie bevorderen (Bulka et al., 2019b). Bovendien is voeding voor de interne blootstelling aan spoorelementen wellicht de meest relevante bron voor de algemene, niet-beroepsmatige bevolking (Filippini et al., 2020b).

De analyses van elke blootstellingsmerker apart in single-pollutant modellen onderbouwen mee de bevindingen van de mengselanalyse en tonen ook bijkomende significante wijzigingen in de immuunrespons in relatie tot blootstelling aan PFAS, PAK's en metalen.

- Hogere gehalten PFAS (PFBA, PFOS en PFOA) zijn significant geassocieerd met lagere aantallen immuuncellen uit zowel de aangeboren afweer als de adaptieve afweer. Hogere gehalten PFAS (PFOA, PFDA) gaan ook samen met lagere concentraties immuunstoffen (IgE, TNF- α). Het verband tussen PFAS en immuunparameters werd reeds besproken in het [Resultatenrapport jongerenstudie-hbm-omgeving-3M](#). De resultaten sluiten aan bij uitgebreid experimenteel en internationaal epidemiologisch onderzoek waarin een onderdrukking van de vroege immuunrespons in relatie tot blootstelling aan PFAS wordt gerapporteerd (Ehrlich et al., 2023; Grandjean et al., 2012; *Jongerenstudie HBM - omgeving 3M - Resultatenrapport, in opdracht van het Departement Omgeving, 2023*; Lopez-Espinosa et al., 2021; Omoike et al., 2021).
- Hogere blootstelling aan fenantreen is significant geassocieerd met hogere aantallen immuuncellen van de aangeboren afweer, hogere blootstelling aan fluoreen met lagere aantallen immuuncellen uit de adaptieve afweer. Dit wijst op een verstoring van het immuunsysteem in relatie tot PAK's. Hierop aansluitend gaat hogere blootstelling aan fluoreen, fenantreen, pyreen ook samen met hogere waarden van inflammatoire immuunstoffen (IL-6, TNF- α , IFN- γ , CRP). De resultaten sluiten aan bij eerder onderzoek bij Vlaamse jongeren en bij de internationale literatuur, waarbij zowel experimentele als epidemiologische studies wijzen op immuunverstoring en een inflammatoire immuunrespons in relatie tot blootstelling aan PAK's (Farzan et al., 2016; Verheyen et al., 2021b; Zhang et al., 2020).
- Hogere blootstelling aan Cd in urine gaat gepaard met lagere aantallen immuuncellen van zowel de aangeboren als de adaptieve afweer en wijzigingen in de concentraties van immuunstoffen. Deze resultaten zijn in lijn met eerdere bevindingen bij Vlaamse jongeren en met uitgebreide internationaal onderzoek (Jaishankar et al., 2014; V. J. Verheyen et al., 2022; Xiong et al., 2022). De meting van Cd in bloed geeft de blootstelling van de afgelopen 2 tot 3 maanden weer, de meting in urine geeft een idee over de levenslange blootstelling. De waargenomen associaties zijn indicatief voor immuunverstoring en een inflammatoire immuunrespons (Oulhote et al., 2017b; Rosales, 2018). Meer bloedlood gaat in deze studie samen met een hoger aantal immuuncellen en een wijziging in de lymfocyten populatie, met een lager aandeel B-cellen. Deze resultaten zijn in lijn met eerdere bevindingen bij Vlaamse jongeren en met de internationale literatuur (Gidlow, 2015b; Jaishankar et al., 2014; V. J. Verheyen et al., 2022). De immuuntoxiciteit en inflammatoire eigenschappen van lood houden verband met het vermogen van lood om in cellulaire processen de plaats van andere elementen in te nemen, zoals Ca²⁺, en zo celbiologische processen te verstoren, waaronder celsignalering, enzymregulatie, celrijping, ionentransport, oxidant-antioxidantbalans en ontstekingsreacties (Boskabady et al., 2018).
- Lood en Cd zijn lichaamsvreemde metalen die fysiologische processen verstoren en, in tegenstelling tot spoorelementen Cu en Zn, geen biologische functies vervullen. Cu is consistent geassocieerd met hogere waarden van inflammatoire immuunmerkers (IL-6, IgE, CRP). Als spoorelement is het Cu-gehalte in bloed strak gereguleerd. Verhoogde Cu-gehalten kunnen ontstekingsreacties activeren, maar Cu-concentraties in bloed verhogen op hun beurt ook bij inflammatie (Olivari et al., 2008; Pereira et al., 2016). Voor het spoorelement Zn zijn verbanden in verschillende richtingen vast te stellen. Hogere gehalten Urinair Zn zijn geassocieerd met lagere IL-6 waarden, hogere bloedzink waarden met meer leukocyten en neutrofielen.

Zink heeft antioxiderende en ontstekingsremmende eigenschappen en is essentieel voor de goede werking van het immuunsysteem, er zijn echter mechanistische studies die suggereren dat een teveel aan Zn inflammatieparameters kan verhogen (Bulka et al., 2021). De meting van Cu en Zn in bloed geeft de recente blootstelling weer, de vroege veranderingen in immuun- en inflammatiemerkers in relatie tot bloedkoper en bloedzink zijn mogelijk adaptieve reacties van het immuunsysteem die niet noodzakelijkerwijs een gezondheidsrisico inhouden. Verder onderzoek en een longitudinale opvolging is nodig om een beter inzicht te krijgen.

Naast Cu (u), Zn (u) en het spooelement Cr (u) zijn de lichaamsvreemde metalen Sb (u) en Tl (u) geassocieerd met hogere urinaire 8-oxodG concentraties, een biomarker voor cellulaire oxidatieve DNA-schade en -herstel. Ook bij FLEHS-jongeren en in de internationale literatuur werd een significante toename van oxidatieve stress vastgesteld bij hogere urinaire gehalten metalen en spooelementen (Franken et al., 2017; Lu et al., 2016; V. J. Verheyen et al., 2022). Verhoogde oxidatieve stress wordt in verband gebracht met celschade, een verstoorde immuunrespons, inflammatie en de ontwikkeling van chronische aandoeningen (Paithankar et al., 2021).

De bevindingen in deze studie bij jongeren uit de 5 km-zone rond 3M wijzen op vroege signalen van immuunverstoring in relatie tot blootstelling aan een mengsel van PFAS, verbrandingsgerelateerde stoffen en metalen. Daarbij zijn **verbanden voor vroege immuunverstoring vastgesteld met PFAS (PFBA), metalen (Cd, Pd, Cu, Zn), metabolieten van PAK's (fenantreen, fluoreen) en benzeen**. Een verstoorde immuunrespons tijdens de puberteit kan een negatieve invloed hebben op de gezondheid van jongeren in het latere leven. De resultaten in deze studie sluiten aan bij eerdere bevindingen bij Vlaamse jongeren en de uitgebreide internationale literatuur.

3.6.2 Immungerelateerde aandoeningen

Tabel 14 geeft een overzicht de analysesresultaten.

Tabel 14: Overzicht van de associaties in mengsel -en single pollutant modellen voor immungerelateerde aandoeningen.

	Astma (12 m)	Astma (dokter)	Astma (ooit)	Hooikoorts (12m)	Hooikoorts (ooit)	Hooikoorts (medicatie)	Eczeem (12m)	Eczeem (ooit)	Allergie (beperkt)	Allergie (uitgebreid)	Infecties (12m)	Covid-19 (12m)	Infecties 14 dagen
PFAS													
PFOA			↓	↓	↓		↓						
PFNA			↓	↓	↓	↓	↓						
PFHxS	↓		↓	↓									
PFOS			↓	↓								↑	
vertakt PFOS						↓							
PFBA							↑						
PFDA				↓	↓	↓	↓						
PAK's													

	Astma (12 m)	Astma (dokter)	Astma (ooit)	Hooikoorts (12m)	Hooikoorts (ooit)	Hooikoorts (medicatie)	Eczeem (12m)	Eczeem (ooit)	Allergie (beperkt)	Allergie (uitgebreid)	Infecties (12m)	Covid-19 (12m)	Infecties 14 dagen
1-OH-Pyreen													
2,3-OH-Fluoreen	↑												↑
2-OH-Fenantreen													
3-OH-Fenantreen													
1,9-OH-Fenantreen													↑
Metalen en metalloïden													
Cd (b)													
Pb (b)								↑					
Mn (b)							↑						
Cu (b)								↑		↑			
Zn (b)													
Mo (u)				↓	↓	↓							
Cd (u)												↑	
Sb (u)				↓	↓	↓							
Tl (u)												↑	↓
Cr (u)													
Ni (u)						↓							
Cu (u)								↑					
Zn (u)								↑					
Ba (u)								↑	↑	↑			
TRA (u)								↑					
Benzeen													
t, t'-muconzuur		↑											

Donkerblauw = multi-pollutant, model; lichtblauw = single pollutant model; opwaartse pijl (↑): hogere concentratie van de blootstellingsmerker gaat gepaard met hogere concentratie of meer optreden van een effectmerker; neerwaartse pijl (↓): hogere concentratie van de blootstellingsmerker gaat gepaard met lagere concentratie of minder optreden van een effectmerker

3.6.2.1 Associaties tussen blootstellingsmerkers en astma, hooikoorts en eczeem

In de multi-pollutant analyse voor het voorkomen van astma ooit komt in 1 model (BKMR) **PFHxS** naar voor, single-pollutant analyse toont ook een significant verband waarbij hogere gehalten PFHxS gepaard gaan met een kleinere kans op de diagnose. Voor het voorkomen van hooikoorts in de laatste 12 maanden komt in het BAS-model **PFOA** naar voor. Analyse in een single-pollutant model onderbouwt dit resultaat. Hogere concentraties PFOA gaan daarbij gepaard met een lagere kans op hooikoorts in het voorbije jaar. Sb (u) komt naar voor in de BKMR-modellen voor het gebruik van medicatie voor hooikoorts en het voorkomen van hooikoorts ooit. Single-pollutant analyse toont bij hogere gehalten Sb (u) een significant kleinere kans op beide hooikoorts indicatoren.

Voor het voorkomen van eczeem ooit komen in 1 model (BKMR) **Pb (b)**, **Cu (b, u)**, **Ba (u)** en **Toxisch Relevant Arseen (TRA) (u)** naar voor. Single-pollutant modellen bevestigen voor Cu (u), Ba (u) en TRA (u) significante associaties, waarbij hogere gehalten gepaard gaan met

een grotere kans op het voorkomen van eczeem ooit, voor Pb (b) en Cu (b) wordt single-pollutant geen significant verband vastgesteld. **Ba (u)** komt naar voor in het BKMR-model, en is significant in single-pollutant modellen, voor allergie voor geneesmiddelen, voedingsmiddelen of insectenbeten en voor de meer uitgebreide lijst (voeding, geneesmiddelen, insectenbeten, metaal, verzorgingsproducten, of huishoud- en onderhoudsproducten).

Ook Cu (u) komt in het BKMR-model voor de uitgebreide set van allergieën naar voor, echter zonder duidelijke richting, in het single-pollutant model is de associatie niet significant.

3.6.2.2 Associaties tussen blootstellingsmerkers en infecties

In 1 model (BKMR) voor de kans op infecties in de voorbije 14 dagen komt **TI (u)** naar voor, de associatie in het single-pollutant model is randsignificant, waarbij een hoger gehalte gepaard gaat met een lagere kans op infecties in de voorbije 14 dagen. Voor infecties in de laatste 12 maanden of Covid-19 in de laatste 12 maanden, komt geen enkele blootstellingsmerkers in de mengselanalyse naar voor.

3.6.2.3 Betekenis van de resultaten

De resultaten tonen aan dat bij jongeren uit de 5 km-zone rond 3M hogere concentraties van verschillende blootstellingsmerkers in het bestudeerde mengsel van PFAS, verbrandingsgerelateerde stoffen (PAK's, benzeen) en metalen geassocieerd zijn met immuunrelateerde aandoeningen, waarbij de bevindingen aansluiten op de resultaten voor vroege signalen van immuunverstoring in paragraaf 3.7.1. Voor **PFHxS en PFOA** wordt een kleinere kans op immuunrelateerde aandoeningen (**astma, hooikoorts**) vastgesteld in de mengselanalyse, voor de **metalen Pb, Cu, Ba, Sb en toxisch relevant arseen (TRA)** een verhoogde kans op **allergie, eczeem, hooikoorts**.

De analyses van elke blootstellingsmerker apart onderbouwen mee de bevindingen van de mengselanalyse en tonen ook bijkomende significante wijzigingen in de kans op immuunrelateerde aandoeningen in relatie tot blootstelling aan PFAS, PAK's en metalen.

- Voor verschillende PFAS gaan hogere gehalten gepaard met een kleinere kans op astma, eczeem en hooikoorts. Het verband tussen PFAS en immuunrelateerde aandoeningen werd reeds besproken in het [Resultatenrapport jongerenstudie-hbm-omgeving-3M](#).
- Hogere gehalten van de PAK's metaboliet 2,3-OH-fluoreen zijn in het single-pollutant model significant geassocieerd met een hogere kans op astma in de afgelopen 12 maanden. Dit resultaat sluit aan bij de internationale literatuur (Oliveira et al., 2019; I. J. Wang et al., 2017). Hogere concentraties van de benzeen merker t,t'-muconzuur gaan gepaard met een hogere kans op een dokter diagnose astma ooit. Deze bevinding is eveneens in lijn met de internationale literatuur (Fuertes et al., 2020b; Han et al., 2021). Mogelijk spelen inflammatie en immuunverstoring, zoals eveneens geobserveerd in deze studie, een rol als onderliggende biologische mechanismen (Farzan et al., 2016; I. J. Wang et al., 2017).
- Hogere gehalten van de arseen merker TRA (u) zijn in 2 modellen significant geassocieerd met een hogere kans op de eczeem ooit. In de internationale literatuur wordt arseen blootstelling bij kinderen en jongeren ook gelinkt aan een toename in allergische aandoeningen (Ruan et al., 2022; Tsai et al., 2021). In FLEHS-4 werd bij Vlaamse jongeren geen verband vastgesteld tussen TRA en immuunrelateerde aandoeningen. Meer Sb (u) gaat in 2 modellen gepaard met een lagere kans op

hooikoorts. Dit is in lijn met de literatuur, die wijst op de immuunmodulatie en immuunonderdrukking in relatie tot blootstelling aan Sb (u) (Wu and Chen, 2017b).

Meer Ba (u) gaat gepaard met een hogere kans op allergie (voor geneesmiddelen, voedingsmiddelen of insectenbeten en voor de uitgebreide set) en eczeem ooit. Metalen zoals barium kunnen reageren met eiwitten, waardoor allergische sensibilisatie kan optreden.

Dit kan leiden tot een contact allergie bij huidcontact, maar ook tot systemische allergische reacties en eczeem bij inname via voeding of drinkwater, de belangrijkste blootstellingsroutes voor Ba (Yoshihisa and Shimizu, 2012).

Astma en hooikoorts zijn wereldwijd veel voorkomende en vaak bestudeerde chronische ontstekingsziekten (Han et al., 2021). Veel studies, net zoals deze studie, zijn cross-sectioneel van opzet. Dit betekent dat blootstelling en effect data op één moment in tijd werden verzameld en dat het bestudeerde verband een momentopname is. Immungerelateerde aandoeningen kennen echter een ontstaan en verloop doorheen de jaren. Er is dus een verschil tussen de timing van het ontstaan van de ziekte (in het verleden) en de gemeten blootstelling. Longitudinale studies waarbij de deelnemers worden opgevolgd in de tijd en data over blootstelling en effect regelmatig wordt verzameld, zijn meer geschikt om te onderzoeken of blootstelling aan chemische stoffen een rol speelt in het ontstaan van immungerelateerde ziekten. Cross-sectionele studies zijn gelimiteerd in dit opzicht. De bekomen resultaten sluiten echter goed aan bij de bevindingen voor vroege signalen van immuunverstoring in de studiepopulatie.

De resultaten tonen aan dat bij jongeren uit de 5 km-zone rond 3M **verschillende PFAS en metalen** in het bestudeerde mengsel gerelateerd zijn aan een lagere **kans op immungerelateerde aandoeningen**. De bevindingen zijn in lijn met de vroege signalen van immuunverstoring in dezelfde studiepopulatie en met de internationale literatuur. Verder longitudinaal onderzoek is aangewezen.

3.6.3 Cardiometabole gezondheid

De bestudeerde associaties tussen blootstellingsmerkers en cardiometabole parameters bij 267 jongeren zijn gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht en het soortelijk gewicht van urine.

Tabel 15 geeft een overzicht van de analyseresultaten voor de merkers van cardiometabole gezondheid.

Tabel 15: Overzicht van de associaties in mengsel en single pollutant modellen voor cardiometabole merkers.

	Bloedvet enzymatisch berekend	Cholesterol	HDL cholesterol	LDL cholesterol	Triglyceriden	Hemoglobine A1c	Percentage hemoglobine A1c bij niet diabetes	Diastolische bloeddruk	Systolische bloeddruk	Verhouding buikomtrek-lengte	Verhouding buikomtrek en heupomtrek	BMI (z-score)	Risico abdominale obesitas
PFAS													
PFOA													↓
PFNA					↑					↓		↓	

	Bloedvet enzymatisch berekend	Cholesterol	HDL cholesterol	LDL cholesterol	Triglyceriden	Hemoglobine A1c	Percentage hemoglobine A1c bij niet diabetes	Diastolische bloeddruk	Systolische bloeddruk	Verhouding buikomtrek-lengte	Verhouding buikomtrek en heupomtrek	BMI (z-score)	Risico abdominale obesitas
PFHxS	↑												↓
PFOS					↑								
vertakt PFOS													↓
PFBA													
PFDA								↓					
PAK's													
1-OH-Pyreen				↓									
2,3-OH-Fluoreen			↓										
2-OH-Fenantreen					↑↑					↑		↑	
3-OH-Fenantreen													
1,9-OH-Fenantreen													
Metalen en metalloïden													
Cd (b)	↓	↓								↓↓↓	↓↓		
Pb (b)													
Mn (b)						↑	↑						
Cu (b)	↑	↑↑↑↑	↑	↑		↑↑	↑			↑↑↑		↑	↑↑↑↑
Zn (b)		↑		↑									
Mo (u)		↓↓		↓									
Cd (u)													
Sb (u)		↓↓							↓			↓↓	
Tl (u)													
Cr (u)													
Ni (u)													
Cu (u)									↓				
Zn (u)										↓			↓
Ba (u)	↑					↑↑						↑	
TRA (u)													
Benzeen													
t, t'-muconzuur					↑								

Donkerblauw = multi-pollutant, model; lichtblauw = single pollutant model; opwaartse pijl (↑): hogere concentratie van de blootstellingsmerker gaat gepaard met hogere concentratie of meer optreden van een effectmerker; neerwaartse pijl (↓): hogere concentratie van de blootstellingsmerker gaat gepaard met lagere concentratie of minder optreden van een effectmerker

3.6.3.1 Associaties tussen blootstellingsmerkers en merkers van cardiometabole gezondheid

- **Bloedvetten:** In 3 mengselmodellen (BMA, BRMS, ENET) voor cholesterol komt Cu (b) naar voor, waarbij hogere concentraties aan **Cu (b)** samen gaan met hogere **cholesterol**-waarden. **Mo (u)** en **Sb (u)** komen in 2 modellen (BMA, BKMR) naar voor. Hogere concentraties van deze metalen zijn gelinkt aan lagere gehalten cholesterol.

In 1 mengselmodel (BKMR) voor triglyceriden komen **2-OH-Fenantreen** en **Ba (u)** naar voren. Daarbij zijn hogere concentraties geassocieerd met een hoger gehalte triglyceriden. De mengsel-analyses voor bloedvetten worden bevestigd in de single-pollutant modellen.

- In 1 mengselmodel (ENET) voor **hemoglobine A1c** komt **Cu (b)** naar voor, waarbij een hogere Cu (b) concentratie geassocieerd wordt met een hoger gehalte hemoglobine A1c. Dit wordt door het single pollutant model bevestigd.
- In het BKMR mengselmodel voor **systolische bloeddruk** komt **Cu (u)** naar voor. Dit wordt niet bevestigd door de single-pollutant analyse.
- Voor de **verhouding buikomtrek-lengte** komen **Cd (b)** en **Cu (b)** in 2 mengselmodellen (BMA, BKMR) naar voor. Een hogere concentratie aan Cu (b) en concentratie aan Cd (b) zijn geassocieerd met respectievelijk een toename en afname in de verhouding buikomtrek-lengte. De single-pollutant modellen bevestigen deze associaties. **2-OH-Fenantreen** komt in 1 mengselmodel (BKMR) naar voor. De associatie wordt niet bevestigd door het single pollutant model. In 2 mengselmodellen (ENET en BKMR) komt **Cu (b)** naar voor wat betreft het **risico abdominale obesitas**. Een hogere Cu (b) concentratie is geassocieerd met een hoger risico abdominale obesitas. Dit wordt bevestigd door de single-pollutant analyses. In de mengsel-analyse voor verhouding buikomtrek en heupomtrek komen in telkens 1 mengselmodel **Cd (b)** (ENET) en **Sb (u)** (BKMR) naar voor, waarbij een hogere concentraties geassocieerd zijn met een afname in de verhouding. Beide associaties worden bevestigd in de single pollutant modellen.

3.6.3.2 Betekenis van de resultaten

De resultaten tonen aan dat bij jongeren uit de 5 km-zone rond 3M hogere concentraties van verschillende blootstellingsmerkers in het **bestudeerde mengsel** van PFAS, verbrandingsgerelateerde stoffen (PAK's, benzeen) en metalen geassocieerd zijn met merkers en parameters van cardiometabole gezondheid. Hogere interne blootstelling aan de PAK-metaboliet **2-OH-fenantreen** is in de context van het bestudeerde mengsel geassocieerd met een hoger gehalte aan triglyceriden. Verschillende metalen gaan in de context van het bestudeerde mengsel gepaard met wijzigingen in de gehalten van bloedvetten en met antropometrische parameters. Cu (b) wordt in de mengsels consistent geassocieerd met verschillende merkers van cardiometabole gezondheid. Meer **Cu (b)** gaat gepaard met een hoger cholesterolgehalte, hemoglobine A1c, verhouding buikomtrek-lengte en risico abdominale obesitas. Hogere concentraties aan **Cd (b)** gaan gepaard met een lagere verhouding buikomtrek-lengte en buik -en heupomtrek. Een hogere **Sb (u)** concentratie is geassocieerd met een lager cholesterolgehalte en verhouding buik -en heupomtrek. Hogere **Mo (u)** concentratie wordt gelinkt aan lager cholesterol en hoger **Ba (u)** is geassocieerd met een hoger gehalte **triglyceriden**. Deze bevindingen zijn weinig consistent, verschillen tussen blootstellingsmerkers en de merkers van cardiometabole gezondheid worden geobserveerd.

De verbanden tussen de essentiële sporelementen Cu, Mo en bloedvetten dienen echter met de nodige voorzichtigheid geïnterpreteerd te worden. Cu is een sporelement met een essentiële functie het energiemetabolisme en vetmetabolisme. Bovendien is voeding voor de interne blootstelling aan sporelementen wellicht de meest relevante bron voor de algemene, niet-beroepsmatige bevolking (Filippini et al., 2020b).

De **individuele analyses** (single-pollutant) van elke blootstellingsmerker onderbouwen mee de bevindingen van de mengselanalyse en tonen ook bijkomende significante wijzigingen in de cardiometabole merkers in relatie tot blootstelling aan PFAS, PAK's en metalen.

- PFAS komen in de mengselmodellen voor de merkers van cardiometabole gezondheid niet naar voren. Enkel in de single-pollutant modellen worden een significante associaties waargenomen tussen hogere PFAS-gehalten en veranderingen in merkers van cardiometabole gezondheid. Deze resultaten liggen in lijn met de resultaten van de GEE-modellen (die rekening houden met deelnemers die uit hetzelfde gezin komen) die reeds werden besproken in het [Resultatenrapport jongerenstudie-hbm-omgeving-3M](#). Vooral de associaties tussen hogere PFAS-gehalten en een lagere BMI-score zijn consistent (bij meerdere PFAS en zowel in deze resultaten als in de GEE-modellen die eerder gerapporteerd werden), alsook tussen hogere PFAS-gehalten en hogere waarden voor triglyceriden. De associatie tussen PFAS en BMI werd ook geobserveerd bij Vlaamse jongeren in FLEHS IV (2016-2020)(V. Verheyen et al., 2022).
- De bevindingen voor interne blootstelling aan 2-OH-fenantreen en hogere gehalten triglyceriden en een hogere verhouding buikomtrek-lengte sluiten aan bij eerder onderzoek bij Vlaamse jongeren en internationale literatuur (Dobraca et al., 2020; K. Li et al., 2021; Thomson et al., 2020).
- De bevindingen voor Cd en Cu in bloed in relatie tot cardiometabole merkers zijn in lijn met eerder onderzoek bij Vlaamse jongeren en met de internationale literatuur (Dhooge et al., 2010; García-Villarino et al., 2022; Ge et al., 2020; Tinkov et al., 2017).

De bevindingen uit de mengsel-analyse wijzen in deze studiepopulatie op vroege signalen van verstoring van de bloedvetten en mogelijk ook op cardiometabole risicofactoren. Hierbij dient genoteerd te worden dat deze studie cross-sectioneel van opzet is en dat de deelnemers niet nuchter waren toen de bloedstalen werden afgenomen. De ontwikkeling van cardiometabole risicofactoren verloopt echter over langere tijd. Longitudinaal onderzoek waarbij de deelnemers worden opgevolgd in de tijd en data over blootstelling en effect regelmatig wordt verzameld, zijn meer geschikt om dit te onderzoeken.

De ontwikkeling van cardiometabole risicofactoren op jonge leeftijd draagt bij tot het cardiovasculair risico op latere leeftijd (Rundle et al., 2019).

De resultaten tonen aan dat bij jongeren uit de 5 km-zone rond 3M **metalen (Cd, Cu, Mo, Ba en Sb) en PAK's (fenantreen)** in het bestudeerde mengsel mogelijk relevant zijn in relatie tot vroege **cardiometabole parameters**. Het overgrote deel van de studiepopulatie had normale klinische waarden voor bloedvetten en BMI. Verder longitudinaal onderzoek is echter aangewezen. Een goede cardiometabole gezondheid is bij jongeren van belang voor het risico op hart- en vaatziekten later in het leven.

3.6.4 Leverfunctie

Tabel 16 geeft een overzicht van de analyseresultaten.

Tabel 16: Overzicht van associaties in mengsel -en single pollutant modellen voor de leverfunctie

	AF	GGT	AST	ALT
PFAS				
PFOA	↑			
PFNA	↑			
PFHxS	↑		↑	

	AF	GGT	AST	ALT
PFOS	↑			
vertakt PFOS				
PFBA				
PFDA	↑			
PAK's				
1-OH-Pyreen	↑			
2,3-OH-Fluoreen	↑↑		↓	
2-OH-Fenantreen	↑			
3-OH-Fenantreen	↑			
1,9-OH-Fenantreen				
Metalen en metalloïden				
Cd (b)				
Pb (b)	↑↑			
Mn (b)				
Cu (b)				
Zn (b)	↓↓		↓↓	
Mo (u)				
Cd (u)				
Sb (u)				
Tl (u)				
Cr (u)				
Ni (u)				
Cu (u)				
Zn (u)				
Ba (u)				
TRA (u)				
Benzeen				
t, t'-muconzuur			↓↓	↓

Donkerblauw = multi-pollutant, model; lichtblauw = single pollutant model; opwaartse pijl (↑): hogere concentratie van de blootstellingsmerker gaat gepaard met hogere concentratie of meer optreden van een effectmerker; neerwaartse pijl (↓): hogere concentratie van de blootstellingsmerker gaat gepaard met lagere concentratie of minder optreden van een effectmerker

3.6.4.1 Associaties tussen blootstellingsmerkers en merkers van leverfunctie

In de mengsel-analyse voor de leverenzymen AF, GGT, AST en ALT komen in de BKMR-modellen **2,3-OH-fluoreen**, **Pb (b)**, **Zn (b)** en **t,t'-muconzuur** naar voor. De resultaten worden bevestigd in de single-pollutant modellen.

3.6.4.2 Betekenis van de resultaten

De mengsel-analyse wijst op subtiele, subklinische veranderingen in leverenzymen bij jongeren in dit studiegebied in relatie tot blootstelling aan **PAK's (fluoreen)**, **benzeen**, en **metalen (Pb, Zn)**. Deze verbanden werden in Vlaanderen nog niet eerder onderzocht, ook de internationale literatuur is beperkt.

De analyses van elke blootstellingsmerker apart onderbouwen mee de bevindingen van de mengselanalyse en tonen ook bijkomende significante wijzigingen leverenzymen in relatie tot blootstelling aan PFAS, PAK's en metalen.

- PFAS komen in de mengselmodellen voor de merkers van leverfunctie niet naar voren. Enkel in de single-pollutant modellen worden een significante associaties waargenomen tussen hogere PFAS-gehalten en hogere gehalten aan AS en AST. Deze waargenomen associaties zijn in lijn met de eerder gerapporteerde GEE-modellen (die rekening houden met deelnemers uit hetzelfde gezin) die reeds werden besproken in het [Resultatenrapport jongerenstudie-hbm-omgeving-3M](#). De bevindingen sluiten ook aan bij de internationale literatuur over PFAS-blootstelling en leverenzymen (Attanasio, 2019; Gleason et al., 2015).
- Hogere gehalten van zowel pyreen-, fluoreen, als fenantreen-metabolieten zijn significant geassocieerd met hogere gehalten AF. Cross-sectioneel onderzoek bij 3194 Amerikaanse jongeren (NHANES 2003-2016, gemiddelde leeftijd 15 jaar) toonde eveneens een significant verband tussen blootstelling aan PAK's en verstoring van de leverenzymen, samen met een significante verhoging van het aantal leukocyten (Xu et al., 2021). De studie suggereert dat PAK's-geassocieerde inflammatie via verhoging van het aantal leukocyten een mogelijk onderliggend biologisch mechanisme voor leverdysfunctie is. Ook in groep jongeren uit dit studiegebied zijn zowel het aantal leukocyten als AF-leverenzymen verhoogd in relatie tot blootstelling aan PAK's. Naast onderzoek bij jongeren werd in onderzoek bij beroepsblootstelling ook aangetoond dat PAK-blootstelling geassocieerd is met verstoring van de leverenzymen (Min et al., 2015). Cross-sectioneel kan geen oorzakelijk verband tussen PAK's en een verstoorde leverfunctie aantonen. Het zou ook mogelijk kunnen zijn dat jongeren met een verstoorde werking van de leverenzymen moeilijker PAK's metaboliseren, wat een invloed kan hebben op de gemeten concentraties PAK's-metabolieten in urine. De bevindingen in epidemiologisch onderzoek worden echter ook bevestigd door experimenteel onderzoek bij proefdieren, waarbij aangetoond werd dat toediening van PAK's de leverenzymen verstoort. Hogere gehalten van de benzeen-metaboliet t,t'-muconzuur gaan in deze studiepopulatie gepaard met lagere gehalten AST en ALT. Dit sluit niet aan bij de literatuur. Epidemiologisch onderzoek naar blootstelling aan benzeen en leverwerking bij jongeren is beperkt, onderzoek in NHANES (1999-2000) toonde een verhoging van leverenzymen in relatie tot blootstelling aan benzeen in de algemene bevolking (Liu et al., 2009a). Andere onderzoeken die zich richtten op beroepsblootstelling aan benzeen-houdende producten zoals benzine tonen eveneens hogere waarden voor ALT, AST (A. J. Li et al., 2021).
- De resultaten tonen dat hogere bloedlood-waarden gepaard gaan met hogere AF-waarden. Een verband tussen hogere bloedlood concentraties met verhoogde gehalten van de leverenzymen en met verstoring van de leverfunctie werd in NHANES (2005–2018) aangetoond, na onderzoek van data van 12 682 Amerikanen, waaronder ook jongeren (C. Yang et al., 2022). Onderzoekers stellen dat inflammatie en immuunverstoring mogelijk een belangrijke rol in de nadelige effecten van lood op de leverwerking (Boskabady et al., 2018).

De laatste jaren neemt de incidentie van leverproblemen bij jongeren toe. Chemische stoffen in het milieu kunnen een rol spelen in een verstoorde leverfunctie bij jongeren (Xu et al., 2021). Een vroege diagnose en preventie van leverdysfunctie bij jongeren kan leverziekte later in het leven voorkomen (Xu et al., 2021).

Bij jongeren in dit studiegebied wordt in de mengsel-analyse **subtiële veranderingen in leverenzymen** vastgesteld in relatie tot blootstelling aan **PAK's en metalen**. Deze verbanden werden in Vlaanderen nog niet eerder onderzocht, maar sluiten aan bij de internationale literatuur. Enige voorzichtigheid bij de interpretatie van deze resultaten is aangewezen, gezien de studiepopulatie bestaat uit jongeren tussen 12 en 17 jaar en een stijging van alkalische fosfatasen kan optreden tijdens de groeispurt. De waarden voor leverenzymen liggen in deze studiepopulatie grotendeels binnen de richtwaarden. Verder onderzoek bij Vlaamse jongeren is aangewezen.

3.6.5 Nierfunctie

Tabel 17 geeft een overzicht de analyseresultaten.

Tabel 17: Overzicht van de associaties in mengsel -en single pollutant modellen voor de nierfunctie

	Cystatine-C	Alfa1-microglobuline (binair)
PFAS		
PFOA		
PFNA		
PFHxS		
PFOS		
vertakt PFOS		↓
PFBA		
PFDA		
PAK's		
1-OH-Pyreen	↑	
2,3-OH-Fluoreen	↑	
2-OH-Fenantreen	↑	
3-OH-Fenantreen	↑	
1,9-OH-Fenantreen		
Metalen en metalloïden		
Cd (b)	↑	
Pb (b)	↑↑	
Mn (b)		
Cu (b)	↓	
Zn (b)	↓	
Mo (u)		
Cd (u)		
Sb (u)		
Tl (u)		
Cr (u)		
Ni (u)	↑	
Cu (u)	↑	↑
Zn (u)		
Ba (u)		
TRA (u)		
Benzeen		
t, t'-muconzuur		

Donkerblauw = multi-pollutant, model; lichtblauw = single pollutant model; opwaartse pijl (↑): hogere concentratie van de blootstellingsmerker gaat gepaard met hogere concentratie of meer optreden van een effectmerker; neerwaartse pijl (↓): hogere concentratie van de blootstellingsmerker gaat gepaard met lagere concentratie of minder optreden van een effectmerker

3.6.5.1 Associaties tussen blootstellingsmerkers en merkers van nierfunctie

In de mengsel-analyse voor cystatine-c komt in 1 model lood naar voor, dit wordt bevestigd in de single-pollutant analyse. Hierbij gaat een hoger gehalte bloedlood samen met hogere cystatine-c waarden.

3.6.5.2 Betekenis van de resultaten

Zowel in de mengselanalyse als in de aparte modellen is meer lood in bloed geassocieerd met een hoger gehalte cystatine-c, wat indicatief is voor een subtiële verstoring van de nierfunctie in de groep jongeren uit dit studiegebied. Uitgebreid epidemiologisch onderzoek suggereert dat blootstelling aan lood in het milieu het risico op chronische nierziekte verhoogt, zelfs bij de lagere blootstellingsniveaus (Spector et al., 2011). Uit de mengsel-analyse voor alfa1-microglobuline komt geen enkele blootstellingsmerker naar voor.

De single-pollutant analyses onderbouwen mee de bevindingen van de mengselanalyse en tonen ook bijkomende significante wijzigingen leverenzymen in relatie tot blootstelling aan PFAS, PAK's en metalen.

- PFAS komen in de mengselmodellen voor de merkers van nierfunctie niet naar voren. Enkel in de single-pollutant modellen worden een significante associaties waargenomen tussen hogere gehalten aan vertakte PFOS en een kleinere kans op waarneembare gehalten aan alfa-1-microglobuline. Een gelijkaardige associatie werd waargenomen met de GEE-modellen (die ook rekening houden met deelnemers die uit hetzelfde gezin komen) voor PFOA_{lineair} en PFOA_{totaal} en werd reeds besproken in het [Resultatenrapport jongerenstudie-hbm-omgeving-3M](#).
- Hogere gehalten van zowel pyreen-, fluoreen, als fenantreen-metabolieten zijn in single-pollutant modellen significant geassocieerd met hogere gehalten cystatine-c. De literatuur geeft eveneens aan dat hogere gehalten PAK's-metabolieten in urine samengaan met verstoorde nierfunctie parameters (Hsu and Tain, 2021; Tain and Hsu, 2017).
- Hogere gehalten Pb (b) waren geassocieerd met een hoger gehalte cystatine-c, dit is in lijn met eerder onderzoek bij Vlaamse jongeren en bij Amerikaanse volwassenen (Spector et al., 2011; Staessen et al., 2001). Een omgekeerde causaliteit, met verhoogde Pb (b) gehalten als gevolg van verminderde nierfunctie, kan niet worden uitgesloten vanwege de cross-sectionele onderzoeksopzet. Longitudinale gegevens in algemene populaties hebben echter reeds aangetoond dat de looddosis een voorspeller is van nierfunctiedaling over periodes van 4 tot meer dan 6 jaar (Spector et al., 2011).

Bij jongeren in dit studiegebied wordt in de mengsel-analyse **subtiële veranderingen in nierfunctieparameters** vastgesteld in relatie tot blootstelling aan **lood**. Dit sluit aan bij de internationale literatuur. Verder onderzoek bij Vlaamse jongeren is aangewezen.

3.6.6 Schildklierfunctie

Tabel 18 geeft een overzicht van de analyseresultaten.

Tabel 18: Overzicht van de associaties in mengsel -en single pollutant modellen voor de schildklierfunctie

	Vrij triiodothyronine (fT3)	Vrij thyroxine (fT4)	Verhouding fT3 en fT4	Thyroïd stimulerend hormoon (TSH)
PFAS				
PFOA				
PFNA				
PFHxS				
PFOS				
vertakt PFOS				
PFBA				
PFDA				↓
PAK's				
1-OH-Pyreen				
2,3-OH-Fluoreen	↑		↑	
2-OH-Fenantreen				
3-OH-Fenantreen				
1,9-OH-Fenantreen				
Metalen en metalloïden				
Cd (b)	↑			
Pb (b)			↑↑	↑↑
Mn (b)			↑↑	
Cu (b)	↓		↓	
Zn (b)	↓↓↓		↓↓↓	↑↑↑
Mo (u)				
Cd (u)				
Sb (u)				↓
Tl (u)				
Cr (u)				
Ni (u)	↑		↑	
Cu (u)				
Zn (u)				
Ba (u)				
TRA (u)	↓↓			
Benzeen				
t, t'-muconzuur				

Donkerblauw = multi-pollutant, model; lichtblauw = single pollutant model; opwaartse pijl (↑): hogere concentratie van de blootstellingsmerker gaat gepaard met hogere concentratie of meer optreden van een effectmerker; neerwaartse pijl (↓): hogere concentratie van de blootstellingsmerker gaat gepaard met lagere concentratie of minder optreden van een effectmerker

3.6.6.1 Associaties tussen blootstellingsmerkers en merkers van schildklierfunctie

- In de mengselmodellen van TSH komen **Zn (b)** (BMA en BKMR) en **Pb (b)** naar voor. Een hoger TSH gehalte is geassocieerd met een hogere concentratie aan Zn (b) en Pb (b). Dit wordt ook bevestigd in de single-pollutant analyses.
- In de mengselmodellen voor fT3 komen **Zn (b)** (BMA, BRMS en BKMR) en **TRA (u)** (BMA) naar voor. Hogere Zn (b) en TRA (u) concentraties zijn geassocieerd met een lager gehalte aan fT3. Ook in single pollutant modellen zijn de associaties significant.
- In de mengselmodellen van de verhouding **fT3 en fT4** komen **Zn (b)** (BMA en BKMR) en **Mn (b)** (BKMR) naar voor. Een hogere Zn (b) concentratie is geassocieerd met een afname in de verhouding fT3 en fT4 terwijl een hogere Mn (b) concentratie geassocieerd

is met een toename in de verhouding fT3 en fT4. Beide associaties worden bevestigd in de single-pollutant modellen.

3.6.6.2 Betekenis van de resultaten

De resultaten tonen aan dat bij jongeren uit de 5 km-zone rond 3M hogere interne blootstelling aan metalen in de context van het **bestudeerde mengsel** geassocieerd is met veranderingen in merkers van de schildklierwerking. Hogere interne blootstelling aan **Pb (b)** is in de context van het bestudeerde mengsel geassocieerd met een hoger gehalte aan TSH. **TRA (u)** is geassocieerd met een lager gehalte aan fT3. **Zn (b)** is geassocieerd met een hoger TSH en lager fT3 gehalte, Zn (b) en Mn (b) met een afgenomen verhouding fT3 en fT4. De bevindingen voor deze essentiële elementen dienen echter met de nodige voorzichtigheid geïnterpreteerd te worden, gezien hun fysiologische functie in de synthese van schildklierhormonen (Betsy et al., 2013).

De **individuele analyses** (single-pollutant) van elke blootstellingsmerker onderbouwen mee de bevindingen van de mengselanalyse en tonen ook bijkomende significante wijzigingen in de merkers van schildklierwerking in relatie tot blootstelling aan PFAS, PAK's en metalen.

- PFAS komen in de mengselmodellen voor de merkers van schildklierwerking niet naar voren. Enkel in de single-pollutant modellen wordt een significante associatie waargenomen tussen hogere PFDA-gehalten en lagere gehalten aan TSH. Dit werd ook waargenomen in de GEE-modellen bij jongens (single-pollutant modellen die rekening houden met deelnemers uit hetzelfde gezin) die reeds werden besproken in het [Resultatenrapport jongerenstudie-hbm-omgeving-3M](#). Toen werden enkel significante resultaten bekomen tussen meerdere PFAS en verschillende merkers voor schildklierfunctie voor jongens en meisjes apart. In de literatuur wordt inderdaad beschreven dat associaties tussen PFAS en merkers van schildklierwerking kunnen verschillen volgens leeftijd en geslacht (Lewis et al., 2015). De groep deelnemers was echter niet groot genoeg om ook de mengselmodellen voor jongens en meisjes apart te lopen.
- PAK's komen in de context van de schildklierwerking niet naar voren in het mengsel. In de single-pollutant modellen zijn hogere gehalten aan 2+3-OH-fluoreen in urine geassocieerd met hogere gehalten aan fT3 en een hogere verhouding fT3/fT4. Onderzoek op NHANES-data van 1643 volwassenen (2011-2012) toonde eveneens hogere gehalten T3 in relatie tot hogere urinaire concentraties 2-OH-fluoreen. Andere epidemiologische studies vonden geen significant verband, of verbanden die verschilden volgens geslacht (Jain, 2016; Kim et al., 2021; Xing et al., 2023). Mogelijk spelen verschillen in blootstellingsniveau's een rol in de uiteenlopende resultaten in epidemiologisch onderzoek. Ook experimenteel onderzoek geeft evenwel aan dat blootstelling aan PAK's de concentraties van schildklierhormonen zou kunnen verstoren (Jain, 2016; Movahedinia et al., 2018).
- In de literatuur worden weinig consistente bevindingen voor **Pb** en schildklierhormonen gerapporteerd (Cai et al., 2021; Chen et al., 2013; Dundar et al., 2006). Weinig onderzoek naar het effect van **As** blootstelling op schildklierhormonen is beschikbaar. De bevindingen in deze studies lijken aan te leunen bij het vooralsnog beperkte bewijslast (Naghizadeh et al., 2022).

De bevindingen uit de mengsel-analyse wijzen in deze studiepopulatie op vroege signalen van verstoring van schildklierwerking. Verstoringen van hormonen betrokken bij de schildklierwerking kunnen voor dysfunctie van de schildklier leiden en mogelijks resulteren in hypothyroïdie of hyperthyroïdie.

De meerderheid van de jongeren in deze studiepopulatie heeft waarden voor de merkers van schildklierwerking die binnen de klinische richtwaarden vallen.

Hierbij dient genoteerd te worden dat deze studie cross-sectioneel van opzet is. Het ontstaan van klinische gezondheidseffecten als resultaat van een dysfunctie verloopt echter over langere tijd. Longitudinaal onderzoek waarbij de deelnemers worden opgevolgd in de tijd en data over blootstelling en effect regelmatig wordt verzameld, zijn meer geschikt om dit te onderzoeken.

De resultaten wijzen er op dat bij jongeren uit de 5 km-zone rond 3M in het bestudeerde mengsel **lood en arseen** mogelijk relevant zijn voor verstoring van de **schildklierwerking**. De schildklier speelt een belangrijke rol in verschillende lichaamsprocessen. Verstoring van de schildklierhormonen kan schildklierziekte en andere gezondheidsproblemen veroorzaken.

3.6.7 ADHD

Tabel 19 geeft een overzicht de analyseresultaten.

Tabel 19: Overzicht van de associaties in de mengsel -en single pollutant modellen voor ADHD.

Geneesmiddel voor chronische aandoening: ADHD	
PFAS	
PFOA	
PFNA	
PFHxS	
PFOS	
vertakt PFOS	
PFBA	
PFDA	
PAK's	
1-OH-Pyreen	
2,3-OH-Fluoreen	
2-OH-Fenantreen	
3-OH-Fenantreen	
1,9-OH-Fenantreen	
Metalen en metalloïden	
Cd (b)	
Pb (b)	↑↑↑
Mn (b)	
Cu (b)	
Zn (b)	
Mo (u)	
Cd (u)	

Geneesmiddel voor chronische aandoening: ADHD	
Sb (u)	
Tl (u)	↑↑↑
Cr (u)	
Ni (u)	
Cu (u)	↓↓
Zn (u)	
Ba (u)	
TRA (u)	
Benzeen	
t, t'-muconzuur	↑

Donkerblauw = multi-pollutant, model; lichtblauw = single pollutant model; opwaartse pijl (↑): hogere concentratie van de blootstellingsmerker gaat gepaard met hogere concentratie of meer optreden van een effectmerker; neerwaartse pijl (↓): hogere concentratie van de blootstellingsmerker gaat gepaard met lagere concentratie of minder optreden van een effectmerker

3.6.7.1 Associaties tussen blootstellingsmerkers en zelfgerapporteerde ADHD

In 2 mengselmodellen (BMA en BKMR) komen **Pb (b)** en **TI (u)** naar voor en in 1 mengselmodel (BKMR) komt **Cu (u)** naar voor. Hogere concentraties aan Pb (b) en TI (u) gaan gepaard met een hogere kans op het gebruik van **geneesmiddelen voor ADHD**. Een hogere Cu (u) concentratie gaat gepaard met een lagere kans op het gebruik van medicatie voor ADHD. Deze bevindingen worden ook in de single-pollutant analyses vastgesteld.

3.6.7.2 Betekenis van de resultaten

De resultaten tonen aan dat bij jongeren uit de 5 km-zone rond 3M hogere concentraties van verschillende blootstellingsmerkers in het bestudeerde mengsel van PFAS, verbrandingsgerelateerde stoffen (PAK's, benzeen) en metalen geassocieerd zijn met geneesmiddel gebruik voor ADHD. **Lood in bloed** en **thallium in urine** zijn geassocieerd met een hogere kans op het gebruik van **geneesmiddelen voor ADHD**. **Koper in urine** is geassocieerd met een lagere kans op het gebruik van **geneesmiddelen voor ADHD**.

De individuele analyses van elke blootstellingsmerker onderbouwen mee de bevindingen van de mengselanalyse en tonen ook bijkomende significante wijzigingen in de merker voor ADHD in relatie tot blootstelling aan PFAS, PAK's en metalen.

- PFAS komen in de context van het nemen van ADHD geneesmiddelen niet naar voren in het bestudeerde mengsel . Ook in de single-pollutant modellen worden voor PFAS geen significante associaties waargenomen met het nemen van ADHD-medicatie. Dit is in lijn met de resultaten van de GEE-modellen (die rekening houden met deelnemers die uit hetzelfde gezin komen) die reeds besproken werden in het [Resultatenrapport jongerenstudie-hbm-omgeving-3M](#).
- PAK's metabolieten worden niet geassocieerd met de kans op het nemen van medicatie voor ADHD.
- De bevindingen voor Pb (b) en geneesmiddelen gebruik voor ADHD zijn in lijn met internationale literatuur (Bernardina Dalla et al., 2022; Donzelli et al., 2019; Moore et al., 2022; Remy et al., 2019b). Verschillende vooraanstaande instellingen (e.g. Centers for Disease Control and Prevention, de Mayo Clinic en National Institutes of Health) beschouwen metalen zoals lood als een risicofactor voor ADHD ("Heavy Metals in Baby Food and ADHD | Wisner Baum," n.d.).Thallium blootstelling in relatie tot ADHD is weinig

onderzocht in onderzoek. Eén studie onderzocht prenatale thallium blootstelling en stelde vast dat hogere concentraties in het 3^e trimester significant geassocieerd waren met een hoger risico op ADHD bij 3-jarigen (Tong et al., 2020). In de literatuur worden inconsistente verbanden tussen koper blootstelling en ADHD gerapporteerd.

Een aantal studies suggereren een mogelijke associatie tussen ADHD en een lagere koper concentraties, maar de meeste studies rapporteren dat koper en ADHD niet geassocieerd zijn. Mogelijks speelt de verhouding tussen koper en zink een belangrijkere rol dan koper alleen (Elbaz et al., 2017; Robberecht et al., 2020; Skalny et al., 2020).

De bevindingen uit de mengselmodellen wijzen op een mogelijk verband tussen een aantal zware metalen en ADHD. ADHD is voornamelijk het gevolg van specifieke genen, doch is de oorzaak niet helemaal duidelijk en of ADHD pre of post-nataal ontstaat. De rol van blootstelling aan chemische stoffen en de mogelijke invloed op ADHD is nog onzeker. Deze studie is cross-sectioneel van opzet. Dit betekent dat blootstelling en effect op één moment in tijd worden gemeten en dat het bestudeerde verband een momentopname is. ADHD ontstaat vroeg in het leven. Er is dus een verschil tussen de timing van het ontstaan van de ziekte (in het verleden) en de gemeten blootstelling. Longitudinale studies waarbij de deelnemers worden opgevolgd in de tijd en data over blootstelling en effect regelmatig wordt verzameld, zijn meer geschikt om te onderzoeken of blootstelling aan chemische stoffen een rol speelt in het ontstaan van immuungerelateerde ziekten. Cross-sectionele studies zijn gelimiteerd in dit opzicht.

De resultaten wijzen erop dat bij jongeren uit de 5 km-zone rond 3M in het bestudeerde mengsel **lood en thallium** mogelijk relevant zijn voor de kans op het nemen van geneesmiddelen voor **ADHD**. Internationaal onderzoek suggereert dat lood geassocieerd is met een hoger risico op ADHD. Verder longitudinaal onderzoek is aangewezen.

3.6.8 Geslachtshormonen

Tabel 20 geeft een overzicht de resultaten voor de geslachtshormonen.

Opmerking: omdat de geslachtshormonen enkel bij jongens werden gemeten, is slechts de helft van de onderzoeksgroep beschikbaar voor deze analyses, waardoor de kans om effecten vast te stellen kleiner wordt.

Tabel 20: Overzicht van de associaties in de mengsel -en single pollutant modellen voor geslachtshormonen.

	Oestradiol	Follikelstimulerend hormoon (FSH)	Inhibine b (INHIBB)	Luteïniserend hormoon (LH)	Progesteron	Sekshormoon bindend globuline (SHGB)	Testosteron	Vrij testosteron	Biobeschikbaar testosteron
PFAS									
PFOA				↓↓				↓	↓↓
PFNA				↓					
PFHxS				↓↓			↓	↓	↓
PFOS	↓			↓				↓	↓
vertakt PFOS				↓↓					
PFBA					↑↑				

	Oestradiol	Follikelstimulerend hormoon (FSH)	Inhibine b (INHIBB)	Luteïniserend hormoon (LH)	Progesteron	Sekshormoon bindend globuline (SHGB)	Testosteron	Vrij testosteron	Biobeschikbaar testosteron
PFDA				↓		↑			
PAK's									
1-OH-Pyreen	↓								
2,3-OH-Fluoreen			↑						
2-OH-Fenantreen	↓								
3-OH-Fenantreen	↓								
1,9-OH-Fenantreen	↓								
Metalen en metalloïden									
Cd (b)	↓								
Pb (b)									
Mn (b)									
Cu (b)			↑		↓↓		↓↓↓	↓↓↓	↓↓↓
Zn (b)		↑↑	↓	↑↑↑		↓		↑	↑
Mo (u)			↓↓					↓	
Cd (u)	↓	↑		↓					
Sb (u)									
Tl (u)									
Cr (u)		↑↑					↑↑		
Ni (u)	↓				↓↓↓				
Cu (u)		↑							
Zn (u)					↑	↓			
Ba (u)		↓							
TRA (u)				↓			↓↓↓	↓↓	↓↓
Benzeen									
t, t'-muconzuur									

Donkerblauw = multi-pollutant, model; lichtblauw = single pollutant model; opwaartse pijl (↑): hogere concentratie van de blootstellingsmerker gaat gepaard met hogere concentratie of meer optreden van een effectmerker; neerwaartse pijl (↓): hogere concentratie van de blootstellingsmerker gaat gepaard met lagere concentratie of minder optreden van een effectmerker

3.6.8.1 Associaties tussen blootstellingsmarkers en geslachtshormonen bij jongens

- In de mengselmodellen voor **luteïniserend hormoon (LH)** komen **PFOA** (1 mengselmodel: BKMR), **PFHxS** (1 mengselmodel: BKMR), **vertakt PFOS** (1 mengselmodel: BKMR), **zink in bloed** (2 mengselmodellen: BMA en BKMR) en **cadmium in urine** (1 mengselmodel: BKMR) naar voren. Zowel voor PFOA, PFHxS, vertakt PFOS en cadmium is een toename in de gehalten van de blootstellingsmerker geassocieerd met een afname van LH, enkel voor zink is een toename geassocieerd met een toename in LH. Met uitzondering van cadmium, worden deze bevindingen ook ondersteund door de resultaten van de single-pollutant modellen. Bijkomend is ook in de single-pollutant modellen van PFNA, PFDA, PFOS en toxisch relevant arseen een toename in de blootstellingsmerker geassocieerd met een afname in LH.
- Voor **follikelstimulerend hormoon (FSH)** komen in de mengselmodellen **PFHxS**, **zink in bloed**, **cadmium in urine**, **chromium in urine** en **barium in urine** naar voren, telkens in 1 mengselmodel (BKMR). Hogere gehalten aan zink, cadmium en chromium zijn geassocieerd met hogere gehalten aan FSH, hogere gehalten aan barium met

lagere gehalten aan FSH. Voor zink en chroom worden deze waarnemingen ook ondersteund door de single-pollutant modellen. Ook voor koper in urine is in het single-pollutant model een hogere inwendige blootstelling geassocieerd met hogere FSH-gehalten.

- In de mengselmodellen voor **inhibine B** komen **2+3-OH-fluoreen**, **koper in bloed** en **molybdeen in urine** naar voren, telkens in 1 mengselmodel (BKMR). Een toename aan 2+3-OH-fluoreen en koper zijn hierbij geassocieerd met een toename in inhibine B, een toename in molybdeen is geassocieerd met een afname aan inhibine B. Enkel de waarneming voor molybdeen wordt ook geobserveerd in het single-pollutant model. Bijkomend wordt ook voor zink in bloed in het single-pollutant model een associatie waargenomen tussen hogere gehalten aan zink in lagere gehalten aan inhibine B.
- Voor **sex hormone binding globulin (SHBG)** komen er in de mengselmodellen geen blootstellingsmerkers naar voren. In de single-pollutant modellen zijn hogere gehalten aan zink in bloed en in urine geassocieerd met lagere gehalten aan SHBG en hogere gehalten aan PFDA zijn geassocieerd met hogere gehalten aan SHBG.
- Voor **progesteron** komen in de mengselmodellen **PFBA** (1 mengselmodel: BKMR), **koper in bloed** (1 mengselmodel: BKMR), **nikkel in urine** (2 mengselmodellen: BMA en BKMR) en **zink in urine** (1 mengselmodel: BKMR) naar voren. Hierbij is een toename in PFBA en zink geassocieerd met een toename in progesteron en een toename in koper en nikkel geassocieerd met een afname in progesteron. Deze waarnemingen worden ook bevestigd in de single-pollutant modellen, behalve voor zink.
- In de mengselmodellen voor **testosteron** komen **koper in bloed** (in 4 mengselmodellen: BMA, ENET, BRMS, BKMR), **chroom in urine** (1 mengselmodel: BMA) en **toxisch relevant arseen (TRA)** in urine (2 mengselmodellen: BMA en BKMR) naar voren. Voor TRA en koper in bloed is een toename in de blootstellingsmerker geassocieerd met een afname in testosterongehalten, voor chroom in urine is een toename geassocieerd met een toename in testosterongehalten. Deze waarnemingen worden ook ondersteund door de resultaten in de single-pollutant modellen. Bijkomend wordt in de single-pollutant modellen ook een associatie waargenomen tussen een toename in PFOA en een afname in testosteron.
- Voor **vrij testosteron** worden in de mengselmodellen associaties opgepikt met **koper in bloed** (4 mengselmodellen: BMA, ENET, BRMS, BKMR), **zink in bloed** (1 mengselmodel: BKMR), **molybdeen in urine** (1 mengselmodel: BKMR) en **toxisch relevant arseen** in urine (1 mengselmodel: BMA), waarbij een toename in de blootstellingsmerker telkens geassocieerd is met een afname in vrij testosteron, behalve voor zink dat geassocieerd is met een toename aan vrij testosteron. Voor koper en TRA worden deze waarnemingen ook bevestigd in de single-pollutant modellen, voor zink en molybdeen is de associatie in de single-pollutantmodellen niet significant. Ook voor PFOA, PFHxS en PFOS is een toename in de gehalten in serum in de single-pollutant modellen geassocieerd met een afname in vrij testosteron, maar deze komen niet naar voren in de mengselmodellen.
- In de mengselmodellen voor **biobeschikbaar testosteron** komen de associaties met **koper in bloed** (in 4 mengselmodellen: BMA, ENET, BRMS, BKMR), **zink in bloed** (1 mengselmodel: BKMR), **toxisch relevant arseen** (1 mengselmodel: BMA) en **PFOA** (1 mengselmodel: BMA) naar voren. Een toename aan koper in bloed, toxisch relevant

arseen in urine en PFOA in serum is geassocieerd met een afname in beschikbaar testosteron. Een toename van zink in bloed is geassocieerd met een toename aan biobeschikbaar testosteron.

De resultaten in de mengselmodellen worden bevestigd in de single-pollutant modellen voor koper in bloed, toxisch relevant arseen in urine en PFOA in serum. Gelijkaardige associaties worden ook waargenomen in de single-pollutant modellen voor PFOS en PFHxS. Het resultaat voor zink in het mengselmodel wordt niet opgepikt in het single-pollutantmodel voor zink.

- Voor **oestradiol** komen er in de mengselmodellen geen blootstellingsmerkers naar voren. In de single-pollutant modellen zijn hogere gehalten aan PFOS, 1-OH-pyreen, 2-OH-fenantreen, 3-OH-fenantreen, 1+9-OH-fenantreen, cadmium in bloed en in urine en nikkel in urine geassocieerd met lagere gehalten aan oestradiol.

3.6.8.2 Betekenis van de resultaten

De resultaten tonen aan dat bij jongeren uit de 5 km-zone rond 3M hogere concentraties van verschillende blootstellingsmerkers in het bestudeerde mengsel van PFAS, verbrandingsgerelateerde stoffen en metalen geassocieerd zijn met veranderingen in de geslachtshormonen. De hier gerapporteerde waarnemingen zijn grotendeels consistent met deze vermeld in het rapport “Jongerenstudie HBM omgeving 3M”. Ook in multipollutantmodellen komt het hormoonverstorend effect van blootstelling aan PFAS tot uiting. Daarnaast is het duidelijk dat ook andere in de huidige studie betrokken pollutanten geassocieerd zijn met veranderingen in de geslachtshormoonconcentraties, maar niet altijd in dezelfde richting.

PFAS

Het verband tussen PFAS en puberteitsontwikkeling werd reeds uitgebreid besproken in het [Resultatenrapport jongerenstudie-hbm-omgeving-3M](#). Opvallend hierbij was dat in de groep jongeren in de 5 km-zone rond 3M hogere PFAS in serum geassocieerd waren met zowel lagere gehalten aan testosteron en vrij testosteron, alsook LH. Dit doet denken dat de LH-daling ten gevolge van blootstelling aan (sommige) PFAS primair is en niet reactioneel ten gevolge van een feedback inhibitie door testosteron. Ook in de mengselmodellen vallen de associaties tussen meerdere PFAS (PFOA, PFHxS, vertakt PFOS) en lagere LH-gehalten op, alsook de associatie tussen PFOA en lagere gehalten testosteron. PFAS binden op receptoren, waaronder de peroxisome proliferator activated receptors en ook op oestrogeen receptoren en androgeen receptoren. Via deze receptoren beïnvloeden sommige PFAS de productie en secretie van kisspeptine en Gonadotropin releasing hormones in de hypothalamus en andere zones aan de basis van de hersenen, die de hypofyse, aan de basis van de hersenen, aanzetten tot de productie van LH en FSH die de zaadballen en de ovaria aansturen. Ook door remming van de expressie van monoamine oxidase (MAO), dat dopamine afbreekt, kunnen PFAS inwerken op de regeling van de hormoonproductie in de hersenen (Grønnestad et al., 2021).

PAK's

De PAK's-merkers kwamen niet naar voren in de mengselmodellen voor de geslachtshormonen, met uitzondering van 2+3-OH-fluoreen bij inhibine B. In de single-pollutant modellen vertoonden de PAK's-merkers vooral significante associaties met oestradiol.

Dat PAKS een invloed hebben op sekshormoonconcentraties blijkt uit de literatuur, maar de verbanden zijn complex en zijn niet altijd consistent. Deze verbanden kunnen vermoedelijk variëren in functie van de individuele metaboliëten, genetische en omgevingsfactoren.

In een studie op 2460 volwassen mannen en 2194 volwassen vrouwen, waren hogere gehalten 2—OH-naftaleen en 3-hydroxyfluoreen geassocieerd met hogere serum testosteron concentraties bij terwijl meer 1-OH-fenantreen geassocieerd was met hogere oestradiol concentraties bij vrouwen (Yuan et al., 2022). Wang et al. (2017) vonden bij 1102 volwassen mannen een verband tussen hogere 3-OH-fluoreen en 2-OH-fluoreen gehalten en hogere serum testosteron concentraties. Consistent met onze waarnemingen inzake oestradiol, maar in contrast met de bevindingen van Yuan et al. (2022), vonden Tao et al. (2021) een negatieve associatie tussen 2-OH-naftaleen en oestradiol serum concentratie bij jongens. Ook vonden zij bij de jongens een negatieve associatie tussen 2-OH-naftaleen en testosteron serum concentraties. Uit een studie op mannelijke Coke oven arbeiders blijkt dat intense blootstelling aan PAKS gepaard gaat met een daling van de testosteron serum concentratie (Feng et al., 2023). Yang et al. (2017) vonden een negatieve associatie van 2-OH-naftaleen en serum vrij testosteron en een negatieve associatie tussen verschillende PAK metaboliëten en oestradiol bij 371 mannen in een fertiliteitskliniek.

Metalen

Zoals te verwachten was, bleken vele van de bestudeerde metalen geassocieerd aan veranderingen in hormoonconcentraties. Inderdaad, metalen zijn dikwijls biologisch actief. In de eerste plaats omdat ze als sporelementen betrokken zijn bij de structuur en activiteit van enzymen en andere eiwitten (Perry et al., 2020), vervolgens omdat ze, ook als ze geen fysiologische rol hebben, dikwijls verstoring kunnen interageren met enzymen en andere biologische macromoleculen (Tchounwou et al., 2012). Redox-actieve transitometalen zoals koper en ijzer kunnen bijdragen tot de productie van vrije radicalen (Chevion, 1988). Ook zijn er gegevens die erop wijzen dat metalen ook epigenetische effecten kunnen hebben (die mogelijk overgedragen worden op volgende generaties) (Fragou et al., 2011) en recente gegevens wijzen op epitranscriptomische (wijzigingen van RNA-moleculen) toxische en carcinogene effecten (Yang and Wang, 2022).

Verschillende metalen die opgenomen waren in de mengselanalyses vertoonden een associatie met één of meerdere geslachtshormonen. In het bijzonder bleken hogere concentraties van koper in bloed en toxisch relevant arseen geassocieerd aan lagere gehalten testosteron, waren hogere gehalten aan koper in bloed geassocieerd met lagere gehalten aan progesteron en hogere gehalten aan inhibine B en waren hogere gehalten aan zink in bloed geassocieerd met lagere gehalten LH en FHS die geproduceerd worden in de hypofyse en met hogere gehalten aan testosteron. Onze waarnemingen zijn grotendeels consistent met de internationale wetenschappelijke literatuur. Zo bijvoorbeeld vonden Xiao et al. (2022) bij kinderen en adolescenten van 6 tot 19 jaar een associatie tussen hogere serumconcentraties van koper en lagere concentraties van testosteron en oestradiol en een positieve associatie tussen zink in serum en testosteron bij mannelijke adolescenten. Ook vonden zij, zoals wij in het single-pollutant model, een negatieve associatie tussen de serumconcentratie van zink en SHBG. Ook werd een positieve associatie gevonden tussen zink in haarweefsel en serum testosteron, en een negatieve associatie tussen koper en de koper/zink ratio in haarweefsel en serum testosteron (Chang et al., 2011). Interdonato et al. (2015) vonden een negatieve associatie tussen urinair cadmium en serum testosteron en LH bij Italiaanse adolescenten.

De resultaten in deze studie bij jongeren uit de 5 km-zone rond 3M wijzen op signalen van verstoring van de geslachtshormonen bij jongens in relatie tot blootstelling aan een mengsel van PFAS, verbrandingsgerelateerde stoffen en metalen. De resultaten uit de mengselmodellen ondersteunen de eerdere bevindingen die wijzen naar een **centrale verstoring van de geslachtshormonen door PFAS** via LH in de hersenen. Essentiële elementen voor het lichaam, zoals **koper en zink**, vertonen ook duidelijke signalen van betrokkenheid bij de hormonenbalans, waarbij zink vooral associaties vertoont met FSH in de hersenen en koper met verschillende vormen van testosteron en met progesteron. Dit onderstreept het **belang van een evenwichtig en gezond voedingspatroon**. In het bestudeerde mengsel komen **ook nog andere metalen** naar voren die associaties vertonen met de geslachtshormonen, zoals **toxisch relevant arseen, cadmium, chroom, nikkel, barium en molybdeen**. De merkers van verbrandingsproducten (PAK's) komen vooral naar voren in de single-pollutant modellen. De resultaten in deze studie sluiten ook aan bij bevindingen in de wetenschappelijke literatuur.

3.6.9 Puberteitsontwikkeling en groei

Tabel 21 geeft een overzicht van de analyseresultaten voor de puberteitsontwikkeling en groei.

Opmerking: Sommige puberteitskenmerken worden bij meisjes en jongens apart bekeken, waardoor voor die kenmerken slechts de helft van de onderzoeksgroep beschikbaar voor de analyses. Hierdoor wordt de kans om effecten vast te stellen kleiner.

Tabel 21: Overzicht van de associaties in mengsel -en single pollutant modellen voor de puberteitsontwikkeling

	Pubertal development scale in relatie met leeftijd – 2 categorieën – voor jongens	Pubertal development scale – 2 categorieën (level 4 of 5 al dan niet bereikt) – voor jongens	Gezichtsbehaaring jongens	Pubertal development scale in relatie met leeftijd – 2 categorieën – voor meisjes	Leeftijd eerste maandstonden	Lengte van deelnemer (cm)	Z-score van lengte van deelnemer (cm)
PFAS							
PFOA				↓		↓↓↓	↓
PFNA						↓↓↓	↓
PFHxS		↓				↓	
PFOS						↑	
vertakt PFOS						↓	
PFBA							
PFDA							↑
PAK's							
1-OH-Pyreen							
2,3-OH-Fluoreen		↓					
2-OH-Fenantreen							
3-OH-Fenantreen							

	Pubertal development scale in relatie met leeftijd – 2 categorieën voor jongens	Pubertal development scale – 2 categorieën (level 4 of 5 al dan niet bereikt) – voor jongens	Gezichtsbehaaring jongens	Pubertal development scale in relatie met leeftijd – 2 categorieën voor meisjes	Leeftijd eerste maandstonden	Lengte van deelnemer (cm)	Z-score van lengte van deelnemer (cm)
1,9-OH-Fenantreen					↓		

Metalen en metalloïden							
Cd (b)							
Pb (b)		↓					
Mn (b)							
Cu (b)						↓	
Zn (b)		↑↑	↑	↑			
Mo (u)							
Cd (u)		↓	↓				
Sb (u)							
Tl (u)							
Cr (u)							
Ni (u)							
Cu (u)							
Zn (u)							
Ba (u)							
TRA (u)							
Benzeen							
t, t'-muconzuur							

Donkerblauw = multi-pollutant, model; lichtblauw = single pollutant model; opwaartse pijl (↑): hogere concentratie van de blootstellingsmerker gaat gepaard met hogere concentratie of meer optreden van een effectmerker; neerwaartse pijl (↓): hogere concentratie van de blootstellingsmerker gaat gepaard met lagere concentratie of minder optreden van een effectmerker

3.6.9.1 Associaties tussen blootstellingsmerkers en merkers van puberteitsontwikkeling en groei

- Voor de **puberteitstadia in relatie tot de leeftijd** van de deelnemers komen er in de mengselmodellen geen blootstellingsmerkers naar voren, noch voor de jongens, noch voor de meisjes. In de single-pollutant modellen zijn hogere gehalten aan PFOA geassocieerd met een lagere kans om in het leeftijdsgebonden puberteitsstadium te zitten bij meisjes en zijn hogere gehalten aan zink in bloed geassocieerd met een hoger kans om het leeftijdsgebonden puberteitsstadium bereikt te hebben bij meisjes.
- In de mengselmodellen voor het **bereiken van puberteitsstadium 4 en 5 bij de jongens** komen **PFHxS** en **zink in bloed** naar voren, telkens in 1 mengselmodel (BKMR). Hierbij zijn hogere gehalten aan PFHxS geassocieerd met een lagere kans op stadium 4 of 5 te hebben bereikt en zijn hogere gehalten aan zink in bloed geassocieerd met een hogere kans om stadium 4 of 5 te hebben bereikt. Het resultaat voor zink in bloed wordt ook bevestigd in het single-pollutant model, het resultaat voor PFHxS is niet significant in het single-pollutant model. In de single-pollutant modellen zijn ook hogere gehalten aan 2+3-OH-fluoreen, lood in bloed en cadmium in urine geassocieerd met een lagere kans om puberteitsstadium 4 of 5 te hebben bereikt.

- Voor **gezichtsbehandling bij jongens** komen er geen blootstellingsmerkers naar voren in de mengselmodellen. In de single-pollutant modellen zijn hogere gehalten aan zink in bloed geassocieerd met een hoger stadium van gezichtsbehandling en zijn hogere gehalten aan cadmium in urine geassocieerd met een lager stadium van gezichtsbehandling.
- Ook voor de leeftijd van de eerste maandstonden komen er in mengselmodellen geen blootstellingsmerkers in het beschouwde mengsel naar voren. In de single-pollutant modellen wordt wel een significante associatie vastgesteld tussen hogere gehalten aan 1+9-OH-fenantreen in urine en lagere leeftijd waarop de eerste maandstonden doorkomen.
- In de mengselmodellen voor **lengte van de deelnemer** komen **PFOA** (in 3 mengselmodellen: BMA, ENET en BKMR), **PFOS** (in 1 mengselmodel: BKMR) en **koper in bloed** (in 1 mengselmodel: BKMR) naar voren. Voor PFOA en koper in bloed zijn hogere gehalten geassocieerd met een kleinere lengte van de deelnemers, voor PFOS zijn hogere gehalten geassocieerd met een grotere lengte van de deelnemers. Enkel het resultaat voor PFOA is ook significant in het single-pollutant model, voor PFOS en koper in bloed zijn de single-pollutant modellen niet significant. Wel worden in de single-pollutant modellen significante resultaten bekomen voor hogere gehalten aan PFHxS en vertakt PFOS die geassocieerd zijn met een kleinere lengte van de deelnemers. Wanneer de **lengte van de deelnemers gestandaardiseerd wordt voor leeftijd (z-scores)** dan komt PFOA nog steeds naar voren in de mengselmodellen (1 mengselmodel: BKMR) en komt bijkomend ook PFDA naar voren (1 mengselmodel: BKMR). Hierbij zijn hogere gehalten voor PFOA geassocieerd met een kleinere lengte van de deelnemers en hogere gehalten aan PFDA met een grotere lengte van de deelnemers.

3.6.9.2 Betekenis van de resultaten

De resultaten tonen aan dat bij jongeren uit de 5 km-zone rond 3M hogere concentraties van verschillende blootstellingsmerkers in het bestudeerde mengsel van PFAS, verbrandingsgerelateerde stoffen en metalen geassocieerd zijn met puberteitsontwikkeling en groei.

PFAS

Het verband tussen PFAS en puberteitsontwikkeling werd reeds uitgebreid besproken in het [Resultatenrapport jongerenstudie-hbm-omgeving-3M](#). De eerder gerapporteerde associaties tussen hogere serumgehalten aan PFAS en een vertraagde groei en puberteitsontwikkeling komen ook naar voren in de mengselmodellen.

PAK's

De PAK's-merkers komen in de mengselmodellen voor de puberteitsontwikkeling en de lichaamslengte niet naar voren. In single-pollutant modellen zijn hogere urinaire gehalten aan 2+3-OH-fluoreen significant geassocieerd met een lagere kans op het behalen van puberteitsstadium 4 of 5 bij jongens en zijn hogere urinaire gehalten aan 1+9-OH-fenantreen bij meisjes geassocieerd met een jongere leeftijd waarop de eerste maandstonden doorkomen.

De literatuur over inwendige blootstelling aan PAK's en seksuele ontwikkeling is beperkt. Wat associaties met seksuele ontwikkeling betreft stelden (H. Yang et al., 2022) een positieve associatie vast tussen luchtvervuiling (en PAKS zijn een belangrijk bestanddeel van luchtvervuiling) en vervroegde seksuele ontwikkeling. Huang et al. (2017) namen in Hong Kong een negatieve associatie waar tussen blootstelling aan fijnstof (PM10) gedurende de kinderjaren en puberteits- en borstontwikkeling bij meisjes. McGuinn et al. (2016) namen een positieve associatie waar tussen blootstelling aan verkeer en een vroegere seksuele ontwikkeling.

Metalen

Consistent met onze waarnemingen vonden Ashrap et al. (2020) een positieve associatie tussen zink in urine en seksuele ontwikkeling bij jongens in Mexico City. Wagner et al. (1985) vonden hogere serum zink concentraties in zowel meisjes als jongens in een meer gevorderd stadium van seksuele ontwikkeling. Consistent met onze waarnemingen werd door Khalaf et al. (2019) een vertraging van seksuele ontwikkeling en van groei vastgesteld in associatie met hogere lood concentraties in bloed bij jongens in Egypte. West et al. (2021) vonden een vertraging van de seksuele ontwikkeling bij zowel jongens als meisjes in associatie met hogere blootstelling aan lood. Williams et al. (2010) vonden een vertraging van de seksuele ontwikkeling in associatie met bloedlood concentraties bij Russische jongens. Dos Santos et al. (2022) vonden geen associatie tussen inwendige blootstelling aan mangaan en seksuele ontwikkeling, noch bij jongens noch bij meisjes wonend in de buurt van een Ferromangaan legering fabriek en bij jongens vonden zij een positieve associatie tussen bloedlood en seksuele ontwikkeling. Consistent met onze waarnemingen vonden Interdonato et al. (2015b) een associatie tussen hogere concentraties van cadmium in urine en uitstel van de puberteit bij jongens.

De groei en ontwikkeling gebeurt bij iedereen volgens een eigen tempo en kan dus in een normale situatie verschillen vertonen tussen leeftijdsgenoten. De resultaten tonen aan dat bij jongeren uit de 5 km-zone rond 3M **verschillende PFAS en metalen** in het bestudeerde mengsel relevant zijn voor de **kans op een vertraging in de puberteitsontwikkeling en in de groei** van de deelnemers. De bevindingen zijn in lijn met de eerder gerapporteerde resultaten voor PFAS in dezelfde studiebevolking en met de internationale literatuur. Voor de essentiële spoorelementen zink en koper worden omgekeerde associaties waargenomen. Mogelijk wijzen deze op een regulerende activiteit van deze elementen, die noodzakelijk zijn voor de werking van lichaamsprocessen. Verder longitudinaal onderzoek is aangewezen.

3.6.10 Belang van de beschouwde blootstellingsmerkers in het mengsel voor de bestudeerde effectmerkers

Uit de figuren in bijlage B kunnen we afleiden dat voor een bepaalde effectmerker de effectgroottes voor de relevante blootstellingsmerkers meestal grote betrouwbaarheidsintervallen/credible intervallen bevatten die vaak overlappen. Hierdoor is het niet mogelijk een duidelijk onderscheid te maken in de effectgrootte van de beschouwde blootstellingsmerkers. We kunnen op basis van deze resultaten geen uitspraak doen over verschillen in effectgrootte tussen de verschillende blootstellingsmerkers. Dit kan mogelijk verklaard worden door de beperkte omvang van de studiebevolking.

De resultaten laten niet toe uitspraken te doen over verschillen in effectgrootte tussen de verschillende blootstellingsmerkers, omwille van overlappings in de betrouwbaarheidsintervallen of credible intervallen. **Zowel de PFAS, als de PAK's en de metalen zijn bijgevolg voor de bestudeerde gezondheidseffecten belangrijk voor verdere opvolging.**

Het vaak voorkomen van grote betrouwbaarheidsintervallen/credible intervallen wijst aan dat de relatief kleine omvang van de studiebevolking een beperking vormt. Het vergroten van de dataset met meetwaarden bij een gelijkaardige leeftijdsgroep verspreid over Vlaanderen zal bijdragen tot zowel meer datapunten als mogelijk ook een grotere spreiding in de meetresultaten waardoor blootstelling-effect associaties duidelijker waarneembaar kunnen worden.

4 BESLUIT

Bij de jongeren in deze studiepopulatie werden in een eerste onderzoek, [de jongerenstudie-hbm-omgeving-3M](#), PFAS gemeten in serum en vroege signalen bepaald van biologische veranderingen die zich in het lichaam van de jongeren afspelen, waarvan de literatuur aangeeft dat ze mogelijk aan PFAS-blootstelling gerelateerd zijn. In dit aanvullend onderzoek worden stoffen gemeten die eveneens in het milieu komen bij industriële activiteiten: metalen en metalloïden, en stoffen die vrijkomen bij het verbranden van fossiele brandstoffen (PAK's, benzeen). Via statistische technieken voor mengsel-analyse wordt nagegaan welke stoffen in het mengsel als meest relevant voor de bestudeerde gezondheidseindpunten naar voor komen.

4.1 Boodschappen betreffende gecombineerde blootstelling en gezondheidseffecten

4.1.1 Relevante blootstellingsmerkers in het mengsel

De resultaten tonen in deze studiepopulatie voornamelijk aanwijzingen dat een toename van de gemeten gehalten aan **PFAS, metalen en verbrandingsgerelateerde stoffen** in de groep deelnemers gepaard gaat met vroege signalen van **immuunverstoring**. De resultaten wijzen zowel op signalen van immuunactivatie als immuunonderdrukking. Daarop aansluitend zijn verschillende PFAS en metalen in het bestudeerde mengsel relevant voor de kans op immuungerelateerde aandoeningen. In de mengselanalyse gingen hogere concentratie PFAS gepaard met een kleinere kans op immuungerelateerde aandoeningen, hogere concentraties metalen gingen gepaard met een verhoogde kans. De bevindingen in de mengsel-analyse vullen de resultaten uit de PFAS-jongerenstudie verder aan, en sluiten aan bij de literatuur die aangeeft dat de immuunrespons bij jongeren een gevoelig eindpunt is in relatie tot blootstelling aan chemische stoffen. Deze resultaten zijn van belang voor de gezondheid van de jongeren uit de studieregio, aangezien een verstoorde immuunrespons tijdens de puberteit een negatieve invloed kan hebben op de gezondheid in het latere leven.

Van de bestudeerde blootstellingsmerkers zijn voornamelijk de gehalten **lood en arseen**, gekende hormoonverstoorders, van belang voor verstoring van hormonen die betrokken zijn bij de **schildklierwerking**. De schildklier speelt een belangrijke rol in verschillende lichaamsprocessen.

Bij deze groep jongeren uit de 5 km-zone rond 3M vertoont een **toename van de gemeten blootstellingsmerkers** in de groep deelnemers associaties met een **verstoring van de geslachtshormonen** bij jongens, alsook met **signalen voor een vertraging van de puberteitsontwikkeling en groei** die bij jongens meer uitgesproken waren dan bij meisjes. De associaties tussen deze gezondheidseffecten en PFAS werden reeds waargenomen in de PFAS-jongerenstudie. PFAS komen ook als relevant naar voren in het bestudeerde mengsel, ook sommige metalen komen duidelijk naar voren. De resultaten uit de mengselmodellen ondersteunen eveneens de eerdere bevindingen die wijzen op een **centrale verstoring van de geslachtshormonen in relatie tot PFAS** via LH in de hersenen. Alle PFAS die in het mengsel beschouwd werden, vertonen een associatie met minstens één van de merkers voor deze groep gezondheidseindpunten.

De metalen die voor deze gezondheidseindpunten in het vizier komen binnen het mengsel zijn **toxisch relevant arseen, cadmium, lood, chroom, nikkel, barium en molybdeen**. De merkers van verbrandingsproducten (PAK's) komen vooral naar voren in de single-pollutant modellen.

In overeenstemming met de internationale literatuur, worden bij de jongeren in dit studiegebied ook subtiele veranderingen in **nierfunctieparameters** vastgesteld in relatie tot blootstelling aan **lood**.

Er zijn beperkte indicaties dat hogere gehalten van PAK's en lood in het bestudeerde mengsel geassocieerd zijn met vroege signalen van verstoring van de bloedvetten en leverenzymen. Om te spreken van een ernstige verstoring van de leverfunctie moeten meerdere leverenzymen verstoord zijn en dat is in deze studiepopulatie niet het geval. Ook in de PFAS-jongerenstudie werd een beperkt aantal signalen voor deze eindpunten opgepikt.

Verschillende van de associaties die in deze studie werden waargenomen, werden eerder ook waargenomen in de FLEHS-studies bij referentiepopulaties uit algemeen Vlaanderen. Beperken van blootstelling aan deze stoffen is bijgevolg niet alleen relevant voor deze regio, maar ook binnen heel Vlaanderen.

Bepaalde associaties die in deze studie werden waargenomen, werden ook waargenomen in andere studies, waaronder in de Vlaamse referentiepopulatie (FLEHS-studies). Onze studie bevestigt dus de reeds bestaande evidentie van een link tussen blootstelling aan bepaalde pollutanten en signalen voor gezondheidseffecten. Om de impact in verschillende populaties in detail te vergelijken, is echter een doorvertaling van de gerapporteerde blootstelling-effect associaties nodig naar gezondheidsimpact en economische impact. Zelfs een kleine verschuiving van de blootstellingsrange kan een grote impact hebben op de doorvertaalde gezondheidsimpact in de populatie³. Daarnaast werd de sterkte van de effectgrootte en de range van de effectmerkers tussen de verschillende populaties nog niet vergeleken. We kunnen wel reeds concluderen dat het beperken van blootstelling aan deze stoffen niet alleen relevant is voor de regio rond 3M, maar ook binnen heel Vlaanderen.

Daarnaast zijn verscheidene biomerkers bepaald in deze studiepopulatie jongeren uit de regio rond 3M waarvoor er nog geen gegevens zijn voor een referentiegroep leeftijdsgenoten verspreid over Vlaanderen. Vele van deze biomerkers, waaronder verschillende vroege immuunmerkers, worden op basis van de bevindingen in deze studie ook opgenomen in het studieprogramma van de 5^{de} Vlaamse HBM-cyclus in Vlaanderen (FLEHS-5). De inzichten uit deze studie dragen dus ook bij tot de inhoudelijke vormgeving en verdieping van de Vlaamse HBM-programma's.

4.1.2 Belang van de blootstellingsmerkers voor de gezondheidssuitkomsten

Op basis van de omvang van de effectgroottes en de veelal grote betrouwbaarheidsintervallen/credible intervallen van alle relevante associaties is het niet mogelijk een duidelijk onderscheid te maken in de effectgrootte van de beschouwde **PFAS**,

³ Remy, S., Hambach, R., Van Sprundel, M., Teughels C., Nawrot, T.S., Buekers, J., Cornelis, C., Bruckers, L., Schoeters, G. (2019) Intelligence gain and social cost savings attributable to environmental lead exposure reduction strategies since the year 2000 in Flanders, Belgium. Environmental Health 18: 113 <https://doi.org/10.1186/s12940-019-0548-5>

verbrandingsgerelateerde stoffen en de metalen/metalloïden van gelijkaardig op de bestudeerde gezondheidsuitkomsten bij deze studiepopulatie.

Hierbij dient te worden opgemerkt dat de omvang van de studiepopulatie een beperking vormt voor deze statistische analyses. Mogelijks wordt er een groter onderscheidend vermogen voor het relatieve belang van de blootstellingsmerkers verkregen bij een grotere groep deelnemers en bij een grotere spreiding in meetwaarden.

De resultaten in deze studie **bevestigen** in ieder geval dat **deze milieuvervuilende stoffen als zeer zorgwekkende stoffen of ZZS** moeten worden beschouwd.

4.2 Aandachtspunten bij de interpretatie van de resultaten

Enkele aandachtspunten bij het studieopzet en de interpretatie van de resultaten:

- Er werden een groot aantal associaties bestudeerd, zonder correcties voor multiple testing. Hierdoor neemt het risico op het vinden van een vals-positief resultaat toe (type I-fout). Om de validiteit van de bevindingen te waarborgen en de mogelijkheid van toevallige bevindingen uit te sluiten, is het belangrijk om te verifiëren of deze resultaten gerepliceerd kunnen worden in andere studies.
- Bij het analyseren van een groot aantal (gecorrleerde) blootstellingsmerkers zijn single-pollutant modellen niet ideaal o.w.v. een aantal verschillende redenen: niet in rekening nemen van confounding door andere blootstellingsmerkers, mogelijke interacties tussen merkers, en het multiple testing probleem. In de wetenschappelijke literatuur hierover beschouwt men vaak enkel associaties die bevestigd worden door multi-pollutant modellen als belangrijk. Toch moeten we de kanttekening maken dat er mogelijk een gebrek aan power of zelfs schattingsproblemen zijn in de complexere multi-pollutant modellen in geval van een kleine steekproefgrootte. In deze studie was de steekproefgrootte (N=267) relatief klein t.o.v. het aantal blootstellingsmerkers (N=28). Daardoor mogen de associaties die gevonden werden in single-pollutant modellen maar niet bevestigd werden door multi-pollutant modellen niet per se als niet-relevant worden beschouwd.
- Sommige effecten van pollutanten op het lichaam kunnen anders verlopen bij meisjes dan bij jongens. Door de statistische analyses uit te voeren op de volledige groep met jongens en meisjes samen, kunnen bepaalde associaties niet zichtbaar zijn in de resultaten. De deelnemersgroep was echter te klein om de mengselmodellen voor meisjes en jongens apart te voorzien.
- De weergegeven resultaten zijn verbanden tussen een mengsel van een beperkte set industrie-gerelateerde stoffen en een gezondheidsmerker. De set blootstellingsmerkers die hier in beschouwing werd genomen, is geselecteerd op basis van de aanwezige industriële activiteiten in de regio en in de literatuur beschreven associaties tussen deze blootstelling en de gezondheidseindpunten waarvoor er in deze studie gegevens ter beschikking waren. Mensen worden in het dagelijks leven echter blootgesteld aan een mengsel van veel meer chemische stoffen, waaronder bisfenolen, ftalaten, vlamvertragers en pesticiden, die elk gelijkaardig of verschillend kunnen inwerken op dezelfde eindpunten. Door de samenhang tussen de gehalten van een beperkt mengsel van blootstellingsmerkers en een effectmerker te bekijken, kan het resultaat een onder- of overschatting zijn van het werkelijke effect. Een verdere

uitbreiding van het aantal blootstellingsmerkers in mengsel-analyses in voldoende grote studiepopulaties is aangewezen.

- Een cross-sectioneel HBM-onderzoek bij jongeren maakt het mogelijk om de verbanden tussen blootstelling en gezondheidseffecten te onderzoeken op één tijdstip.

Gezien ziekte zich vaak pas manifesteert na de blootstelling, is dit een beperkende factor die het ontbreken van éénduidige verbanden tussen chemische stoffen en ziekte mogelijk mee kan verklaren. Longitudinaal onderzoek kan in dit opzicht bijdragen aan een beter inzicht.

- In deze studie worden associaties gerapporteerd tussen korte termijn blootstellingsmerkers en lange termijn (chronische) gezondheidseffecten, zoals allergie en astma. Voorzichtigheid is dus geboden bij de interpretatie van de blootstellings-effect associaties. Wanneer de blootstelling aan kortlevende stoffen echter alomtegenwoordig en dus continu is, zoals voor benzeen en PAK's geldt, kan dit beschouwd worden als een continue en dus lange termijn blootstelling.
- De bevindingen in deze studie worden voornamelijk afgetoetst aan de resultaten van internationaal onderzoek op basis van single pollutant analyses, de kennisbasis rond mengsel-analyses is vooralsnog beperkt.

4.3 Wetenschappelijke en beleidsaanbevelingen

Een groot deel van de waargenomen verbanden weerspiegelen vroege signalen van veranderingen in de biologische processen in het lichaam. Voor de meeste jongeren in deze studiepopulatie liggen de waarden van biologische of klinische parameters binnen normale grenzen. De waargenomen associaties voor de verschillende componenten in het mengsel liggen in lijn met wetenschappelijke inzichten over de biologische werkingsmechanismen van deze milieupolluenten en bevestigen vaak eerdere bevindingen in Vlaamse HBM-studies. Dit inzicht is belangrijk als onderbouwing voor verdere preventieve maatregelen en beleidsprioriteiten. Dit rapport bevestigt opnieuw dat HBM een beleidsrelevant instrument is in de beoordeling van gezondheidsrisico's van chemische stoffen. De verschillende stofgroepen die in dit rapport bestudeerd worden, zijn gekende of vermoedelijke verstoorders van het hormoon- en immuunsysteem. Een goede werking van het endocriene systeem en het immuunsysteem is een belangrijke determinant van de gezondheid gedurende het hele leven, met de adolescentie daarbij als een kwetsbare ontwikkelingsperiode. Iedere verandering die geassocieerd is met lichaamsvreemde stoffen legt immers een bijkomende druk op de normale werking van het lichaam.

De aanbevelingen op basis van de mengsel-analyse voor beleid en lokale actoren sluiten aan bij de aanbevelingen in [de jongerenstudie-hbm-omgeving-3M](#).

Aanbevelingen voor verdergezet onderzoek in deze regio:

Er zijn momenteel verschillende studies lopende in de regio rond 3M. Vanuit deze mengselanalyse en de jongerenstudie wordt aanbevolen om volgende aandachtspunten te bekijken bij een grotere studiepopulatie:

- gegevens die te maken hebben met de immuunrespons, infecties, astma en allergieën
- gegevens over groei van kinderen en jongeren

- gegevens over puberteitsontwikkeling
- gegevens over werking van schildklier, lever en nieren

Aanbevelingen voor huisartsen en CLB:

Op basis van deze resultaten kunnen een aantal aandachtspunten voor gezondheidsbewaking in deze regio worden overgemaakt naar huisartsen, CLB (Centra voor Leerlingbegeleiding) of andere actoren uit de eerstelijnszorg. Het formuleren van de specifieke aandachtspunten kan eventueel in overleg gebeuren, samen met onderzoekers, Departement Zorg, artsen en CLB om de aanpak samen te bespreken.

Aanbevelingen voor de methode en verdere mengsel-analyse:

Er is nood aan grootschaliger HBM-onderzoek in referentiepopulaties naar vroege signalen voor verstoring van biologische mechanismen in relatie tot uitgebreide mengsels van chemische stoffen, met focus op immuun- en hormoonverstoring. Eventueel kunnen meetresultaten van studiepopulaties in specifieke regio's, zoals deze regio rond 3M, en referentiepopulaties samengevoegd worden om tot grotere datasets te komen met een grotere spreiding in de biomerkerresultaten voor de mengselanalyses. Dit zal bijdragen tot het duidelijker in kaart te kunnen brengen van blootstelling-effect associaties, waardoor mogelijk ook de verschillen in relatieve bijdrage van de verschillende blootstellingsmerkers in het mengsel scherper kunnen worden afgelijnd.

LITERATUURLIJST

- Abdel-Shafy, H.I., Mansour, M.S.M., 2016. A review on polycyclic aromatic hydrocarbons: Source, environmental impact, effect on human health and remediation. *Egyptian Journal of Petroleum* 25, 107–123. <https://doi.org/10.1016/j.ejpe.2015.03.011>
- Abramson, B.L., Melvin, R.G., 2014. Cardiovascular Risk in Women: Focus on Hypertension. *Canadian Journal of Cardiology* 30, 553–559. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2014.02.014>
- Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR), 2023. Toxicological Profile for Nickel (Draft for Public Comment). Atlanta, GA.
- Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR), 2005. Toxicological profile for Zinc. Atlanta, GA.
- Agier, L., Portengen, L., Hyam, M.C., Basagaña, X., Allemand, L.G., Siroux, V., Robinson, O., Vlaanderen, J., González, J.R., Nieuwenhuijsen, M.J., Vineis, P., Vrijheid, M., Slama, R., Vermeulen, R., 2016. A Systematic Comparison of Linear Regression-Based Statistical Methods to Assess Exposome-Health Associations. *Environ Health Perspect* 124, 1848–1856. <https://doi.org/10.1289/EHP172>
- Aktualisierung der Stoffmonographie Cadmium - Referenz- und Human-Biomonitoring(HBM)-Werte. Stellungnahme der Kommission "Human-Biomonitoring" des Umweltbundesamtes, 2011. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 54, 981–996. <https://doi.org/10.1007/s00103-011-1327-9>
- Apel, P., Angerer, J., Wilhelm, M., Kolossa-Gehring, M., 2017. New HBM values for emerging substances, inventory of reference and HBM values in force, and working principles of the German Human Biomonitoring Commission. *Int J Hyg Environ Health* 220, 152–166. <https://doi.org/10.1016/J.IJHEH.2016.09.007>
- Asher, M.I., Keil, U., Anderson, H.R., Beasley, R., Crane, J., Martinez, F., Mitchell, E.A., Pearce, N., Sibbald, B., Stewart, A.W., Strachan, D., Weiland, S.K., Williams, H.C., 1995. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): rationale and methods. *European Respiratory Journal* 8, 483–491. <https://doi.org/10.1183/09031936.95.08030483>
- Ashrap, P., Meeker, J.D., Sánchez, B.N., Basu, N., Tamayo-Ortiz, M., Solano-González, M., Mercado-García, A., Téllez-Rojo, M.M., Peterson, K.E., Watkins, D.J., 2020. In utero and peripubertal metals exposure in relation to reproductive hormones and sexual maturation and progression among boys in Mexico City. *Environ Health* 19. <https://doi.org/10.1186/S12940-020-00672-0>
- Attanasio, R., 2019. Sex differences in the association between perfluoroalkyl acids and liver function in US adolescents: Analyses of NHANES 2013–2016. *Environmental Pollution* 254, 113061. <https://doi.org/10.1016/J.ENVPOL.2019.113061>
- Barceloux, D.G., 1999. Molybdenum. *J Toxicol Clin Toxicol* 37, 231–237. <https://doi.org/10.1081/CLT-100102422>
- Bellavia Andrea, 2021. 5.1 Bayesian Kernel Machine Regression, in: *Statistical Methods for Environmental Mixtures*. pp. 74–86.
- Bernardina Dalla, M.D., Ayala, C.O., Cristina de Abreu Quintela Castro, F., Neto, F.K., Zanirati, G., Cañon-Montañez, W., Mattiello, R., 2022. Environmental pollution and attention deficit hyperactivity disorder: A meta-analysis of cohort studies. *Environmental Pollution* 315, 120351. <https://doi.org/10.1016/J.ENVPOL.2022.120351>
- Betsy, A., Binitha, M.P., Sarita, S., 2013. Zinc Deficiency Associated with Hypothyroidism: An Overlooked Cause of Severe Alopecia. *Int J Trichology* 5, 40. <https://doi.org/10.4103/0974-7753.114714>
- Bobb, J.F., Valeri, L., Claus Henn, B., Christiani, D.C., Wright, R.O., Mazumdar, M., Godleski, J.J., Coull, B.A., 2022. Bayesian Kernel Machine Regression [R package bkmr version 0.2.2]. *Biostatistics* 16, 493–508. <https://doi.org/10.1093/BIOSTATISTICS/KXU058>
- Bobb, J.F., Valeri, L., Claus Henn, B., Christiani, D.C., Wright, R.O., Mazumdar, M., Godleski, J.J., Coull, B.A., 2015. Bayesian kernel machine regression for estimating the health effects of multi-pollutant mixtures. *Biostatistics* 16, 493–508. <https://doi.org/10.1093/BIOSTATISTICS/KXU058>
- Boskabady, M., Marefati, N., Farkhondeh, T., Shakeri, F., Farshbaf, A., Boskabady, M.H., 2018. The effect of environmental lead exposure on human health and the contribution of inflammatory mechanisms, a review. *Environ Int* 120, 404–420. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2018.08.013>
- Bulka, C.M., Avula, V., Fry, R.C., 2021. Associations of exposure to perfluoroalkyl substances individually and in mixtures with persistent infections: Recent findings from NHANES 1999–2016. *Environmental Pollution* 275, 116619. <https://doi.org/10.1016/J.ENVPOL.2021.116619>

- Bulka, C.M., Persky, V.W., Daviglius, M.L., Durazo-Arvizu, R.A., Argos, M., 2019a. Multiple metal exposures and metabolic syndrome: A cross-sectional analysis of the National Health and Nutrition Examination Survey 2011–2014. *Environ Res* 168, 397–405. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2018.10.022>
- Bulka, C.M., Persky, V.W., Daviglius, M.L., Durazo-Arvizu, R.A., Argos, M., 2019b. Multiple metal exposures and metabolic syndrome: A cross-sectional analysis of the National Health and Nutrition Examination Survey 2011–2014. *Environ Res* 168, 397–405. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2018.10.022>
- Bürkner, P.C., 2017. Advanced Bayesian Multilevel Modeling with the R Package brms. *R Journal* 10, 395–411. <https://doi.org/10.32614/rj-2018-017>
- Cai, Q. ling, Peng, D. jie, Lin-Zhao, Chen, J. wen, Yong-Li, Luo, H. lan, Ou, S. yan, Huang, M. li, Jiang, Y. ming, 2021. Impact of Lead Exposure on Thyroid Status and IQ Performance among School-age Children Living Nearby a Lead-Zinc Mine in China. *Neurotoxicology* 82, 177–185. <https://doi.org/10.1016/J.NEURO.2020.10.010>
- Campanella, B., Colombaioni, L., Benedetti, E., Di Ciaula, A., Ghezzi, L., Onor, M., D’Orazio, M., Giannecchini, R., Petrini, R., Bramanti, E., 2019. Toxicity of Thallium at Low Doses: A Review. *Int J Environ Res Public Health* 16, 4732. <https://doi.org/10.3390/ijerph16234732>
- Chang, C.S., Choi, J.B., Kim, H.J., Park, S.B., 2011. Correlation between serum testosterone level and concentrations of copper and zinc in hair tissue. *Biol Trace Elem Res* 144, 264–271. <https://doi.org/10.1007/S12011-011-9085-Y>
- Chen, A., Kim, S.S., Chung, E., Dietrich, K.N., 2013. Thyroid hormones in relation to lead, mercury, and cadmium exposure in the National Health and Nutrition Examination Survey, 2007–2008. *Environ Health Perspect* 121, 181–186. <https://doi.org/10.1289/EHP.1205239>
- Chevion, M., 1988. A site-specific mechanism for free radical induced biological damage: The essential role of redox-active transition metals. *Free Radic Biol Med* 5, 27–37. [https://doi.org/10.1016/0891-5849\(88\)90059-7](https://doi.org/10.1016/0891-5849(88)90059-7)
- Clearfield, M., Davis, G., Weis, J., Gayer, G., Shubrook, J.H., 2018. Cardiovascular disease as a result of the interactions between obesity, climate change, and inflammation: The COCCI syndemic. *Journal of the American Osteopathic Association*. <https://doi.org/10.7556/jaoa.2018.157>
- Clyde, M.A., Ghosh, J., Littman, M.L., 2011. Bayesian Adaptive Sampling for Variable Selection and Model Averaging. *Journal of Computational and Graphical Statistics* 20, 80–101. <https://doi.org/10.1198/JCGS.2010.09049>
- Corsini, E., Luebke, R.W., Germolec, D.R., DeWitt, J.C., 2014. Perfluorinated compounds: Emerging POPs with potential immunotoxicity. *Toxicol Lett* 230, 263–270. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2014.01.038>
- Dhooge, W., Den Hond, E., Koppen, G., Bruckers, L., Nelen, V., Van De Mierop, E., Bilau, M., Croes, K., Baeyens, W., Schoeters, G., Van Larebeke, N., 2010. Internal exposure to pollutants and body size in Flemish adolescents and adults: Associations and dose–response relationships. *Environ Int* 36, 330–337. <https://doi.org/10.1016/J.ENVINT.2010.01.005>
- Dobraca, D., Laurent, C.A., Greenspan, L.C., Hiatt, R.A., Sjödin, A., Kushi, L.H., Windham, G.C., 2020. Urinary polycyclic aromatic hydrocarbons in relation to anthropometric measures and pubertal development in a cohort of Northern California girls. *Environmental Epidemiology* 4, e0102. <https://doi.org/10.1097/EE9.000000000000102>
- Donzelli, G., Carducci, A., Llopis-Gonzalez, A., Verani, M., Llopis-Morales, A., Cioni, L., Morales-Suárez-varela, M., 2019. The Association between Lead and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health* 16. <https://doi.org/10.3390/IJERPH16030382>
- Dorn, L.D., Gayles, J.G., Engeland, C.G., Houts, R., Cizza, G., Denson, L.A., 2016. Cytokine patterns in healthy adolescent girls: Heterogeneity captured by variable and person-centered statistical strategies. *Psychosom Med* 78, 646–656. <https://doi.org/10.1097/PSY.0000000000000321>
- Dos Santos, N.R., Rodrigues, J.L.G., Bandeira, M. de J., Anjos, A.L.D.S., Araújo, C.F. da S., Adan, L.F.F., Menezes-Filho, J.A., 2022. Manganese and Lead Exposure and Early Puberty Onset in Children Living near a Ferromanganese Alloy Plant. *Int J Environ Res Public Health* 19. <https://doi.org/10.3390/IJERPH19127158>
- Drozd, D., Alvarez-Pitti, J., Wójcik, M., Borghi, C., Gabbianelli, R., Mazur, A., Herceg-čavrak, V., Lopez-Valcarcel, B.G., Brzeziński, M., Lurbe, E., Wühl, E., 2021. Obesity and Cardiometabolic Risk Factors: From Childhood to Adulthood. *Nutrients* 13. <https://doi.org/10.3390/NU13114176>
- Dundar, B., Öktem, F., Arslan, M.K., Delibas, N., Baykal, B., Arslan, Ç., Gultepe, M., İlhan, I.E., 2006. The effect of long-term low-dose lead exposure on thyroid function in adolescents. *Environ Res* 101, 140–145. <https://doi.org/10.1016/J.ENVRES.2005.10.002>
- Ehrlich, V., Bil, W., Vandebriel, R., Granum, B., Luijten, M., Lindeman, B., Grandjean, P., Kaiser, A.M., Hauzenberger, I., Hartmann, C., Gundacker, C., Uhl, M., 2023. Consideration of pathways for immunotoxicity of per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS). *Environ Health* 22. <https://doi.org/10.1186/S12940-022-00958-5>

- Elbaz, F., Zahra, S., Hanafy, H., 2017. Magnesium, zinc and copper estimation in children with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Egyptian Journal of Medical Human Genetics* 18, 153–163. <https://doi.org/10.1016/J.EJMHG.2016.04.009>
- Farzan, S.F., Chen, Y., Trachtman, H., Trasande, L., 2016. Urinary polycyclic aromatic hydrocarbons and measures of oxidative stress, inflammation and renal function in adolescents: NHANES 2003-2008. *Environ Res*. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2015.11.012>
- Feng, Q., Wei, J., Wang, Y., Wu, J., Kong, H., Guo, S., Liu, G., Dong, J., Jiang, L., Li, Q., Nie, J., Yang, J., 2023. Focusing on testosterone levels in male: A half-longitudinal study of polycyclic aromatic hydrocarbon exposure and diastolic blood pressure in coke oven workers. *Environ Pollut* 329. <https://doi.org/10.1016/J.ENVPOL.2023.121614>
- Filippini, T., Tancredi, S., Malagoli, C., Malavolti, M., Bargellini, A., Vescovi, L., Nicolini, F., Vinceti, M., 2020a. Dietary Estimated Intake of Trace Elements: Risk Assessment in an Italian Population. *Expo Health* 12, 641–655. <https://doi.org/10.1007/S12403-019-00324-W/TABLES/4>
- Filippini, T., Tancredi, S., Malagoli, C., Malavolti, M., Bargellini, A., Vescovi, L., Nicolini, F., Vinceti, M., 2020b. Dietary Estimated Intake of Trace Elements: Risk Assessment in an Italian Population. *Expo Health* 12, 641–655. <https://doi.org/10.1007/S12403-019-00324-W/TABLES/4>
- Fragou, D., Fragou, A., Kouidou, S., Njau, S., Kovatsi, L., 2011. Epigenetic mechanisms in metal toxicity. *Toxicol Mech Methods* 21, 343–352. <https://doi.org/10.3109/15376516.2011.557878>
- Franken, C., Koppen, G., Lambrechts, N., Govarts, E., Bruckers, L., Den Hond, E., Loots, I., Nelen, V., Sioen, I., Nawrot, T.S., Baeyens, W., Van Larebeke, N., Boonen, F., Ooms, D., Wevers, M., Jacobs, G., Covaci, A., Schettgen, T., Schoeters, G., 2017. Environmental exposure to human carcinogens in teenagers and the association with DNA damage. *Environ Res* 152, 165–174. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2016.10.012>
- Friedman, J., Hastie, T., Tibshirani, R., 2010. Regularization Paths for Generalized Linear Models via Coordinate Descent. *J Stat Softw* 33, 1. <https://doi.org/10.18637/jss.v033.i01>
- Fuertes, E., Sunyer, J., Gehring, U., Porta, D., Forastiere, F., Cesaroni, G., Vrijheid, M., Guxens, M., Annesi-Maesano, I., Slama, R., Maier, D., Kogevinas, M., Bousquet, J., Chatzi, L., Lertxundi, A., Basterrechea, M., Esplugues, A., Ferrero, A., Wright, J., Mason, D., McEachan, R., Garcia-Aymerich, J., Jacquemin, B., 2020a. Associations between air pollution and pediatric eczema, rhinoconjunctivitis and asthma: A meta-analysis of European birth cohorts. *Environ Int* 136. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.105474>
- Fuertes, E., Sunyer, J., Gehring, U., Porta, D., Forastiere, F., Cesaroni, G., Vrijheid, M., Guxens, M., Annesi-Maesano, I., Slama, R., Maier, D., Kogevinas, M., Bousquet, J., Chatzi, L., Lertxundi, A., Basterrechea, M., Esplugues, A., Ferrero, A., Wright, J., Mason, D., McEachan, R., Garcia-Aymerich, J., Jacquemin, B., 2020b. Associations between air pollution and pediatric eczema, rhinoconjunctivitis and asthma: A meta-analysis of European birth cohorts. *Environ Int* 136. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.105474>
- García-Villarino, M., Signes-Pastor, A.J., Karagas, M.R., Riaño-Galán, I., Rodríguez-Dehli, C., Grimalt, J.O., Junqué, E., Fernández-Somoano, A., Tardón, A., 2022. Exposure to metal mixture and growth indicators at 4-5 years. A study in the INMA-Asturias cohort. *Environ Res* 204, 112375. <https://doi.org/10.1016/J.ENVRES.2021.112375>
- Ge, W., Liu, W., Liu, G., 2020. The relationships between serum copper levels and overweight/total obesity and central obesity in children and adolescents aged 6-18 years. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology* 61, 126557. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2020.126557>
- Genchi, G., Sinicropi, M.S., Lauria, G., Carocci, A., Catalano, A., 2020. The Effects of Cadmium Toxicity. *Int J Environ Res Public Health* 17. <https://doi.org/10.3390/IJERPH17113782>
- Gidlow, D.A., 2015a. Lead toxicity. *Occup Med (Chic Ill)* 65, 348–356. <https://doi.org/10.1093/occmed/kqv018>
- Gidlow, D.A., 2015b. Lead toxicity. *Occup Med (Chic Ill)* 65, 348–356. <https://doi.org/10.1093/occmed/kqv018>
- Gleason, J.A., Post, G.B., Fagliano, J.A., 2015. Associations of perfluorinated chemical serum concentrations and biomarkers of liver function and uric acid in the US population (NHANES), 2007–2010. *Environ Res* 136, 8–14. <https://doi.org/10.1016/J.ENVRES.2014.10.004>
- Golub, M.S., 2000. Adolescent health and the environment. *Environ Health Perspect* 108, 355–362. <https://doi.org/10.1289/ehp.00108355>
- Grandjean, P., Andersen, E.W., Budtz-Jørgensen, E., Nielsen, F., Mølbak, K.R., Weihe, P., Heilmann, C., 2012. Serum vaccine antibody concentrations in children exposed to perfluorinated compounds. *JAMA - Journal of the American Medical Association* 307, 391–397. <https://doi.org/10.1001/jama.2011.2034>
- Grønnestad, R., Schlenk, D., Krøkje, Å., Jaspers, V.L.B., Jenssen, B.M., Coffin, S., Bertotto, L.B., Giroux, M., Lyche, J.L., Arukwe, A., 2021. Alteration of neuro-dopamine and steroid hormone homeostasis in wild Bank voles in relation to tissue concentrations of PFAS at a Nordic skiing area. *Science of The Total Environment* 756, 143745. <https://doi.org/10.1016/J.SCITOTENV.2020.143745>
- Han, K., Ran, Z., Wang, X., Wu, Q., Zhan, N., Yi, Z., Jin, T., 2021. Traffic-related organic and inorganic air pollution and risk of development of childhood asthma: A meta-analysis. *Environ Res* 194, 110493. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2020.110493>

- Hays, S.M., Aylward, L.L., Gagné, M., Nong, A., Krishnan, K., 2010. Biomonitoring Equivalents for inorganic arsenic. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 58, 1–9. <https://doi.org/10.1016/J.YRTPH.2010.06.002>
- Hays, S.M., Macey, K., Poddalgoda, D., Lu, M., Nong, A., Aylward, L.L., 2016. Biomonitoring Equivalents for molybdenum. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 77, 223–229. <https://doi.org/10.1016/J.YRTPH.2016.03.004>
- Hays, S.M., Nordberg, M., Yager, J.W., Aylward, L.L., 2008. Biomonitoring Equivalents (BE) dossier for cadmium (Cd) (CAS No. 7440-43-9). *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 51, S49–S56. <https://doi.org/10.1016/J.YRTPH.2008.05.008>
- Heavy Metals in Baby Food and ADHD | Wisner Baum [WWW Document], n.d. URL <https://www.wisnerbaum.com/toxic-baby-food-lawsuit-autism-adhd/heavy-metals-and-adhd/> (accessed 10.26.23).
- Heitland, P., Köster, H.D., 2004. Fast, simple and reliable routine determination of 23 elements in urine by ICP-MS. *J. Anal. At. Spectrom.* 19, 1552–1558. <https://doi.org/10.1039/B410630J>
- Hirshon, J.M., Shardell, M., Alles, S., Powell, J.L., Squibb, K., Ondov, J., Blaisdell, C.J., 2008. Elevated Ambient Air Zinc Increases Pediatric Asthma Morbidity. *Environ Health Perspect* 116, 826–831. <https://doi.org/10.1289/ehp.10759>
- Hofner, B., Boccuto, L., Göker, M., 2015. Controlling false discoveries in high-dimensional situations: Boosting with stability selection. *BMC Bioinformatics* 16, 1–17. <https://doi.org/10.1186/S12859-015-0575-3/FIGURES/15>
- Hsu, C.N., Tain, Y.L., 2021. Adverse Impact of Environmental Chemicals on Developmental Origins of Kidney Disease and Hypertension. *Front Endocrinol (Lausanne)* 12. <https://doi.org/10.3389/FENDO.2021.745716>
- Huang, J. V., Leung, G.M., Schooling, C.M., 2017. The Association of Air Pollution With Pubertal Development: Evidence From Hong Kong's "Children of 1997" Birth Cohort. *Am J Epidemiol* 185, 914–923. <https://doi.org/10.1093/AJE/KWW200>
- Huang, X., Deng, X., Li, W., Liu, S., Chen, Y., Yang, B., Liu, Q., 2019. Internal exposure levels of polycyclic aromatic hydrocarbons in children and adolescents: A systematic review and meta-analysis. *Environ Health Prev Med.* <https://doi.org/10.1186/s12199-019-0805-9>
- IARC, n.d. CADMIUM AND CADMIUM COMPOUNDS [WWW Document]. URL <https://monographs.iarc.who.int/wp-content/uploads/2018/06/mono100C-8.pdf> (accessed 12.1.22).
- IARC Publications Website - Benzene [WWW Document], n.d. URL <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Iarc-Monographs-On-The-Identification-Of-Carcinogenic-Hazards-To-Humans/Benzene-2018> (accessed 8.3.23).
- IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Meeting (2008-2009): Lyon, F., International Agency for Research on Cancer., World Health Organization., 2012. *Biological Agents. Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 100, 1–144.
- Interdonato, M., Pizzino, G., Bitto, A., Galfo, F., Irrera, N., Mecchio, A., Pallio, G., Ramistella, V., Luca, F. De, Santamaria, A., Minutoli, L., Marini, H., Squadrito, F., Altavilla, D., 2015a. Cadmium delays puberty onset and testis growth in adolescents. *Clin Endocrinol (Oxf)* 83, 357–362. <https://doi.org/10.1111/CEN.12704>
- Interdonato, M., Pizzino, G., Bitto, A., Galfo, F., Irrera, N., Mecchio, A., Pallio, G., Ramistella, V., Luca, F. De, Santamaria, A., Minutoli, L., Marini, H., Squadrito, F., Altavilla, D., 2015b. Cadmium delays puberty onset and testis growth in adolescents. *Clin Endocrinol (Oxf)* 83, 357–362. <https://doi.org/10.1111/CEN.12704>
- Jain, R.B., 2016. Association between polycyclic aromatic hydrocarbons and thyroid function among males and females: data from NHANES 2007-2008. *Int J Environ Health Res* 26, 405–419. <https://doi.org/10.1080/09603123.2015.1135311>
- Jaishankar, M., Tseten, T., Anbalagan, N., Mathew, B.B., Beeregowda, K.N., 2014. Toxicity, mechanism and health effects of some heavy metals. *Interdiscip Toxicol* 7, 60–72. <https://doi.org/10.2478/intox-2014-0009>
- Jongerenstudie HBM - omgeving 3M - Resultatenrapport, in opdracht van het Departement Omgeving, 2023. . Brussel.
- Kemnic, T.R., Coleman, M., 2022. Thallium Toxicity, in: *StatPearls*. StatPearls Publishing.
- Kerkadi, A., Alkudsi, D.S., Hamad, S., Alkeldi, H.M., Salih, R., Agouni, A., 2021. The Association between Zinc and Copper Circulating Levels and Cardiometabolic Risk Factors in Adults: A Study of Qatar Biobank Data. *Nutrients* 13, 2729. <https://doi.org/10.3390/nu13082729>
- Khalaf, M.A.M., Younis, R.H.A., El-Fakahany, H., 2019. Effect of Low-Level Environmental Lead Exposure on the Onset of Male Puberty. *Int J Toxicol* 38, 209–214. <https://doi.org/10.1177/1091581819848411>

- Kicinski, M., Vermeir, G., Van Larebeke, N., Den Hond, E., Schoeters, G., Bruckers, L., Sioen, I., Bijmens, E., Roels, H.A., Baeyens, W., Viaene, M.K., Nawrot, T.S., 2015. Neurobehavioral performance in adolescents is inversely associated with traffic exposure. *Environ Int* 75, 136–143. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2014.10.028>
- Kim, K.H., Jahan, S.A., Kabir, E., Brown, R.J.C., 2013. A review of airborne polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) and their human health effects. *Environ Int* 60, 71–80. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2013.07.019>
- Kim, M.J., Kim, S., Choi, S., Lee, I., Moon, M.K., Choi, K., Park, Y.J., Cho, Y.H., Kwon, Y.M., Yoo, J., Cheon, G.J., Park, J., 2021. Association of exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons and heavy metals with thyroid hormones in general adult population and potential mechanisms. *Science of The Total Environment* 762, 144227. <https://doi.org/10.1016/J.SCITOTENV.2020.144227>
- Koppen, G., Franken, C., Den Hond, E., Plusquin, M., Reimann, B., Leermakers, M., Covaci, A., Nawrot, T., Van Larebeke, N., Schoeters, G., Bruckers, L., Govarts, E., 2020a. Pooled analysis of genotoxicity markers in relation to exposure in the Flemish Environment and Health Studies (FLEHS) between 1999 and 2018. *Environ Res*. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2020.110002>
- Koppen, G., Franken, C., Den Hond, E., Plusquin, M., Reimann, B., Leermakers, M., Covaci, A., Nawrot, T., Van Larebeke, N., Schoeters, G., Bruckers, L., Govarts, E., 2020b. Pooled analysis of genotoxicity markers in relation to exposure in the Flemish Environment and Health Studies (FLEHS) between 1999 and 2018. *Environ Res*. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2020.110002>
- Kravchenko, J., Darrah, T.H., Miller, R.K., Lyerly, H.K., Vengosh, A., 2014. A review of the health impacts of barium from natural and anthropogenic exposure. *Environ Geochem Health* 36, 797–814. <https://doi.org/10.1007/s10653-014-9622-7>
- Lacy, P., Stow, J.L., 2011. Cytokine release from innate immune cells: association with diverse membrane trafficking pathways. *Blood* 118, 9–18. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-08-265892>
- Lewis, R., Johns, L., Meeker, J., 2015. Serum Biomarkers of Exposure to Perfluoroalkyl Substances in Relation to Serum Testosterone and Measures of Thyroid Function among Adults and Adolescents from NHANES 2011–2012. *Int J Environ Res Public Health* 12, 6098–6114. <https://doi.org/10.3390/ijerph120606098>
- Li, A.J., Pal, V.K., Kannan, K., 2021. A review of environmental occurrence, toxicity, biotransformation and biomonitoring of volatile organic compounds. *Environmental Chemistry and Ecotoxicology* 3, 91–116. <https://doi.org/10.1016/j.encco.2021.01.001>
- Li, K., Yin, R., Wang, Y., Zhao, D., 2021. Associations between exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons and metabolic syndrome in U.S. adolescents: Cross-sectional results from the National Health and Nutrition Examination Survey (2003–2016) data. *Environ Res* 202, 111747. <https://doi.org/10.1016/J.ENVRES.2021.111747>
- Li, Z., Lewin, M., Ruiz, P., Nigra, A.E., Henderson, N.B., Jarrett, J.M., Ward, C., Zhu, J., Umans, J.G., O'Leary, M., Zhang, Y., Ragin-Wilson, A., Navas-Acien, A., 2022. Blood cadmium, lead, manganese, mercury, and selenium levels in American Indian populations: The Strong Heart Study. *Environ Res* 215, 114101. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2022.114101>
- Liu, J., Drane, W., Liu, X., Wu, T., 2009a. Examination of the relationships between environmental exposures to volatile organic compounds and biochemical liver tests: application of canonical correlation analysis. *Environ Res* 109, 193–199. <https://doi.org/10.1016/J.ENVRES.2008.11.002>
- Liu, J., Drane, W., Liu, X., Wu, T., 2009b. Examination of the relationships between environmental exposures to volatile organic compounds and biochemical liver tests: application of canonical correlation analysis. *Environ Res* 109, 193–199. <https://doi.org/10.1016/J.ENVRES.2008.11.002>
- Lopez-Espinosa, M.-J., Carrizosa, C., Luster, M.I., Margolick, J.B., Costa, O., Leonardi, G.S., Fletcher, T., 2021. Perfluoroalkyl substances and immune cell counts in adults from the Mid-Ohio Valley (USA). *Environ Int* 156, 106599. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2021.106599>
- Lu, S., Ren, L., Fang, J., Ji, J., Liu, G., Zhang, J., Zhang, H., Luo, R., Lin, K., Fan, R., 2016. Trace elements are associated with urinary 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine level: a case study of college students in Guangzhou, China. *Environmental Science and Pollution Research* 23, 8484–8491. <https://doi.org/10.1007/s11356-016-6104-8>
- McGuinn, L.A., Voss, R.W., Laurent, C.A., Greenspan, L.C., Kushi, L.H., Windham, G.C., 2016. Residential proximity to traffic and female pubertal development. *Environ Int* 94, 635–641. <https://doi.org/10.1016/J.ENVINT.2016.06.031>
- Min, Y., Lim, H., Kim, H., 2015. Biomarkers for polycyclic aromatic hydrocarbons and serum liver enzymes. *Am J Ind Med* 58, 764–772. <https://doi.org/10.1002/ajim.22463>
- Mitra, P., Sharma, S., Purohit, P., Sharma, P., 2017. Clinical and molecular aspects of lead toxicity: An update. *Crit Rev Clin Lab Sci* 54, 506–528. <https://doi.org/10.1080/10408363.2017.1408562>
- Miyake, K., Karasuyama, H., 2017. Emerging roles of basophils in allergic inflammation. *Allergology International* 66, 382–391. <https://doi.org/10.1016/J.ALIT.2017.04.007>

- Moore, S., Paalanen, L., Melymuk, L., Katsonouri, A., Kolossa-Gehring, M., Tolonen, H., 2022. The Association between ADHD and Environmental Chemicals—A Scoping Review. *Int J Environ Res Public Health* 19, 2849. <https://doi.org/10.3390/IJERPH19052849/S1>
- Movahedinia, A., Salamat, N., Kheradmand, P., 2018. Effects of the environmental endocrine disrupting compound benzo[a]pyrene on thyroidal status of abu mullet (*Liza abu*) during short-term exposure. *Toxicol Rep* 5, 377–382. <https://doi.org/10.1016/J.TOXREP.2018.02.018>
- Naghizadeh, A., Esform, A., Rezaei, M., Farkhondeh, T., Samarghandian, S., 2022. Environmental arsenic exposure and its toxicological effect on thyroid function: a systematic review. *Rev Environ Health* 37, 281–289. <https://doi.org/10.1515/REVEH-2021-0025/MACHINEREADABLECITATION/RIS>
- Olivari, F.A., Hernández, P.P., Allende, M.L., 2008. Acute copper exposure induces oxidative stress and cell death in lateral line hair cells of zebrafish larvae. *Brain Res* 1244, 1–12. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2008.09.050>
- Oliveira, M., Slezakova, K., Delerue-Matos, C., Pereira, M.C., Morais, S., 2019. Children environmental exposure to particulate matter and polycyclic aromatic hydrocarbons and biomonitoring in school environments: A review on indoor and outdoor exposure levels, major sources and health impacts. *Environ Int* 124, 180–204. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2018.12.052>
- Omoike, O.E., Pack, R.P., Mamudu, H.M., Liu, Y., Strasser, S., Zheng, S., Okoro, J., Wang, L., 2021. Association between per and polyfluoroalkyl substances and markers of inflammation and oxidative stress. *Environ Res* 196, 110361. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2020.110361>
- Oulhote, Y., Shamim, Z., Kielsen, K., Weihe, P., Grandjean, P., Ryder, L.P., Heilmann, C., 2017a. Children's white blood cell counts in relation to developmental exposures to methylmercury and persistent organic pollutants. *Reproductive Toxicology*. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2016.08.001>
- Oulhote, Y., Shamim, Z., Kielsen, K., Weihe, P., Grandjean, P., Ryder, L.P., Heilmann, C., 2017b. Children's white blood cell counts in relation to developmental exposures to methylmercury and persistent organic pollutants. *Reproductive Toxicology*. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2016.08.001>
- Paithankar, J.G., Saini, S., Dwivedi, S., Sharma, A., Chowdhuri, D.K., 2021. Heavy metal associated health hazards: An interplay of oxidative stress and signal transduction. *Chemosphere* 262, 128350. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2020.128350>
- Parvez, F., Lauer, F.T., Factor-Litvak, P., Liu, X., Santella, R.M., Islam, T., Eunus, M., Alam, N., Sarwar, G., Rahman, M., Ahsan, H., Graziano, J., Burchiel, S.W., 2019. Assessment of arsenic and polycyclic aromatic hydrocarbon (PAH) exposures on immune function among males in Bangladesh. *PLoS One* 14, e0216662. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0216662>
- Pereira, T.C.B., Campos, M.M., Bogo, M.R., 2016. Copper toxicology, oxidative stress and inflammation using zebrafish as experimental model. *J Appl Toxicol* 36, 876–885. <https://doi.org/10.1002/JAT.3303>
- Perry, W.J., Weiss, A., Van de Plas, R., Spraggins, J.M., Caprioli, R.M., Skaar, E.P., 2020. Integrated molecular imaging technologies for investigation of metals in biological systems: A brief review. *Curr Opin Chem Biol* 55, 127–135. <https://doi.org/10.1016/J.CBPA.2020.01.008>
- Piironen, J., Vehtari, A., 2017. Sparsity information and regularization in the horseshoe and other shrinkage priors. <https://doi.org/10.1214/17-EJS1337SI> 11, 5018–5051. <https://doi.org/10.1214/17-EJS1337SI>
- Plum, L.M., Rink, L., Hajo, H., 2010. The essential toxin: impact of zinc on human health. *Int J Environ Res Public Health* 7, 1342–1365. <https://doi.org/10.3390/IJERPH7041342>
- Poddalgoda, D., Macey, K., Assad, H., Krishnan, K., 2017. Development of biomonitoring equivalents for barium in urine and plasma for interpreting human biomonitoring data. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 86, 303–311. <https://doi.org/10.1016/J.YRTPH.2017.03.022>
- Poddalgoda, D., Macey, K., Hancock, S., 2019. Derivation of biomonitoring equivalents (BE values) for zinc. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 106, 178–186. <https://doi.org/10.1016/J.YRTPH.2019.04.018>
- Remy, S., Hambach, R., Van Sprundel, M., Teughels, C., Nawrot, T.S., Buekers, J., Cornelis, C., Bruckers, L., Schoeters, G., 2019a. Intelligence gain and social cost savings attributable to environmental lead exposure reduction strategies since the year 2000 in Flanders, Belgium. *Environmental Health* 18, 113. <https://doi.org/10.1186/s12940-019-0548-5>
- Remy, S., Hambach, R., Van Sprundel, M., Teughels, C., Nawrot, T.S., Buekers, J., Cornelis, C., Bruckers, L., Schoeters, G., 2019b. Intelligence gain and social cost savings attributable to environmental lead exposure reduction strategies since the year 2000 in Flanders, Belgium. *Environ Health* 18, 1–9. <https://doi.org/10.1186/S12940-019-0548-5/TABLES/2>
- Robberecht, H., Verlaet, A.A.J., Breynaert, A., de Bruyne, T., Hermans, N., 2020. Magnesium, Iron, Zinc, Copper and Selenium Status in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD). *Molecules* 25. <https://doi.org/10.3390/MOLECULES25194440>
- Rosales, C., 2018. Neutrophil: A Cell with Many Roles in Inflammation or Several Cell Types? *Front Physiol* 9, 113. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00113>

- Rossner, P., Orhan, H., Koppen, G., Sakai, K., Santella, R.M., Ambroz, A., Rossnerova, A., Sram, R.J., Ciganek, M., Neca, J., Arzuk, E., Mutlu, N., Cooke, M.S., 2016. Urinary 8-oxo-7,8-dihydro-2'-deoxyguanosine analysis by an improved ELISA: An inter-laboratory comparison study. *Free Radic Biol Med* 95, 169–179. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2016.03.016>
- Rousseau, M.-C., Straif, K., Siemiatycki, J., 2005. IARC Carcinogen Update. *Environ Health Perspect* 113. <https://doi.org/10.1289/ehp.113-1280416>
- Ruan, F., Zhang, J., Liu, J., Sun, X., Li, Y., Xu, S., Xia, W., 2022. Association between prenatal exposure to metal mixtures and early childhood allergic diseases. *Environ Res* 206, 112615. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2021.112615>
- Rundle, A.G., Gallagher, D., Herbstman, J.B., Goldsmith, J., Holmes, D., Hassoun, A., Oberfield, S., Miller, R.L., Andrews, H., Widen, E.M., Hoepner, L.A., Perera, F., 2019. Prenatal exposure to airborne polycyclic aromatic hydrocarbons and childhood growth trajectories from age 5–14 years. *Environ Res* 177, 108595. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2019.108595>
- Sabir, S., Akash, M.S.H., Fiayyaz, F., Saleem, U., Mehmood, M.H., Rehman, K., 2019. Role of cadmium and arsenic as endocrine disruptors in the metabolism of carbohydrates: Inserting the association into perspectives. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 114, 108802. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.108802>
- Schoeters, G., Den Hond, E., Zuurbier, M., Naginiene, R., Van Den Hazel, P., Stilianakis, N., Ronchetti, R., Koppe, J., 2006. Cadmium and children: Exposure and health effects. *Acta Paediatr* 95, 50–54. <https://doi.org/10.1080/08035320600886232>
- Schroijen, C., Baeyens, W., Schoeters, G., Den Hond, E., Koppen, G., Bruckers, L., Nelen, V., Van De Mierop, E., Bilau, M., Covaci, A., Keune, H., Loots, I., Kleinjans, J., Dhooge, W., Van Larebeke, N., 2008. Internal exposure to pollutants measured in blood and urine of Flemish adolescents in function of area of residence. *Chemosphere* 71, 1317–1325. <https://doi.org/10.1016/J.CHEMOSPHERE.2007.11.053>
- Scientific Opinion on Lead in Food, 2010. . *EFSA Journal* 8. <https://doi.org/10.2903/J.EFSA.2010.1570>
- Selders, G.S., Fetz, A.E., Radic, M.Z., Bowlin, G.L., 2017. An overview of the role of neutrophils in innate immunity, inflammation and host-biomaterial integration. *Regen Biomater* 4, 55–68. <https://doi.org/10.1093/rb/rbw041>
- Skalny, A. V., Mazaletskaia, A.L., Ajsuvakova, O.P., Bjørklund, G., Skalnaya, M.G., Chao, J.C.J., Chernova, L.N., Shakieva, R.A., Kopylov, P.Y., Skalny, A.A., Tinkov, A.A., 2020. Serum zinc, copper, zinc-to-copper ratio, and other essential elements and minerals in children with attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology* 58, 126445. <https://doi.org/10.1016/J.JTEMB.2019.126445>
- Snyder, R., Witz, G., Goldstein, B.D., 1993. The toxicology of benzene. *Environ Health Perspect* 100, 293–306. <https://doi.org/10.1289/ehp.93100293>
- Spector, J.T., Navas-Acien, A., Fadrowski, J., Guallar, E., Jaar, B., Weaver, V.M., 2011. Associations of blood lead with estimated glomerular filtration rate using MDRD, CKD-EPI and serum cystatin C-based equations. *Nephrol Dial Transplant* 26, 2786–2792. <https://doi.org/10.1093/NDT/GFQ773>
- Staessen, J.A., Nawrot, T., Den Hond, E., Thijs, L., Fagard, R., Hoppenbrouwers, K., Koppen, G., Nelen, V., Schoeters, G., Vanderschueren, D., Van Heck, E., Verschaeve, L., Vlietinck, R., Roels, H.A., 2001. Renal function, cytogenetic measurements, and sexual development in adolescents in relation to environmental pollutants: A feasibility study of biomarkers. *Lancet* 357, 1660–1669. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)04822-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)04822-4)
- Steenhof, M., Janssen, N.A.H., Strak, M., Hoek, G., Gosens, I., Mudway, I.S., Kelly, F.J., Harrison, R.M., Pieters, R.H.H., Cassee, F.R., Brunekreef, B., 2014. Air pollution exposure affects circulating white blood cell counts in healthy subjects: the role of particle composition, oxidative potential and gaseous pollutants – the RAPTES project. *Inhal Toxicol* 26, 141–165. <https://doi.org/10.3109/08958378.2013.861884>
- Steunpunt Milieu en Gezondheid, 2020. Vlaamse Humane-Biomonitoringprogramma 2016-2020: Referentiewaarden Bij Jongeren.
- Steunpunt milieu en gezondheid, n.d. Wat meten we? (factsheets) - milieu-en-gezondheid.be [WWW Document]. URL <https://www.milieu-en-gezondheid.be/nl/onderzoek/wat-meten-we> (accessed 12.15.21).
- Tain, Y.L., Hsu, C.N., 2017. Developmental origins of chronic kidney disease: Should we focus on early life? *Int J Mol Sci* 18. <https://doi.org/10.3390/ijms18020381>
- Tao, C., Fan, Y., Niu, R., Li, Z., Qian, H., Yu, H., Xu, Qiaoqiao, Xu, Qiujin, Lu, C., 2021. Urinary polycyclic aromatic hydrocarbons and sex hormones in children and adolescents: Evidence from NHANES. *Ecotoxicol Environ Saf* 216. <https://doi.org/10.1016/J.ECOENV.2021.112215>
- Tchounwou, P.B., Yedjou, C.G., Patlolla, A.K., Sutton, D.J., 2012. Heavy metal toxicity and the environment. *Exp Suppl* 101, 133–164. https://doi.org/10.1007/978-3-7643-8340-4_6

- Thomson, E., Bushnik, T., Wong, S.L., Holloway, A.C., Thomson, E.M., 2020. Association of urinary polycyclic aromatic hydrocarbons and obesity in children aged 3–18: Canadian Health Measures Survey 2009–2015. *J Dev Orig Health Dis* 11, 623–631. <https://doi.org/10.1017/S2040174419000825>
- Tinkov, A.A., Filippini, T., Ajsuvakova, O.P., Aaseth, J., Gluhcheva, Y.G., Ivanova, J.M., Bjørklund, G., Skalnaya, M.G., Gatiatulina, E.R., Popova, E. V., Nemereshina, O.N., Vinceti, M., Skalny, A. V., 2017. The role of cadmium in obesity and diabetes. *Science of The Total Environment* 601–602, 741–755. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2017.05.224>
- Tong, J., Liang, C.M., Huang, K., Xiang, H.Y., Qi, J., Feng, L.L., Lai, Y.P., Shao, S.S., Wu, X.Y., Tao, F.B., 2020. Prenatal serum thallium exposure and 36-month-old children's attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms: Ma'anshan birth cohort study. *Chemosphere* 244, 125499. <https://doi.org/10.1016/J.CHEMOSPHERE.2019.125499>
- Tsai, T.-L., Lei, W.-T., Kuo, C.-C., Sun, H.-L., Su, P.-H., Wang, S.-L., 2021. Maternal and childhood exposure to inorganic arsenic and airway allergy – A 15-Year birth cohort follow-up study. *Environ Int* 146, 106243. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.106243>
- Turan, S., Topcu, B., Gökçe, I., Güran, T., Atay, Z., Omar, A., Akçay, T., Bereket, A., 2011. Serum Alkaline Phosphatase Levels in Healthy Children and Evaluation of Alkaline Phosphatasez-scores in Different Types of Rickets. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 3, 7. <https://doi.org/10.4274/JCRPE.V3I1.02>
- United States Environmental Protection Agency (EPA), 2016. Chromium Compounds.
- Van Larebeke, N., Sioen, I., Hond, E. Den, Nelen, V., Van de Mierop, E., Nawrot, T., Bruckers, L., Schoeters, G., Baeyens, W., 2015. Internal exposure to organochlorine pollutants and cadmium and self-reported health status: A prospective study. *Int J Hyg Environ Health* 218, 232–245. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2014.11.002>
- Verheyen, V., Remy, S., Wauters, N., Govaerts, E., Schoeters, G., Colles, A., 2022. FLEHS IV (2016–2020): Blootstellingeffect associaties. Tussentijds rapport Bisfenolen, pesticiden, perfluorverbindingen, zware metalen en spoorelementen.
- Verheyen, V.J., Remy, S., Govarts, E., Colles, A., Rodriguez Martin, L., Koppen, G., Voorspoels, S., Bruckers, L., Bijmens, E.M., Vos, S., Morrens, B., Coertjens, D., De Decker, A., Franken, C., Den Hond, E., Nelen, V., Covaci, A., Loots, I., De Henauw, S., Van Larebeke, N., Teughels, C., Nawrot, T.S., Schoeters, G., 2021a. Urinary Polycyclic Aromatic Hydrocarbon Metabolites Are Associated with Biomarkers of Chronic Endocrine Stress, Oxidative Stress, and Inflammation in Adolescents: FLEHS-4 (2016–2020). *Toxics* 9, 245. <https://doi.org/10.3390/toxics9100245>
- Verheyen, V.J., Remy, S., Govarts, E., Colles, A., Rodriguez Martin, L., Koppen, G., Voorspoels, S., Bruckers, L., Bijmens, E.M., Vos, S., Morrens, B., Coertjens, D., De Decker, A., Franken, C., Den Hond, E., Nelen, V., Covaci, A., Loots, I., De Henauw, S., Van Larebeke, N., Teughels, C., Nawrot, T.S., Schoeters, G., 2021b. Urinary Polycyclic Aromatic Hydrocarbon Metabolites Are Associated with Biomarkers of Chronic Endocrine Stress, Oxidative Stress, and Inflammation in Adolescents: FLEHS-4 (2016–2020). *Toxics* 9, 245. <https://doi.org/10.3390/toxics9100245>
- Verheyen, V.J., Remy, S., Wauters, N., Govarts, E., Schoeters, G., Colles, A., 2022. FLEHS IV (2016–2020): Blootstelling-effect associaties. Brussels.
- Vlaamse Milieumaatschappij (VMM), n.d. Zware metalen in grondwater [WWW Document]. URL <https://www.vmm.be/water/grondwater/zware-metalen-in-grondwater> (accessed 11.30.22).
- Wagner, P.A., Bailey, L.B., Christakis, G.J., Dinning, J.S., 1985. Serum zinc concentrations in adolescents as related to sexual maturation. *Hum Nutr Clin Nutr* 39, 459–62.
- Wang, I.J., Karmaus, W.J.J., Yang, C.C., 2017. Polycyclic aromatic hydrocarbons exposure, oxidative stress, and asthma in children. *Int Arch Occup Environ Health*. <https://doi.org/10.1007/s00420-017-1198-y>
- Wang, J., Guo, X., Chen, Y., Zhang, W., Ren, J., Gao, A., 2021. Association between benzene exposure, serum levels of cytokines and hematological measures in Chinese workers: A cross-sectional study. *Ecotoxicol Environ Saf* 207, 111562. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2020.111562>
- Wang, L., Hu, W., Xia, Y., Wang, X., 2017. Associations between urinary polycyclic aromatic hydrocarbon metabolites and serum testosterone in U.S. adult males: National Health and nutrition examination survey 2011–2012. *Environ Sci Pollut Res Int* 24, 7607–7616. <https://doi.org/10.1007/S11356-017-8407-9>
- Wang, Z., Sun, Y., Yao, W., Ba, Q., Wang, H., 2021. Effects of Cadmium Exposure on the Immune System and Immunoregulation. *Front Immunol* 12, 695484. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.695484>
- West, C.N., Schell, L.M., Gallo, M. V., 2021. Sex differences in the association of measures of sexual maturation to common toxicants: Lead, dichloro-diphenyl-trichloroethane (DDT), dichloro-diphenyl-dichloroethylene (DDE), and polychlorinated biphenyls (PCBs). *Ann Hum Biol* 48, 485–502. <https://doi.org/10.1080/03014460.2021.1998623>
- Williams, P.L., Sergeyev, O., Lee, M.M., Korrick, S.A., Burns, J.S., Humblet, O., DelPrato, J., Revich, B., Hauser, R., 2010. Blood lead levels and delayed onset of puberty in a longitudinal study of Russian boys. *Pediatrics* 125. <https://doi.org/10.1542/PEDS.2009-2575>

- World Health Organization, International Programme on Chemical Safety & WHO Task Group on Environmental Health Criteria for Chromium, 1988. Chromium.
- Wu, C.-C., Chen, Y.-C., 2017a. Assessment of Industrial Antimony Exposure and Immunologic Function for Workers in Taiwan. *Int J Environ Res Public Health* 14, 689. <https://doi.org/10.3390/ijerph14070689>
- Wu, C.-C., Chen, Y.-C., 2017b. Assessment of Industrial Antimony Exposure and Immunologic Function for Workers in Taiwan. *Int J Environ Res Public Health* 14, 689. <https://doi.org/10.3390/ijerph14070689>
- Xiao, L., Yang, C., Gu, W., Liu, R., Chen, D., 2022. Associations between serum copper, zinc, selenium level and sex hormones among 6-19 years old children and adolescents in NHANES 2013-2016. *Front Endocrinol (Lausanne)* 13. <https://doi.org/10.3389/FENDO.2022.924338>
- Xing, W., Gu, W., Liang, M., Wang, Z., Fan, D., Zhang, B., Wang, L., 2023. Sex-specific effect of urinary metabolites of polycyclic aromatic hydrocarbons on thyroid profiles: results from NHANES 2011-2012. *Environ Sci Pollut Res Int* 30, 47168–47181. <https://doi.org/10.1007/S11356-023-25693-3>
- Xiong, L., Fan, C., Song, J., Wan, Y., Lin, X., Su, Z., Qiu, J., Wu, W., He, Z., Wu, Y., Yang, X., 2022. Associations of long-term cadmium exposure with peripheral white blood cell subtype counts and indices in residents of cadmium-polluted areas. *Chemosphere* 308, 135946. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2022.135946>
- Xu, C., Liu, Q., Liang, J., Weng, Z., Xu, J., Jiang, Z., Gu, A., 2021. Urinary biomarkers of polycyclic aromatic hydrocarbons and their associations with liver function in adolescents. *Environmental Pollution* 278, 116842. <https://doi.org/10.1016/J.ENVPOL.2021.116842>
- Yang, C., Li, Y., Ding, R., Xing, H., Wang, R., Zhang, M., 2022. Lead exposure as a causative factor for metabolic associated fatty liver disease (MAFLD) and a lead exposure related nomogram for MAFLD prevalence. *Front Public Health* 10. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.1000403>
- Yang, C., Wang, Z., 2022. The Epitranscriptomic Mechanism of Metal Toxicity and Carcinogenesis. *Int J Mol Sci* 23. <https://doi.org/10.3390/IJMS231911830>
- Yang, H., Ge, A., Xie, H., Li, W., Qin, Y., Yang, W., Wang, D., Gu, W., Wang, X., 2022. Effects of Ambient Air Pollution on Precocious Puberty: A Case-Crossover Analysis in Nanjing, China. *J Clin Med* 12. <https://doi.org/10.3390/JCM12010282>
- Yang, P., Sun, H., Gong, Y.J., Wang, Y.X., Liu, C., Chen, Y.J., Sun, L., Huang, L.L., Ai, S.H., Lu, W.Q., Zeng, Q., 2017. Repeated measures of urinary polycyclic aromatic hydrocarbon metabolites in relation to altered reproductive hormones: A cross-sectional study in China. *Int J Hyg Environ Health* 220, 1340–1346. <https://doi.org/10.1016/J.IJHEH.2017.09.004>
- Yao, B., Lu, X., Xu, L., Wang, Y., Qu, H., Zhou, H., 2020. Relationship between low-level lead, cadmium and mercury exposures and blood pressure in children and adolescents aged 8–17 years: An exposure-response analysis of NHANES 2007–2016. *Science of The Total Environment* 726, 138446. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.138446>
- Yoshihisa, Y., Shimizu, T., 2012. Metal Allergy and Systemic Contact Dermatitis: An Overview. *Dermatol Res Pract* 2012, 1–5. <https://doi.org/10.1155/2012/749561>
- Yuan, Q., Jin, K., Zhou, X., Qiu, Z., Li, J., Jin, D., Zhang, Z., Zhang, C., Yang, L., Zhan, Y., Qiu, S., Wei, Q., 2022. Urinary polycyclic aromatic hydrocarbon metabolites are positively related to serum testosterone levels of males and serum estradiol levels of females among U.S. adults. *Front Endocrinol (Lausanne)* 13. <https://doi.org/10.3389/FENDO.2022.1037098>
- Zhang, Hanxiyue, Han, Y., Qiu, X., Wang, Y., Li, W., Liu, J., Chen, X., Li, R., Xu, F., Chen, W., Yang, Q., Fang, Y., Fan, Y., Wang, J., Zhang, Hongyin, Zhu, T., 2020. Association of internal exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons with inflammation and oxidative stress in prediabetic and healthy individuals. *Chemosphere*. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2020.126748>
- Zhou, Q., Xi, S., 2018. A review on arsenic carcinogenesis: Epidemiology, metabolism, genotoxicity and epigenetic changes. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 99, 78–88. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2018.09.010>
- Zou, H., Hastie, T., 2005. Regularization and Variable Selection Via the Elastic Net. *J R Stat Soc Series B Stat Methodol* 67, 301–320. <https://doi.org/10.1111/J.1467-9868.2005.00503.X>

BIJLAGE A: BESCHRIJVENDE STATISTIEK BLOOTSTELLINGSMERKERS DEELNEMERSGROEP OPGENOMEN IN DE MODELLEN

Onderstaande tabel geeft de spreiding weer van de biomerkers voor de metalen, spoorelementen, polycyclische aromatische koolstoffen en benzeen in de groep deelnemers die werden opgenomen in de mengselmodellen.

Merker	N	Missing (N)	% >= LIM	GM (95%CI)	P05	P10	P25	P50	P75	P90	P95
Ag (argentum) in bloed (µg/L)	267	0	54	0,02 (0,02; 0,02)	<LIM	<LIM	<LIM	0,02	0,03	0,07	0,12
Ba (barium) in bloed (µg/L)	267	0	100	2,12 (2,07; 2,16)	1,66	1,76	1,90	2,08	2,33	2,58	2,75
Bi (bismut) in bloed (µg/L)	267	0	10		<LIM	<LIM	<LIM	<LIM	<LIM	0,01	0,02
Cd (cadmium) in bloed (µg/L)	267	0	100	0,15 (0,15; 0,16)	0,08	0,10	0,12	0,15	0,19	0,25	0,30
Ce (cerium) in bloed (µg/L)	267	0	0,7		<LIM	<LIM	<LIM	<LIM	<LIM	<LIM	<LIM
Co (kobalt) in bloed (µg/L)	267	0	100	0,19 (0,18; 0,20)	0,10	0,12	0,14	0,18	0,25	0,32	0,41
Cs (cesium) in bloed (µg/L)	267	0	100	1,81 (1,75; 1,87)	1,22	1,33	1,49	1,80	2,16	2,47	2,70
Cu (koper) in bloed (µg/L)	267	0	100	717 (704; 731)	586	607	647	710	772	848	947
Ga (gallium) in bloed (µg/L)	267	0	80	0,03 (0,02; 0,03)	<LIM	<LIM	0,02	0,03	0,04	0,05	0,06
Mn (mangaan) in bloed (µg/L)	267	0	100	8,52 (8,25; 8,81)	5,55	6,04	7,15	8,53	10,14	11,84	13,58
Mo (molybdeen) in bloed (µg/L)	267	0	100	0,72 (0,68; 0,75)	0,41	0,47	0,57	0,70	0,86	1,08	1,28
Ni (nikkel) in bloed (µg/L)	267	0	25		<LIM	<LIM	<LIM	<LIM	0,31	0,65	1,55
Pb (lood) in bloed (µg/L)	267	0	100	8,74 (8,27; 9,24)	4,34	4,94	6,38	8,38	11,85	15,47	18,14
Pt (platinum) in bloed (µg/L)	267	0	33	0,01 (0,01; 0,01)	<LIM	<LIM	<LIM	<LIM	0,01	0,01	0,02
Se (selenium) in bloed (µg/L)	267	0	100	115 (113; 117)	90,34	92,98	103	115	129	141	149
Sn (tin) in bloed (µg/L)	267	0	100	0,20 (0,19; 0,22)	0,12	0,13	0,16	0,19	0,24	0,33	0,50
Sr (strontium) in bloed (µg/L)	267	0	100	19,81 (18,86; 20,81)	11,00	12,19	14,81	19,03	24,36	31,37	41,14

Bijlage A: Beschrijvende statistiek blootstellingsmerkers deelnemersgroep opgenomen in de modellen

Merker	N	Missing (N)	% >= LIM	GM (95%CI)	P05	P10	P25	P50	P75	P90	P95
As (total arseen) in bloed (µg/L)	267	0	100	0,73 (0,66; 0,79)	0,23	0,29	0,40	0,68	1,16	1,91	2,79
Cr (chromium) in bloed (µg/L)	267	0	59	0,25 (0,22; 0,29)	<LIM	<LIM	<LIM	0,25	0,48	0,94	1,82
Te (tellurium) in bloed (µg/L)	267	0	100	0,17 (0,16; 0,18)	0,08	0,09	0,14	0,19	0,24	0,26	0,26
Tl (thallium) in bloed (µg/L)	267	0	100	0,03 (0,03; 0,03)	0,02	0,02	0,02	0,03	0,03	0,04	0,04
U (uranium) in bloed (µg/L)	267	0	0,7		<LIM	<LIM	<LIM	<LIM	<LIM	<LIM	<LIM
V (vanadium) in bloed (µg/L)	267	0	2		<LIM	<LIM	<LIM	<LIM	<LIM	<LIM	<LIM
W (wolfram) in bloed (µg/L)	267	0	2		<LIM	<LIM	<LIM	<LIM	<LIM	<LIM	<LIM
Zn (zink) in bloed (µg/L)	267	0	100	5325 (5227; 5424)	4119	4318	4931	5333	5928	6461	6861
Ag in urine (µg/L)	267	0	97	0,03 (0,03; 0,03)	0,01	0,01	0,02	0,03	0,05	0,07	0,09
Ag in urine (µg/L), genormaliseerd voor SG	267	0	97	0,04 (0,04; 0,05)	0,01	0,02	0,03	0,04	0,07	0,11	0,17
AsB in urine (µg/L)	267	0	68	1,64 (1,30; 2,07)	<LIM	<LIM	<LIM	1,90	6,93	17,40	30,17
AsB in urine (µg/L), genormaliseerd voor SG	267	0	68	2,29 (1,82; 2,88)	0,09	0,18	0,52	3,19	10,01	20,84	37,46
As(V) in urine (µg/L)	267	0	4		<LIM	<LIM	<LIM	<LIM	<LIM	<LIM	<LIM
As(V) in urine (µg/L), genormaliseerd voor SG	267	0	4	0,36 (0,33; 0,39)	0,20	0,20	0,20	0,30	0,50	1,00	1,50
As(III) in urine (µg/L)	267	0	24		<LIM	<LIM	<LIM	<LIM	<LIM	0,90	1,30
As(III) in urine (µg/L), genormaliseerd voor SG	267	0	24	0,48 (0,43; 0,53)	0,20	0,20	0,30	0,40	0,80	1,20	2,00
Ba in urine (µg/L)	267	0	100	2,05 (1,82; 2,30)	0,30	0,53	1,23	2,17	4,35	7,02	8,01
Ba in urine (µg/L), genormaliseerd voor SG	267	0	100	2,86 (2,61; 3,15)	0,93	1,07	1,72	2,68	4,63	8,15	11,00
Bi in urine (µg/L)	267	0	74	0,01 (0,01; 0,01)	<LIM	<LIM	<LIM	0,01	0,01	0,03	0,04

Bijlage A: Beschrijvende statistiek blootstellingsmerkers deelnemersgroep opgenomen in de modellen

Merker	N	Missing (N)	% >= LIM	GM (95%CI)	P05	P10	P25	P50	P75	P90	P95
Bi in urine (µg/L), genormaliseerd voor SG	267	0	74	0,01 (0,01; 0,01)	0,00	0,00	0,01	0,01	0,02	0,03	0,04
Cd in urine (µg/L)	267	0	99	0,27 (0,25; 0,30)	0,05	0,09	0,16	0,33	0,53	0,67	0,85
Cd in urine (µg/L), genormaliseerd voor SG	267	0	99	0,38 (0,36; 0,41)	0,15	0,20	0,27	0,39	0,56	0,70	0,88
Ce in urine (µg/L)	267	0	90	0,00 (0,00; 0,00)	<LIM	0,00	0,00	0,00	0,01	0,01	0,02
Ce in urine (µg/L), genormaliseerd voor SG	267	0	90	0,00 (0,00; 0,00)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,01	0,01	0,02
Co in urine (µg/L)	267	0	100	0,61 (0,54; 0,68)	0,09	0,13	0,36	0,65	1,23	1,97	2,67
Co in urine (µg/L), genormaliseerd voor SG	267	0	100	0,85 (0,77; 0,93)	0,26	0,31	0,48	0,84	1,46	2,25	3,16
Cs in urine (µg/L)	267	0	100	4,73 (4,34; 5,15)	1,19	1,66	3,29	5,49	7,42	9,59	11,56
Cs in urine (µg/L), genormaliseerd voor SG	267	0	100	6,61 (6,30; 6,93)	3,77	4,25	5,28	6,53	7,96	10,28	12,22
Cu in urine (µg/L)	267	0	100	9,68 (8,88; 10,56)	2,27	3,63	6,93	11,07	15,47	21,38	26,01
Cu in urine (µg/L), genormaliseerd voor SG	267	0	100	13,54 (12,81; 14,30)	7,54	8,34	10,26	13,02	16,46	24,25	29,00
DMA in urine (µg/L)	267	0	97	3,36 (3,01; 3,74)	0,63	1,09	2,06	3,36	5,70	8,76	13,75
DMA in urine (µg/L), genormaliseerd voor SG	267	0	97	4,69 (4,32; 5,09)	1,70	2,19	3,03	4,28	6,61	9,87	15,48
Hf in urine (µg/L)	267	0	70	0,00 (0,00; 0,00)	<LIM	<LIM	<LIM	0,00	0,01	0,02	0,03
Hf in urine (µg/L), genormaliseerd voor SG	267	0	70	0,01 (0,00; 0,01)	0,00	0,00	0,00	0,01	0,01	0,02	0,03
Li in urine (µg/L)	267	0	93	25,83 (23,34; 28,58)	<LIM	8,16	16,83	28,59	43,73	68,71	86,06
Li in urine (µg/L), genormaliseerd voor SG	267	0	93	36,10 (33,51; 38,89)	14,01	17,55	23,87	34,18	52,61	76,17	101
MMA in urine (µg/L)	267	0	58	0,62 (0,56; 0,68)	<LIM	<LIM	<LIM	0,67	1,09	1,58	1,93

Bijlage A: Beschrijvende statistiek blootstellingsmerkers deelnemersgroep opgenomen in de modellen

Merker	N	Missing (N)	% >= LIM	GM (95%CI)	P05	P10	P25	P50	P75	P90	P95
MMA in urine (µg/L), genormaliseerd voor SG	267	0	58	0,86 (0,79; 0,95)	0,22	0,35	0,62	0,89	1,32	1,98	2,62
Mn in urine (µg/L)	267	0	96	0,10 (0,09; 0,11)	0,02	0,04	0,06	0,10	0,18	0,31	0,40
Mn in urine (µg/L), genormaliseerd voor SG	267	0	96	0,14 (0,13; 0,15)	0,04	0,05	0,08	0,14	0,23	0,42	0,57
Mo in urine (µg/L)	267	0	100	54,25 (49,21; 59,81)	10,74	15,71	33,78	67,47	95,57	124	154
Mo in urine (µg/L), genormaliseerd voor SG	267	0	100	75,84 (71,11; 80,88)	28,21	36,90	59,45	77,82	102	131	196
Ni in urine (µg/L)	267	0	90	1,03 (0,89; 1,19)	<LIM	0,10	0,63	1,29	2,42	3,81	4,86
Ni in urine (µg/L), genormaliseerd voor SG	267	0	90	1,44 (1,27; 1,63)	0,19	0,35	0,86	1,76	2,76	4,49	5,92
Pb in urine (µg/L)	267	0	97	0,38 (0,34; 0,43)	0,07	0,14	0,25	0,45	0,72	1,04	1,18
Pb in urine (µg/L), genormaliseerd voor SG	267	0	97	0,53 (0,49; 0,58)	0,20	0,27	0,38	0,57	0,82	1,10	1,44
Pt in urine (µg/L)	267	0	57	0,00 (0,00; 0,00)	<LIM	<LIM	<LIM	0,00	0,01	0,05	0,07
Pt in urine (µg/L), genormaliseerd voor SG	267	0	57	0,01 (0,00; 0,01)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,01	0,08	0,11
Sb in urine (µg/L)	267	0	97	0,07 (0,06; 0,08)	0,01	0,03	0,05	0,08	0,11	0,18	0,22
Sb in urine (µg/L), genormaliseerd voor SG	267	0	97	0,10 (0,09; 0,10)	0,04	0,06	0,07	0,09	0,13	0,19	0,26
Sn in urine (µg/L)	267	0	99	0,34 (0,29; 0,39)	0,03	0,08	0,17	0,33	0,73	1,69	2,94
Sn in urine (µg/L), genormaliseerd voor SG	267	0	99	0,47 (0,42; 0,54)	0,12	0,15	0,23	0,41	0,91	1,96	2,94
Sr in urine (µg/L)	267	0	100	141 (126; 158)	21,42	38,78	85,21	164	261	416	522
Sr in urine (µg/L), genormaliseerd voor SG	267	0	100	198 (181; 215)	60,74	85,66	126	195	313	460	692
As in urine (µg/L)	267	0	100	9,79 (8,60; 11,16)	1,79	2,63	5,21	9,25	18,20	40,58	60,99

Bijlage A: Beschrijvende statistiek blootstellingsmerkers deelnemersgroep opgenomen in de modellen

Merker	N	Missing (N)	% >= LIM	GM (95%CI)	P05	P10	P25	P50	P75	P90	P95
As in urine (µg/L), genormaliseerd voor SG	267	0	100	13,69 (12,25; 15,30)	4,05	4,83	7,04	12,16	23,26	46,87	72,09
Cr in urine (µg/L)	267	0	84	0,11 (0,10; 0,13)	<LIM	<LIM	0,06	0,12	0,24	0,44	0,58
Cr in urine (µg/L), genormaliseerd voor SG	267	0	84	0,16 (0,14; 0,18)	0,03	0,05	0,09	0,15	0,28	0,50	0,73
Te in urine (µg/L)	267	0	97	1,33 (1,26; 1,42)	0,55	0,70	1,04	1,43	1,85	2,37	2,71
Te in urine (µg/L), genormaliseerd voor SG	267	0	97	1,87 (1,73; 2,01)	0,63	0,84	1,29	1,83	2,73	4,11	6,16
Th in urine (µg/L)	267	0	8		<LIM	<LIM	<LIM	<LIM	<LIM	<LIM	0,02
Th in urine (µg/L), genormaliseerd voor SG	267	0	8	0,01 (0,01; 0,01)	0,01	0,01	0,01	0,01	0,02	0,04	0,05
Ti in urine (µg/L)	267	0	86	0,30 (0,29; 0,32)	<LIM	<LIM	0,21	0,31	0,43	0,54	0,66
Ti in urine (µg/L), genormaliseerd voor SG	267	0	86	0,43 (0,40; 0,45)	0,21	0,23	0,30	0,40	0,54	0,89	1,21
Tl in urine (µg/L)	267	0	100	0,24 (0,22; 0,26)	0,06	0,09	0,17	0,28	0,37	0,48	0,53
Tl in urine (µg/L), genormaliseerd voor SG	267	0	100	0,33 (0,32; 0,35)	0,16	0,22	0,26	0,33	0,42	0,54	0,62
TRA in urine (µg/L)	267	0		4,97 (4,54; 5,44)	1,44	2,02	2,99	4,85	7,80	12,03	17,83
TRA in urine (µg/L), genormaliseerd voor SG	267	0		6,94 (6,43; 7,48)	3,04	3,56	4,58	6,44	9,68	13,24	23,40
U in urine (µg/L)	267	0	95	0,01 (0,01; 0,01)	0,00	0,00	0,00	0,01	0,01	0,02	0,03
U in urine (µg/L), genormaliseerd voor SG	267	0	95	0,01 (0,01; 0,01)	0,00	0,00	0,01	0,01	0,01	0,02	0,04
V in urine (µg/L)	267	0	60	0,01 (0,01; 0,02)	<LIM	<LIM	<LIM	0,01	0,03	0,06	0,08
V in urine (µg/L), genormaliseerd voor SG	267	0	60	0,02 (0,02; 0,02)	0,00	0,00	0,01	0,02	0,04	0,08	0,12
W in urine (µg/L)	267	0	100	0,31 (0,28; 0,35)	0,07	0,10	0,18	0,32	0,53	0,87	1,27
W in urine (µg/L), genormaliseerd voor SG	267	0	100	0,43 (0,40; 0,47)	0,16	0,20	0,29	0,39	0,66	1,07	1,41

Bijlage A: Beschrijvende statistiek blootstellingsmerkers deelnemersgroep opgenomen in de modellen

Merker	N	Missing (N)	% >= LIM	GM (95%CI)	P05	P10	P25	P50	P75	P90	P95
Zn in urine (µg/L)	267	0	100	446 (403; 495)	81,98	121	276	531	841	1150	1288
Zn in urine (µg/L), genormaliseerd voor SG	267	0	100	624 (585; 666)	264	324	456	638	872	1155	1340
4-OH-Phenanthrene in urine (µg/L)	267	0	5		<LIM	<LIM	<LIM	<LIM	<LIM	<LIM	<LIM
4-OH-Phenanthrene in urine (µg/L), genormaliseerd voor SG	267	0	5	0,01 (0,01; 0,01)	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,04	0,05
1-OH-Pyrene in urine (µg/L)	267	0	96	0,06 (0,05; 0,06)	0,02	0,02	0,04	0,06	0,09	0,13	0,16
1-OH-Pyrene in urine (µg/L), genormaliseerd voor SG	267	0	96	0,08 (0,07; 0,08)	0,03	0,04	0,05	0,08	0,11	0,17	0,22
1+9-OH-Phenanthrene in urine (µg/L)	267	0	94	0,07 (0,07; 0,08)	<LIM	0,03	0,05	0,07	0,11	0,15	0,21
1+9-OH-Phenanthrene in urine (µg/L), genormaliseerd voor SG	267	0	94	0,10 (0,09; 0,11)	0,04	0,04	0,06	0,10	0,15	0,28	0,34
1-OH-Naphthol in urine (µg/L)	254	13	15		<LIM	<LIM	<LIM	<LIM	<LIM	0,13	0,21
1-OH-Naphthol in urine (µg/L), genormaliseerd voor SG	254	13	15	0,06 (0,06; 0,07)	0,03	0,03	0,03	0,04	0,11	0,22	0,42
3-OH-Phenanthrene in urine (µg/L)	267	0	94	0,05 (0,05; 0,06)	<LIM	0,02	0,03	0,06	0,08	0,12	0,14
3-OH-Phenanthrene in urine (µg/L), genormaliseerd voor SG	267	0	94	0,07 (0,07; 0,08)	0,03	0,04	0,05	0,07	0,10	0,16	0,18
2-OH-Phenanthrene in urine (µg/L)	267	0	94	0,05 (0,05; 0,06)	<LIM	0,02	0,04	0,06	0,09	0,13	0,15
2-OH-Phenanthrene in urine (µg/L), genormaliseerd voor SG	267	0	94	0,08 (0,07; 0,08)	0,03	0,04	0,06	0,07	0,11	0,15	0,18
2-OH-Naphthol in urine (µg/L)	226	41	100	2,27 (2,03; 2,55)	0,51	0,70	1,40	2,40	4,00	6,80	8,70

Bijlage A: Beschrijvende statistiek blootstellingsmerkers deelnemersgroep opgenomen in de modellen

Merker	N	Missing (N)	% >= LIM	GM (95%CI)	P05	P10	P25	P50	P75	P90	P95
2-OH-Naphthol in urine (µg/L), genormaliseerd voor SG	226	41	100	3,46 (3,13; 3,82)	1,08	1,36	2,07	3,40	5,70	8,40	12,00
2+3-OH-Fluorene in urine (µg/L)	267	0	100	0,11 (0,11; 0,12)	0,03	0,05	0,08	0,12	0,17	0,24	0,34
2+3-OH-Fluorene in urine (µg/L), genormaliseerd voor SG	267	0	100	0,16 (0,15; 0,17)	0,07	0,08	0,11	0,16	0,23	0,32	0,41
PMA in urine (µg/L)	267	0	61	0,03 (0,03; 0,04)	<LIM	<LIM	<LIM	0,03	0,07	0,13	0,16
PMA in urine (µg/L), genormaliseerd voor SG	267	0	61	0,04 (0,04; 0,05)	0,01	0,01	0,02	0,05	0,08	0,14	0,22
MA in urine (µg/L)	267	0	100	50,57 (44,11; 57,97)	8,60	11,50	25,50	48,10	102	206	325
MA in urine (µg/L), genormaliseerd voor SG	267	0	100	70,69 (63,66; 78,49)	23,50	25,40	37,40	63,70	116	218	366

BIJLAGE B: ASSOCIATIES TUSSEN HET BESCHOUWDE BLOOTSTELLINGSMENGSEL EN DE VERSCHILLENDE EFFECTMERKERS

Bijlage bij het rapport 'Analyse gecombineerde blootstelling aan milieupolluenten en PFAS in de omgeving van 3M', studie in opdracht van het departement Zorg, uitgevoerd door VITO, de Vrije Universiteit Brussel, het Provinciaal Instituut voor Hygiëne en de Universiteit Hasselt.

Deze bijlage bevat de figuren met de schatting van de associatie en het 95% betrouwbaarheidsinterval (spLMR) of credible intervallen (BMA, ENET, BRMS en BKMR) voor alle bestudeerde associaties tussen blootstellingsmerkers en merkers van gezondheidseffecten (1 figuur per effectmerker).

Leeswijzer voor de figuren:

- Voor elke associatie tussen een blootstellingsmerker en een biomerker van effect wordt het resultaat gegeven van 5 modellen:
 - o Het single-pollutant model (spLMR) is weergegeven in het **paars**
 - o Het Bayesian model averaging (BMA)-mengselmodel is weergegeven in het **blauw**
 - o Het Elastic Net (ENET)-mengselmodel is weergegeven in het **groen**
 - o Het Bayesian regularized horseshoe regression (BRMS)-mengselmodel is weergegeven in het **geel**
 - o Het Bayesian kernel Machine Regression (BKMR)-mengselmodel is weergegeven in het **oranje**
- In de figuren is de schatting van de associatie (= mate waarin de effectmerker stijgt of daalt bij een toename in blootstellingsmerker) telkens weergegeven met een bolletje, met het 95% betrouwbaarheidsinterval/credible interval als lijnstuk (= 95% zekerheid dat de schatting binnen de grenzen van het lijnstuk ligt).
- Betekenisvolle resultaten worden aangeduid met een *.
- Hoe verder het bolletje verwijderd is van de zwarte verticale lijn, hoe groter de schatting van de associatie. De verticale lijn betekent "geen-effect" (= geen verandering in de effectmerker bij een verandering in de blootstellingsmerker) en ligt op 0 voor de niet-getransformeerde continue uitkomsten en op 1 voor de LN-getransformeerde continue uitkomsten en de binaire uitkomsten.
 - o Aan de rechterzijde van de verticale lijn: een toename in de blootstellingsmerkers gaat samen met een toename in de effectbiomerker.
 - o Aan de linkerzijde van de verticale lijn: een toename in de blootstellingsmerker gaat samen met een afname in de effectbiomerker.

Meer informatie:

- De schatting van de associatie tussen de blootstellingsmerker en de effectmerker is telkens uitgedrukt voor een stijging in z-score van de LN-getransformeerde blootstelling van het 25^{ste} percentiel (P25) in de studiebevolking naar het 75^{ste} percentiel (P75) in de studiebevolking, ook aangeduid als de interkwartiel range (IQR) stijging in z-score van de LN-getransformeerde blootstelling.

- De schatting van de associatie is de mate van verandering in de effectbiomarker.
 - o Voor continue effect merkers die in hun originele schaal gemodelleerd werden (vb. leeftijd eerste maandstonden) weerspiegelt de effectgrootte de eenheid verandering.
 - o Voor continue effectmerkers die LN-getransformeerd werden (vb. concentratie aan hormonen, aantal immuuncellen) weerspiegelt de effectgrootte eenvoudverandering. Bijvoorbeeld een effectgrootte van 2 is een verdubbeling, een effectgrootte van 0,5 is een 2-voudige afname.
 - o Voor de binaire effectmerkers (vb. astma ja/nee) is de effectgrootte een odds ratio (OR), namelijk de ratio tussen de odds op de uitkomst wanneer de z-score van de LN-getransformeerde blootstellingsmerker gelijk is aan de P75 versus de odds op de uitkomst wanneer deze z-score gelijk is aan de P25, waarbij de odds telkens de verhouding is tussen de waarschijnlijkheid dat de uitkomst optreedt en de waarschijnlijkheid dat ze niet optreedt.
- Er kan pas gesproken worden over een verschil in effectgrootte tussen modellen of tussen blootstellingsmerkers indien de betrouwbaarheidsintervallen/credible intervallen van de schattingen niet overlappen.

Deze bijlage bevat figuren voor volgende effectmerkers:

- **Continue effectmerkers**

- o Immunrespons
 - Leucocyten (#/ μ L): aantal leucocyten per μ l bloed
 - Neutrofielen (%): percentage neutrofielen
 - Neutrofielen (#/ μ L): aantal neutrofielen per μ l bloed
 - Lymfocyten (%): percentage lymfocyten
 - Lymfocyten (#/ μ L): aantal lymfocyten per μ l bloed
 - Monocyten (%): percentage monocyten
 - Monocyten (#/ μ L): aantal monocyten per μ l bloed
 - Basofielen (%): percentage basofielen
 - Basofielen (#/ μ L): aantal basofielen per μ l bloed
 - Eosinofielen (%): percentage eosinofielen
 - Eosinofielen (#/ μ L): aantal eosinofielen per μ l bloed
 - T-cellen (CD3+) (%): percentage T-cellen
 - T-cellen (CD3+) (#/ μ L): aantal T-cellen per μ l bloed
 - (helper) T-cellen (CD4+) (%): percentage T-helper-cellen
 - (helper) T-cellen (CD4+) (#/ μ L): aantal T-helper-cellen per μ l bloed
 - (cytotox.) T-cellen (CD8+) (%): percentage cytotoxische T-cellen
 - (cytotox) T-cellen (CD8+) (#/ μ L): aantal cytotoxische T-cellen per μ l bloed
 - Nep B cellen (CD19+) (%):
 - Natural killer cellen (CD3-/CD56+) (%):
 - Trombocyten (#/ μ L): aantal trombocyten per μ l bloed
 - Verhouding neutrofielen en lymfocyten
 - Verhouding trombocyten en lymfocyten
 - Verhouing van (helper) T cellen (CD4+) op (cytotox.) T cellen (CD8+)
 - C-Reactive Proteïne – US (CRP-US)
 - Immunoglobuline A (IgA)
 - Immunoglobuline E (IgE)
 - Immunoglobuline M (IgM)
 - Interferon Gamma (IFNG)

- Interleukine 6 (IL6)
- Interleukine 8 (IL8)
- Tumornecrosefactor alpha (TNFA)
- 8-oxodG (genormaliseerd voor SG): concentratie 8-oxo-deoxyguanosine genormaliseerd voor soortelijk gewicht van de urine
- Leverwerking
 - Alkalische fosfatasen
 - Gamma-Glutamyl Transferase (GGT)
 - Aspartate Transaminase (AST, GOT)
 - Alanine Transaminase (ALT, GPT)
- Cardiometabool
 - Bloedvet enzymatisch berekend
 - Cholesterol (CHOL)
 - HDL cholesterol
 - LDL cholesterol
 - Triglyceriden
 - Hemoglobine A1c (HbA1c)
 - Percentage hemoglobine A1c bij niet-diabeticus
 - Diastole bloeddruk (gemiddelde van 5 metingen bij dezelfde persoon)
 - Systole bloeddruk (gemiddelde van 5 metingen bij dezelfde persoon)
 - Hartslag (gemiddelde van 5 metingen bij dezelfde persoon)
 - Verhouding buikomtrek en lengte
 - Verhouding buikomtrek en heupomtrek
 - BMI z-score
- Geslachtshormonen
 - Oestradiol
 - Biobeschikbaar testosteron
 - Vrij testosteron
 - Testosteron
 - Follikelstimulerend hormoon (FSH)
 - Luteïniserend hormoon (LH)
 - Inhibine b (INHIBB)
 - Progesteron
 - Sekshormoon bindend globuline (SHGB)
- Puberteitsontwikkeling
 - Leeftijd eerste maandstonden (voor meisjes met maandstonden)
- Schildklierwerking
 - Vrij triiodothyronine (FT3)
 - Vrij thyroxine (FT4)
 - Verhouding FT3 en FT4
 - Thyroid stimulerend hormoon (TSH)
- Nierwerking
 - Cystatine-C
- Puberteitsontwikkeling
 - Lengte van deelnemer (cm) bij onderzoek
 - Z-score van lengte van deelnemer (cm) bij onderzoek

- **Binaire effectmarkers**

- Immuungerelateerde aandoeningen
 - Infectie voorbij 14 dagen (voor de onderzoeksdag)
 - Astma laatste 12 maanden
 - Astma – ooit vastgesteld door dokter
 - Astma – ooit: ooit astmasymptomen gehad
 - Hooikoorts – laatste 12 maanden
 - Hooikoorts – ooit
 - Gebruik van medicatie tegen hooikoorts
 - Eczeem – laatste 12 maanden
 - Eczeem – ooit
 - Allergie voor voedingsmiddelen, geneesmiddelen of insectenbeten
 - Allergie voor voeding, geneesmiddelen, insectenbeten, metaal, verzorgingsproducten, of huishoud- en onderhoudsproducten
 - Geneesmiddelen voor chronische aandoeningen: allergie
 - Infecties (alle) gedurende laatste 12 maanden (voor de onderzoeksdag)
 - Laatste jaar COVID-19 gehad
- Cardiometabool
 - Risico op abdominale obesitas
- Puberteitsontwikkeling
 - Gezichtsbehairing jongens
 - Pubertal development scale – 2 categorieën (level 4 of 5 al dan niet bereikt) – voor jongens
 - Pubertal development scale in relatie met leeftijd – 2 categorieën – voor meisjes
 - Pubertal development scale in relatie met leeftijd – 2 categorieën – voor jongens
- Nierwerking
 - Alfa1-microglobuline (binair): meetwaarde boven of onder de detectielimiet
- Neurologisch
 - Geneesmiddel voor chronische aandoening: ADHD
- Puberteitsontwikkeling

Gebruikte afkortingen:

PFOA: perfluorooctaan zuur, PFNA: perfluornonaan zuur, PFHxS: perfluorhexaansulfonzuur, PFOS: perfluorooctaansulfonzuur, PFBA: perfluorbutaan zuur, PFDA: perfluordecaan zuur, Cd: cadmium, Pb: lood, Mn: mangaan, Cu: koper, Zn: zink, Mo: molybdeen, Sb: tin, Tl: thallium, Cr, chroom, Ni: nikkel, Ba: barium, TRA: toxisch relevant arseen, MA: t,t'-muconzuur, (BS): gemeten in bloedserum, (U): gemeten in urine, (B): gemeten in volbloed

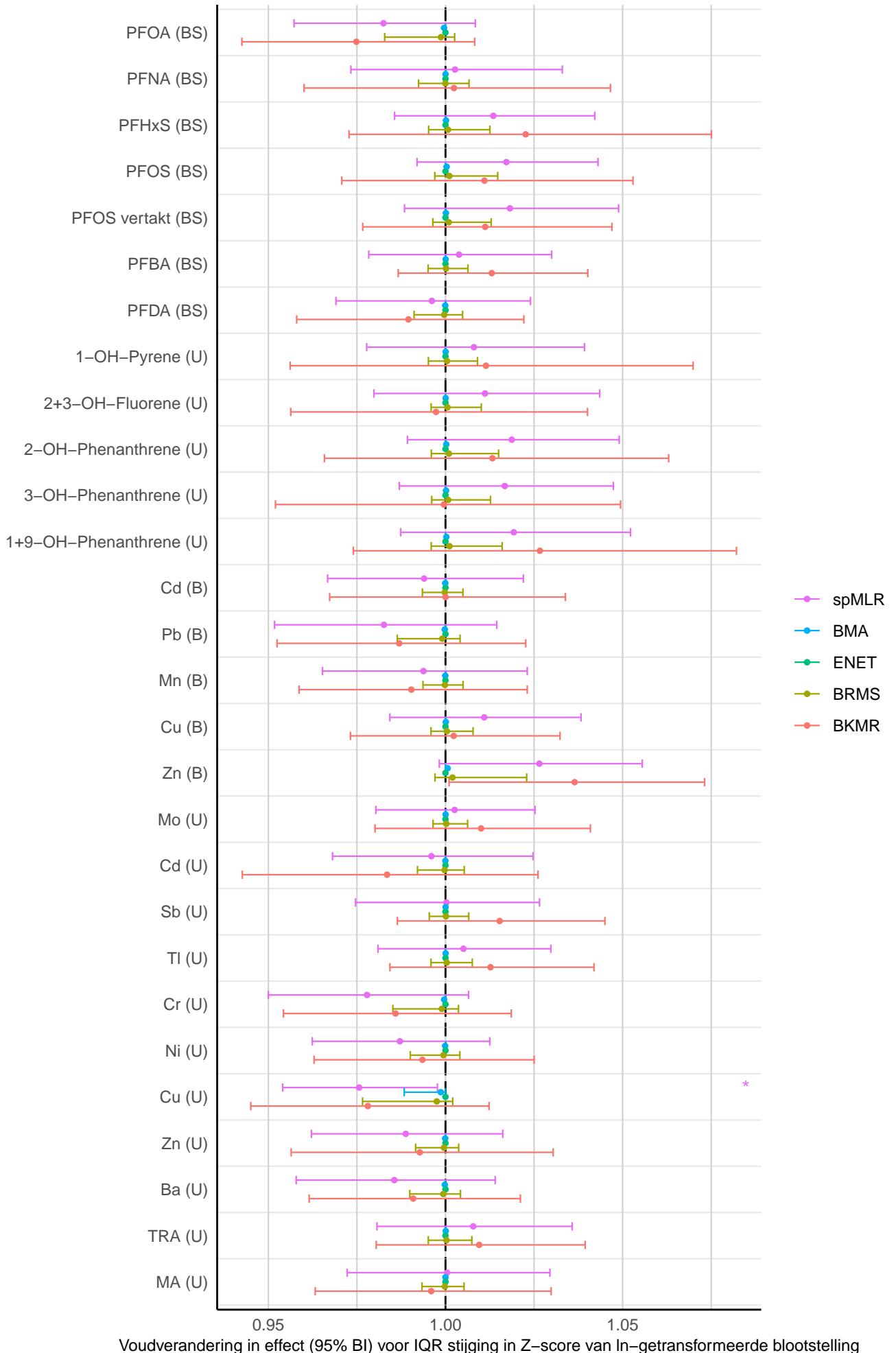
1.1 Continue effectmarkers

Leukocyten (#/μL)



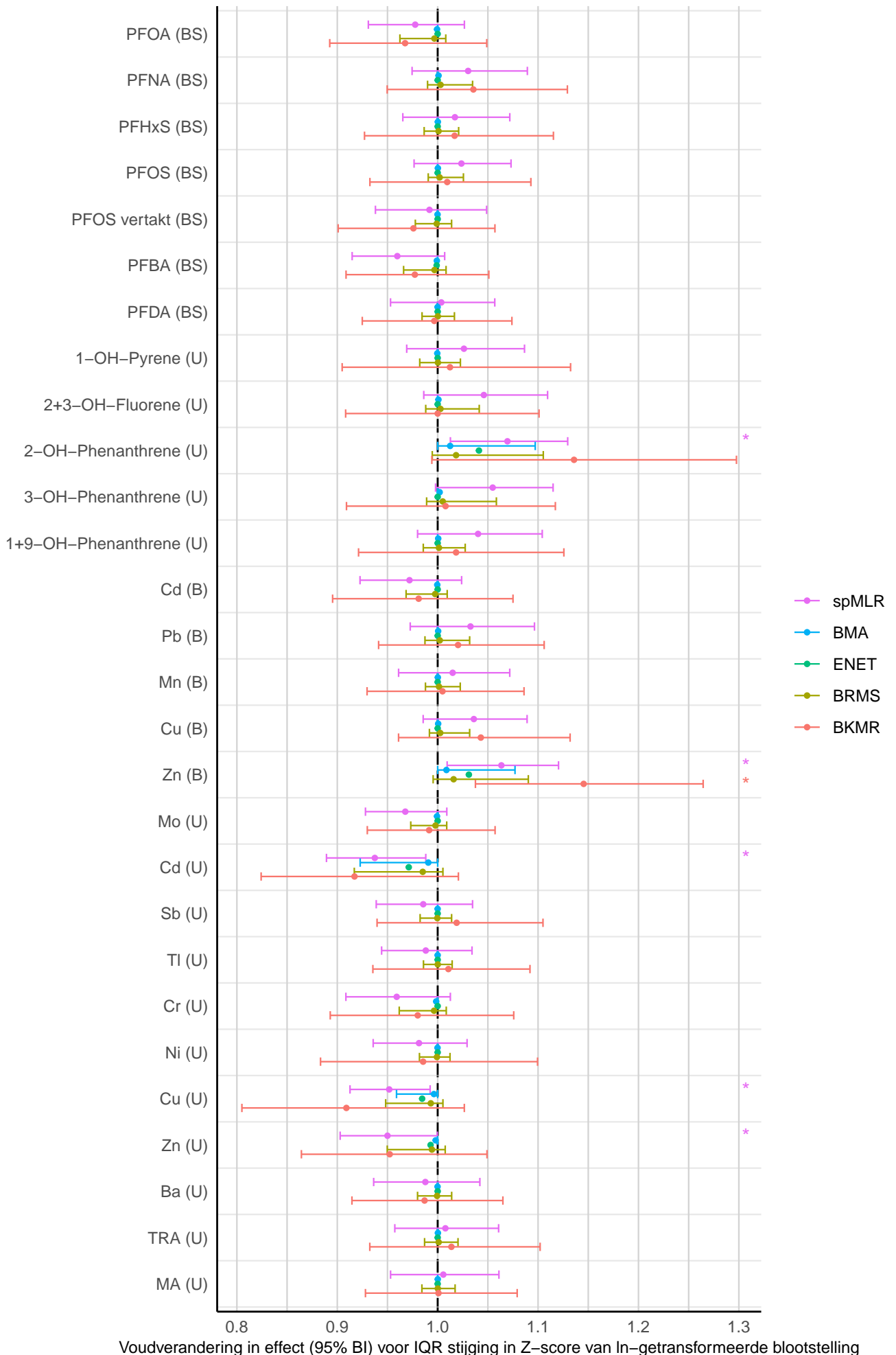
Voudverandering in effect (95% BI) voor IQR stijging in Z-score van ln-getransformeerde blootstelling

Neutrofielen (%)



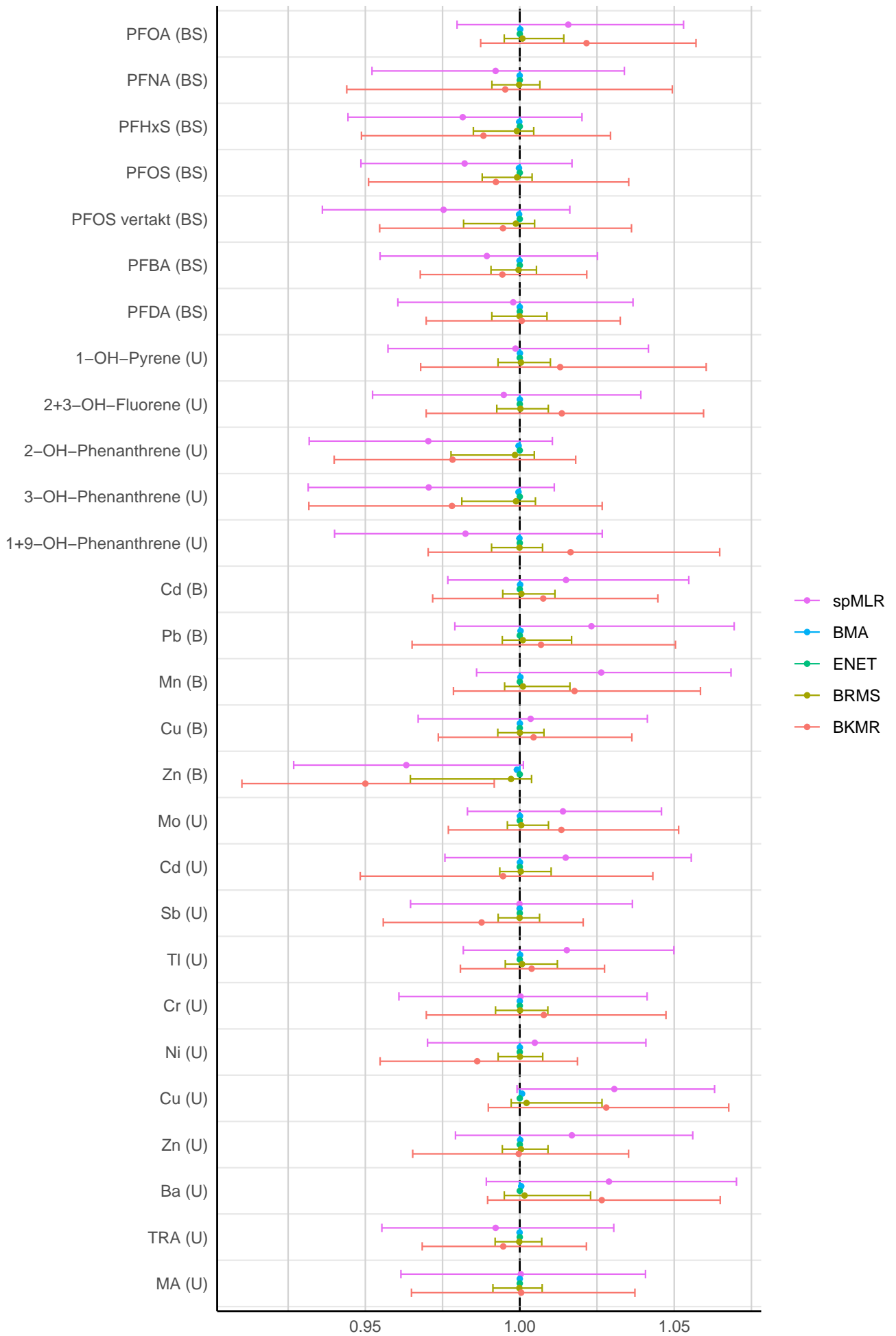
- spMLR
- BMA
- ENET
- BRMS
- BKMR

Neutrofielen (#/ μ L)



Voudverandering in effect (95% BI) voor IQR stijging in Z-score van ln-getransformeerde blootstelling

Lymfocyten (%)



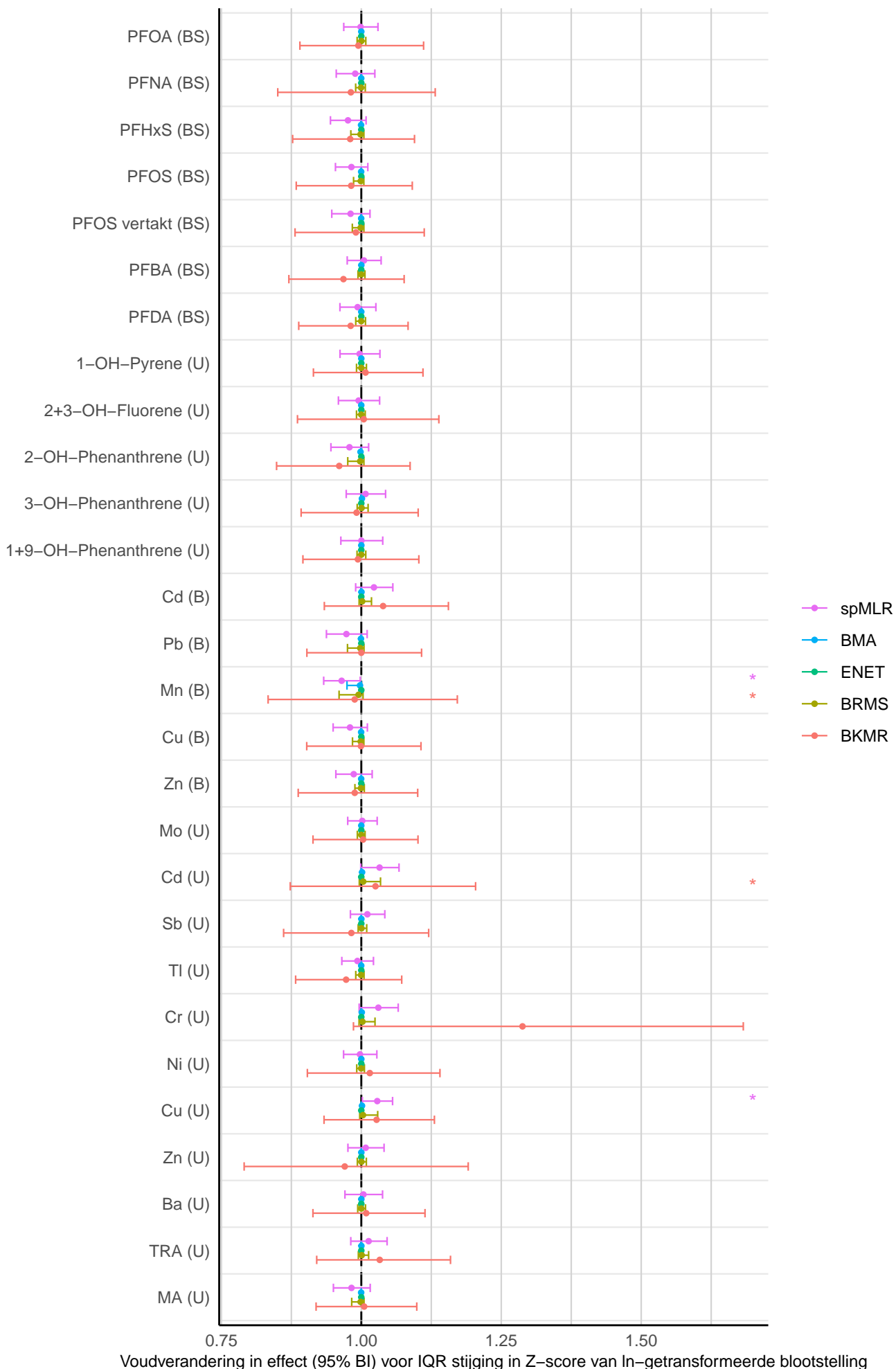
Voudverandering in effect (95% BI) voor IQR stijging in Z-score van ln-getransformeerde blootstelling

Lymfocyten (#/μL)



Voudverandering in effect (95% BI) voor IQR stijging in Z-score van ln-getransformeerde blootstelling

Monocyten (%)



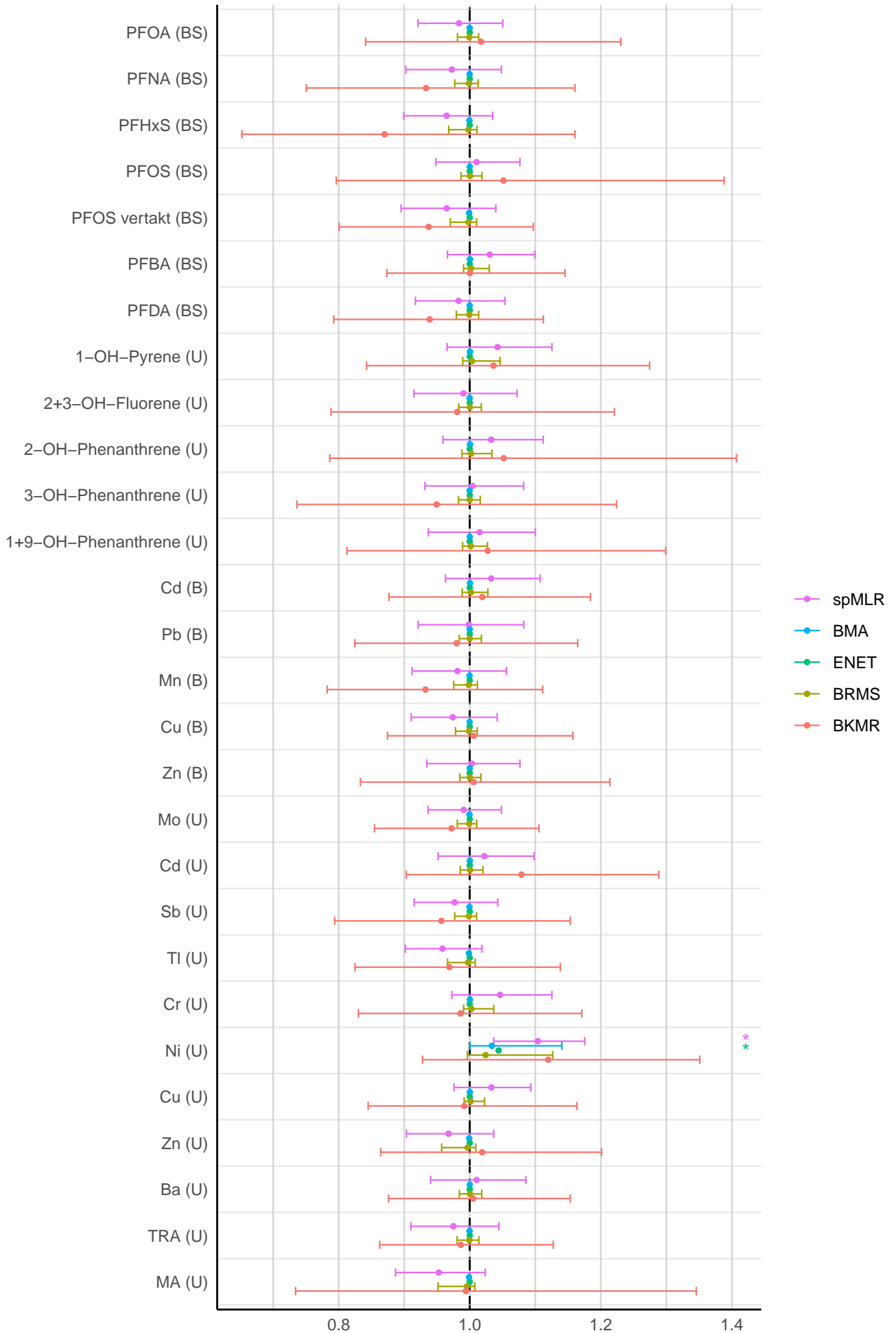
Voudverandering in effect (95% BI) voor IQR stijging in Z-score van ln-getransformeerde blootstelling

Monocyten (#/μL)



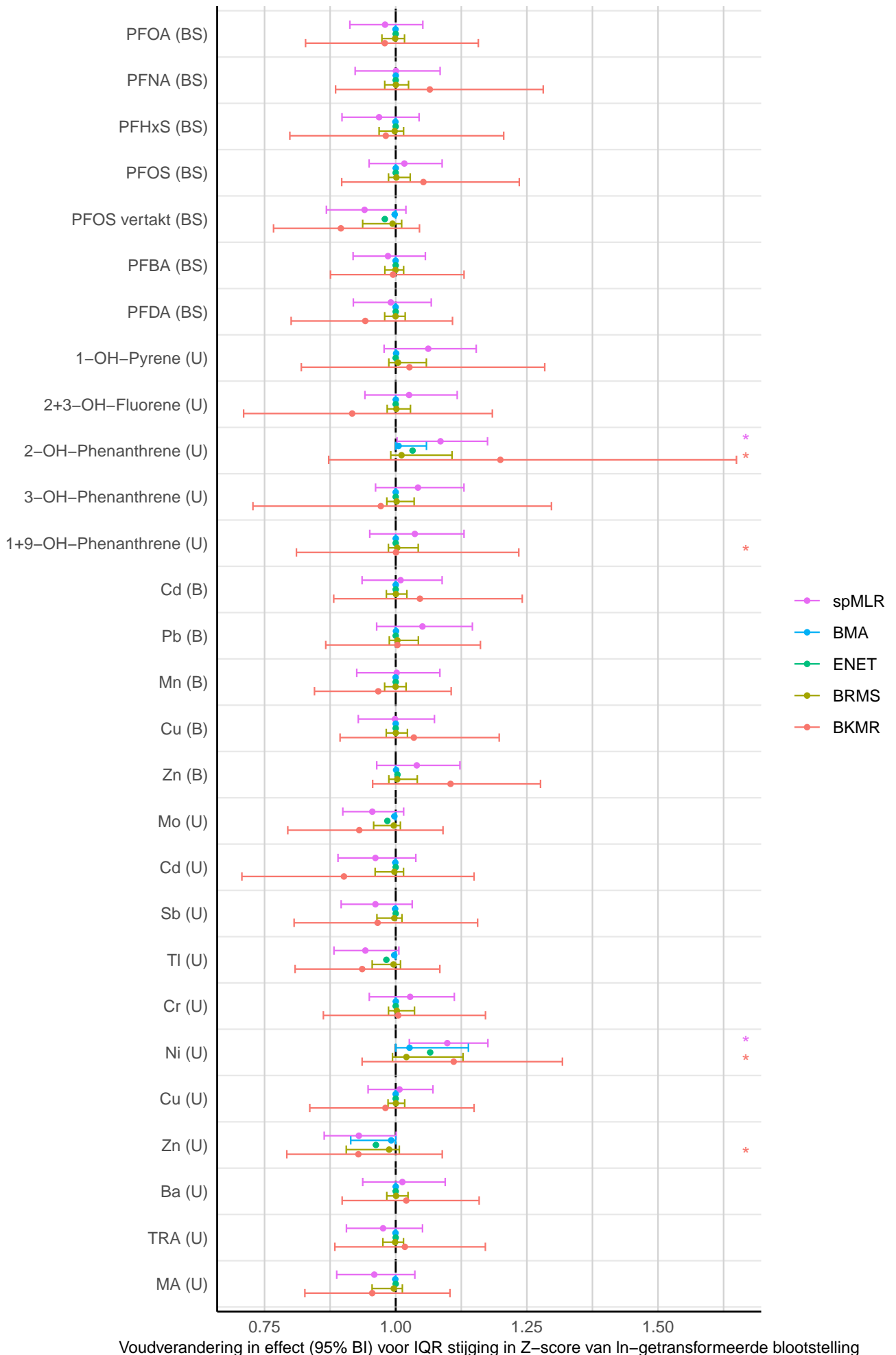
Voudverandering in effect (95% BI) voor IQR stijging in Z-score van ln-getransformeerde blootstelling

Basofielen (%)

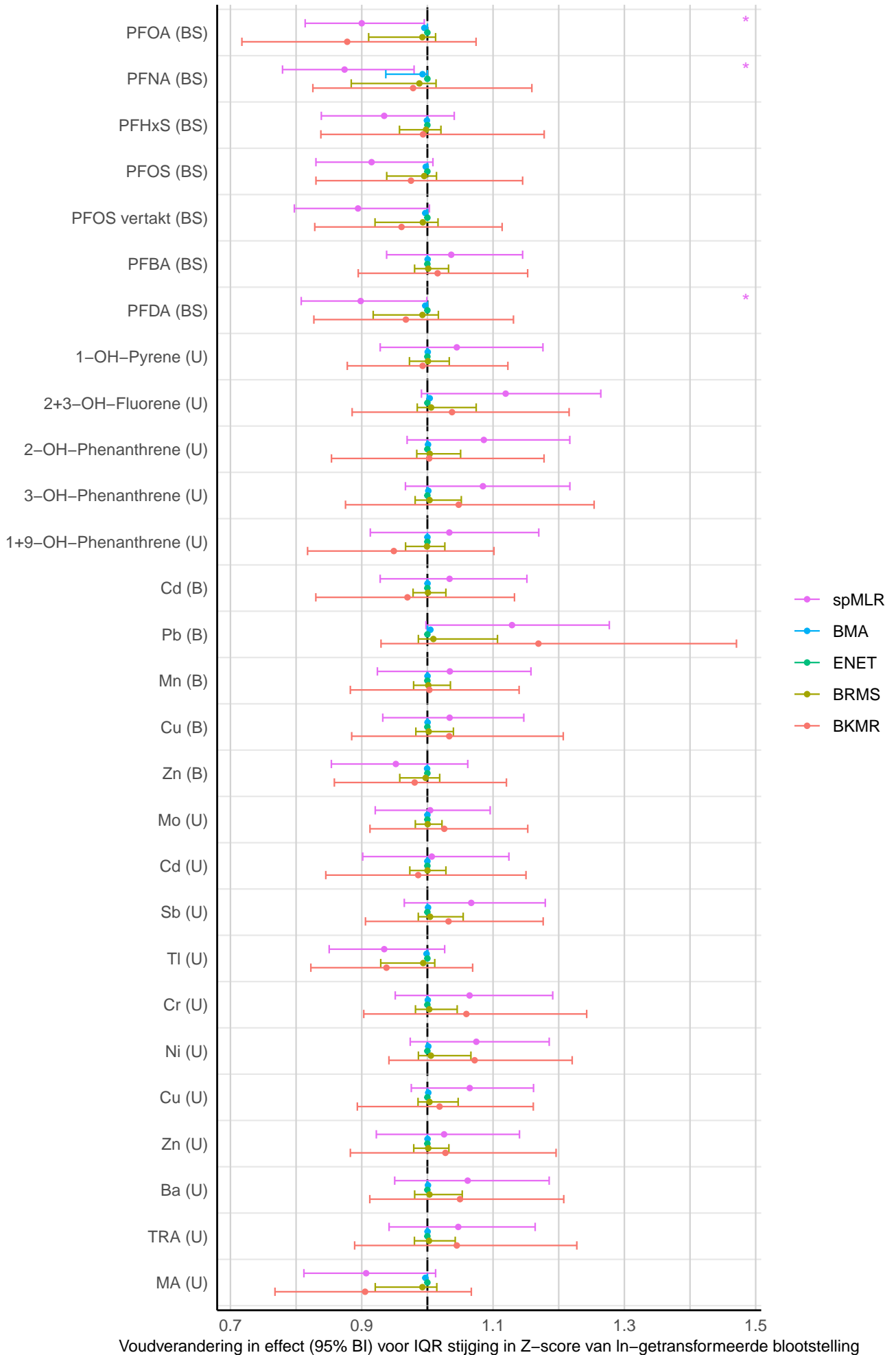


Voudverandering in effect (95% BI) voor IQR stijging in Z-score van ln-getransformeerde blootstelling

Basofielen (#/μL)

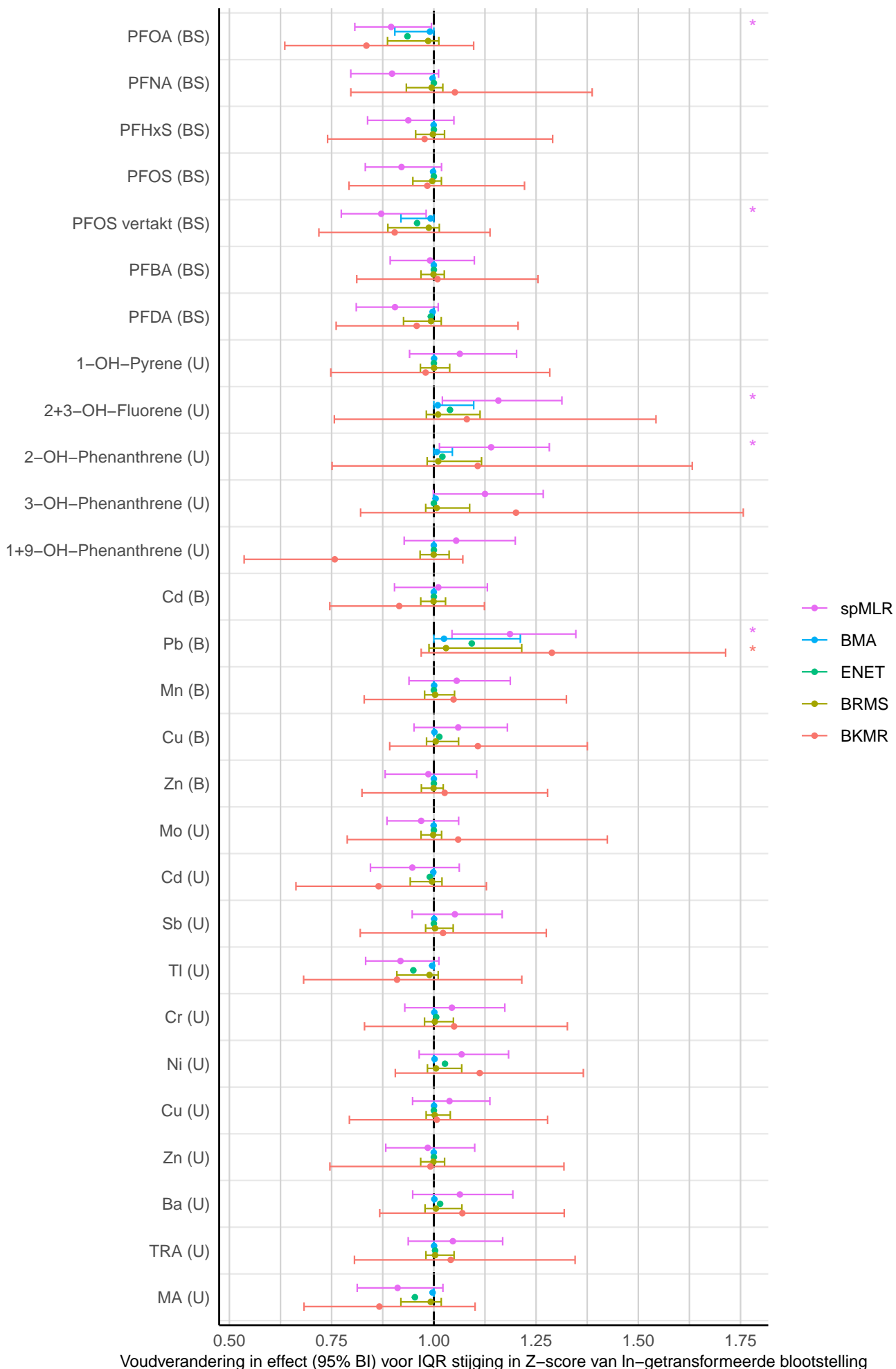


Eosinofielen (%)



Voudverandering in effect (95% BI) voor IQR stijging in Z-score van ln-getransformeerde blootstelling

Eosinofielen (#/ μ L)



Voudverandering in effect (95% BI) voor IQR stijging in Z-score van ln-getransformeerde blootstelling

T cellen (CD3+) (%)



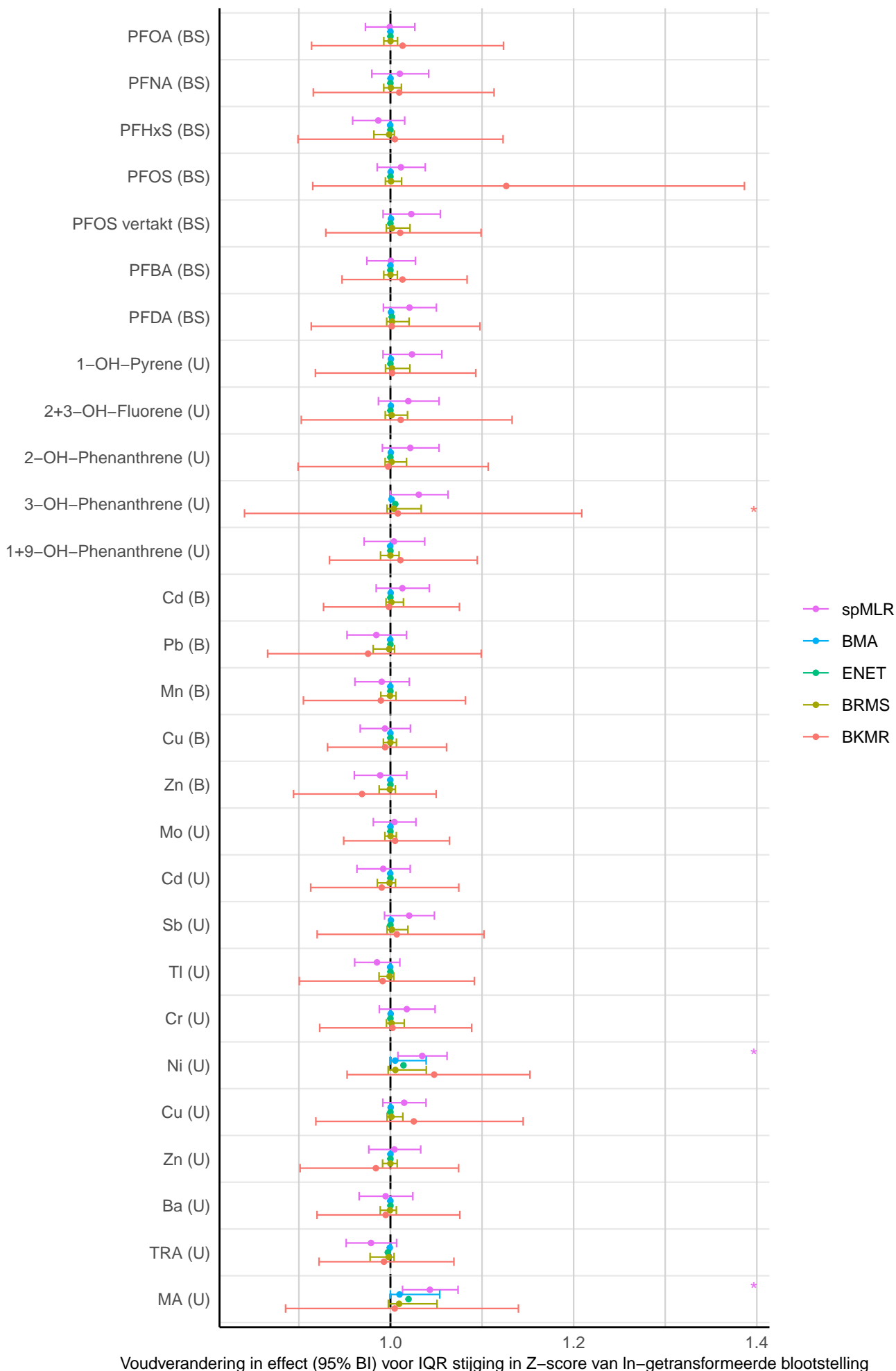
Voudverandering in effect (95% BI) voor IQR stijging in Z-score van ln-getransformeerde blootstelling

T cellen (CD3+) (#/μL)



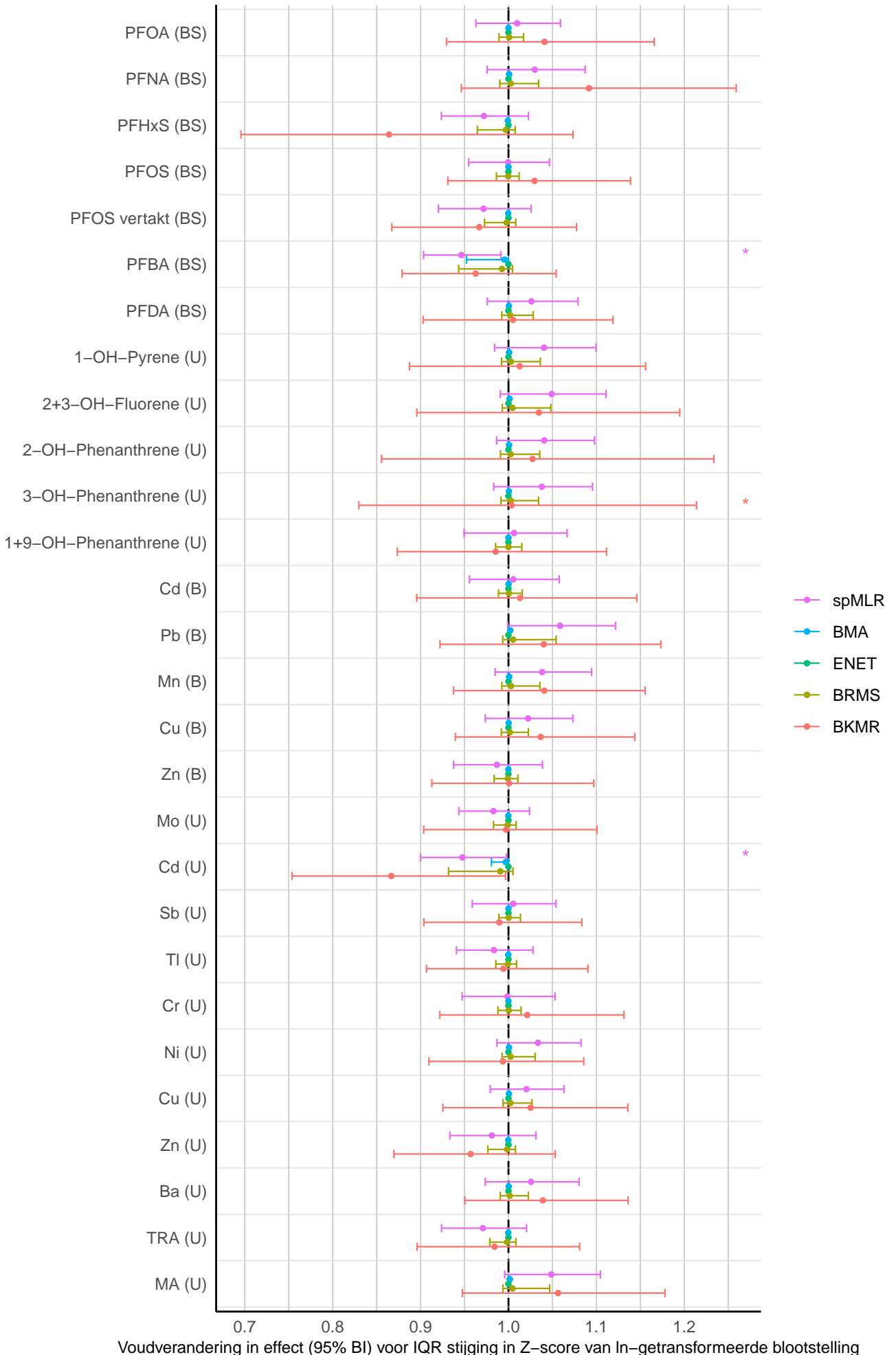
Voudverandering in effect (95% BI) voor IQR stijging in Z-score van ln-getransformeerde blootstelling

(helper) T cellen (CD4+) (%)



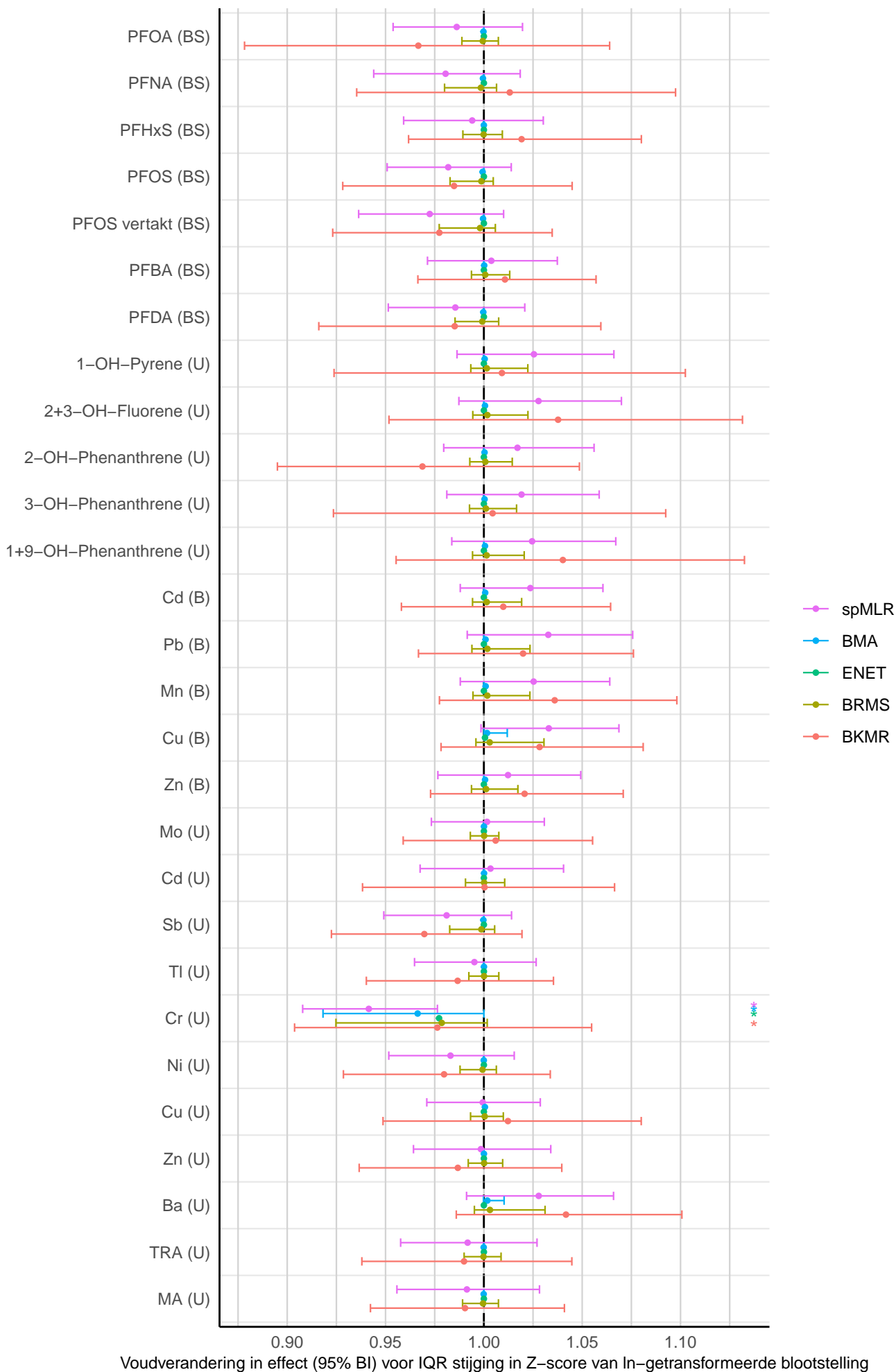
Voudverandering in effect (95% BI) voor IQR stijging in Z-score van ln-getransformeerde blootstelling

(helper) T cellen (CD4+) (#/μL)



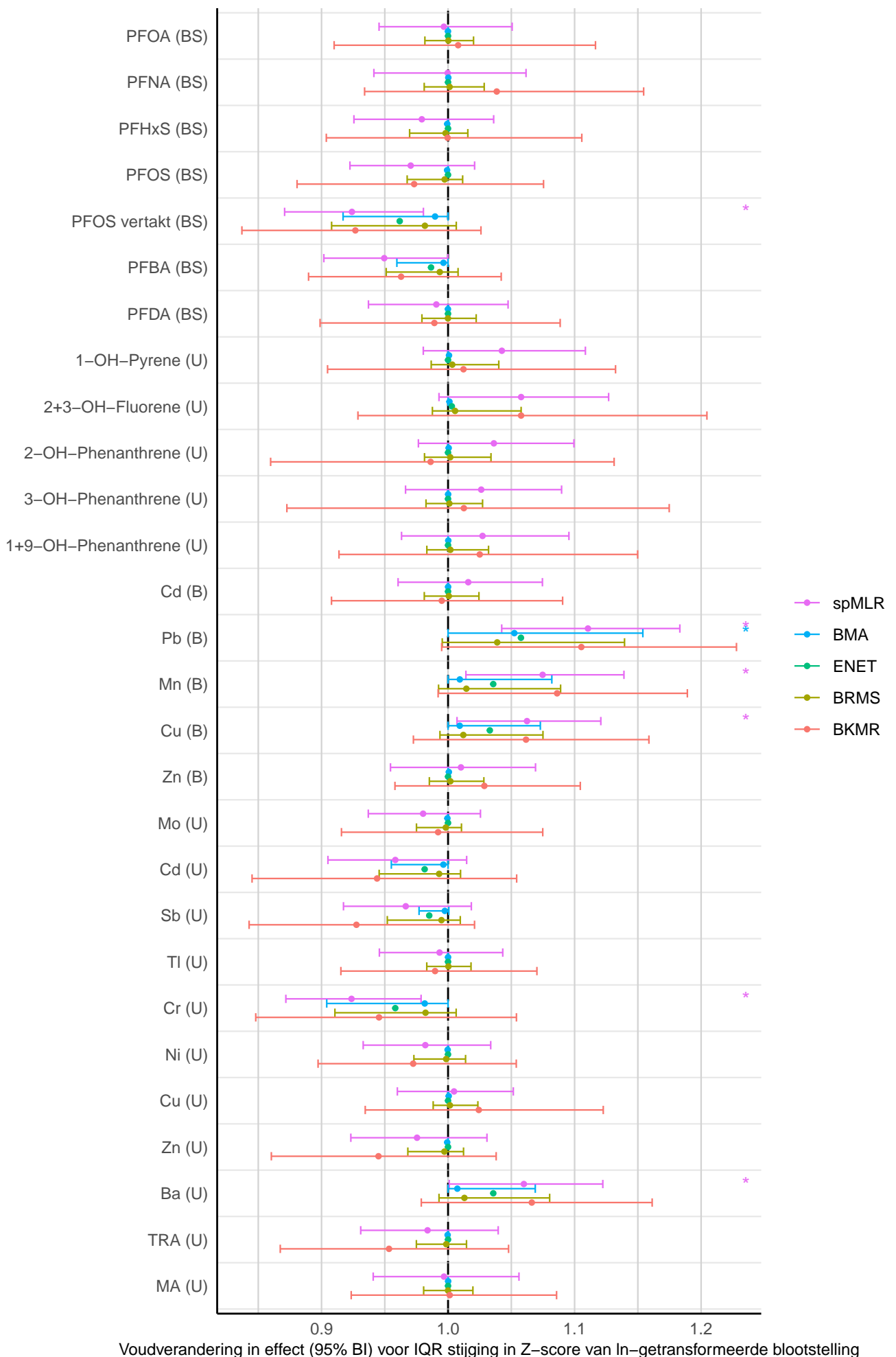
Voudverandering in effect (95% BI) voor IQR stijging in Z-score van ln-getransformeerde blootstelling

(cytotox.) T cellen (CD8+) (%)



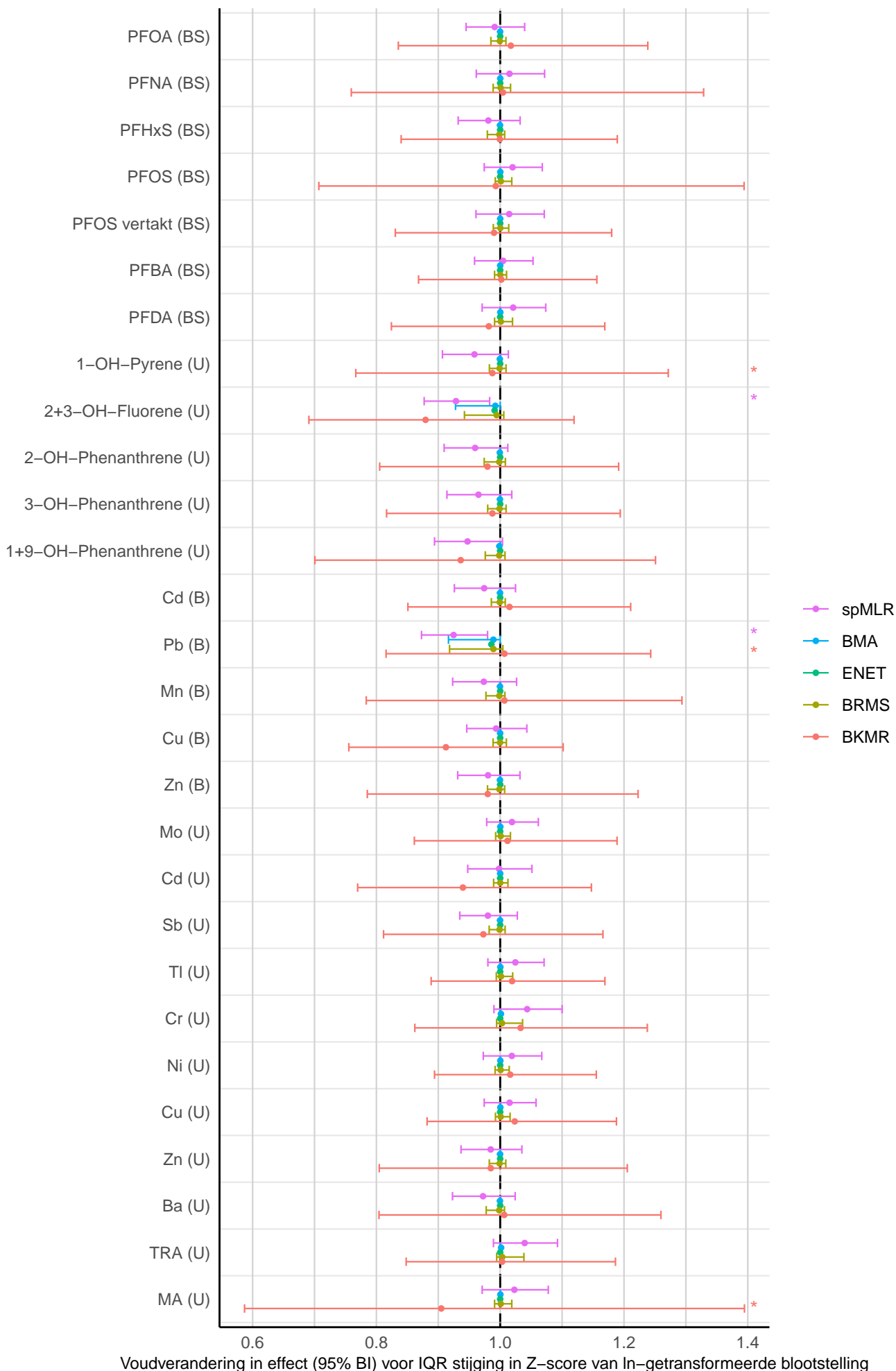
Voudverandering in effect (95% BI) voor IQR stijging in Z-score van ln-getransformeerde blootstelling

(cytotox.) T cellen (CD8+) (#/ μ L)



Voudverandering in effect (95% BI) voor IQR stijging in Z-score van ln-getransformeerde blootstelling

Nep B cellen (CD19+) (%)



Voudverandering in effect (95% BI) voor IQR stijging in Z-score van In-getransformeerde blootstelling

Natural killer cellen (CD3-/CD56+) (%)



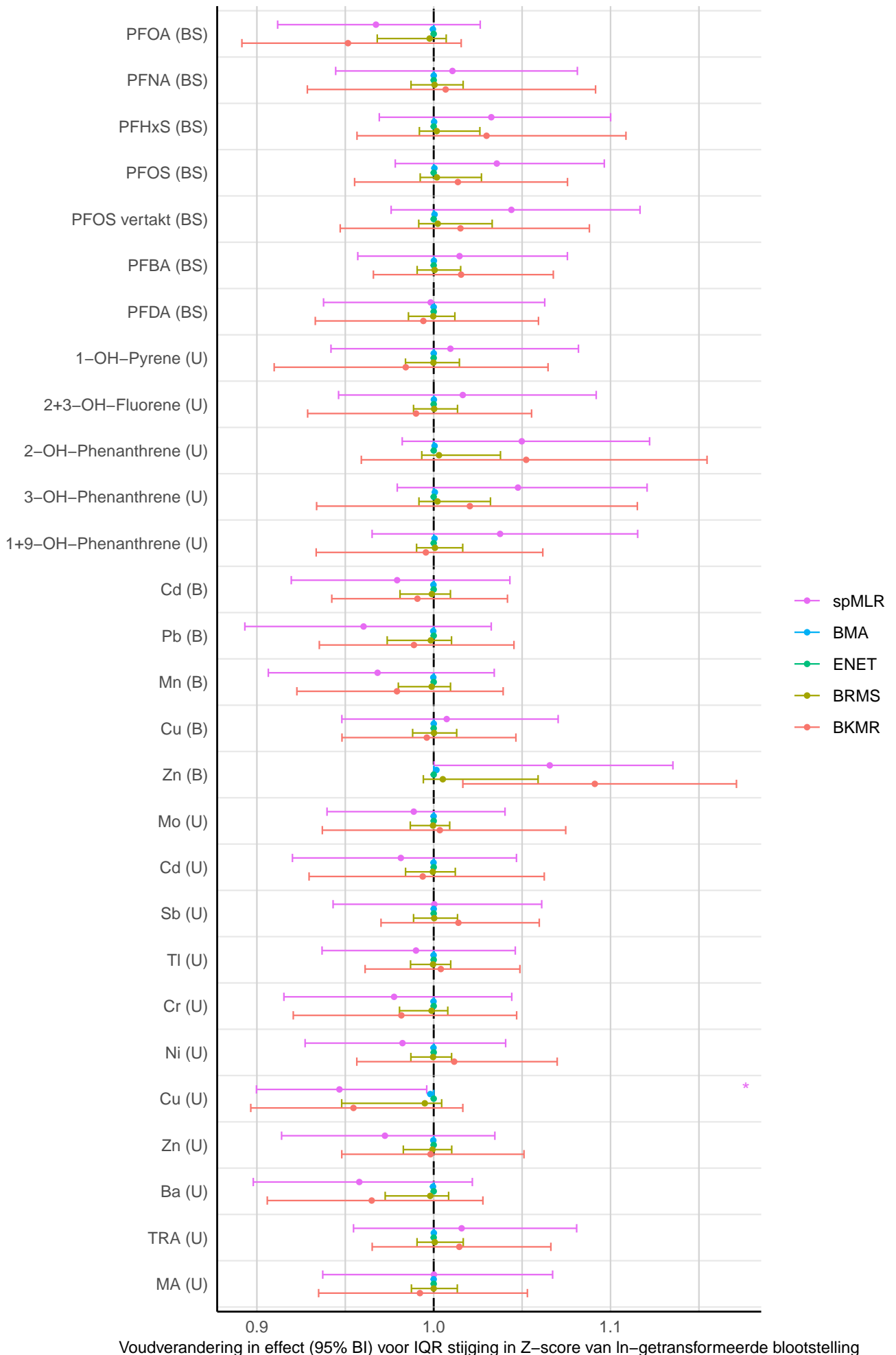
Voudverandering in effect (95% BI) voor IQR stijging in Z-score van ln-getransformeerde blootstelling

Trombocyten (#/ μ L)



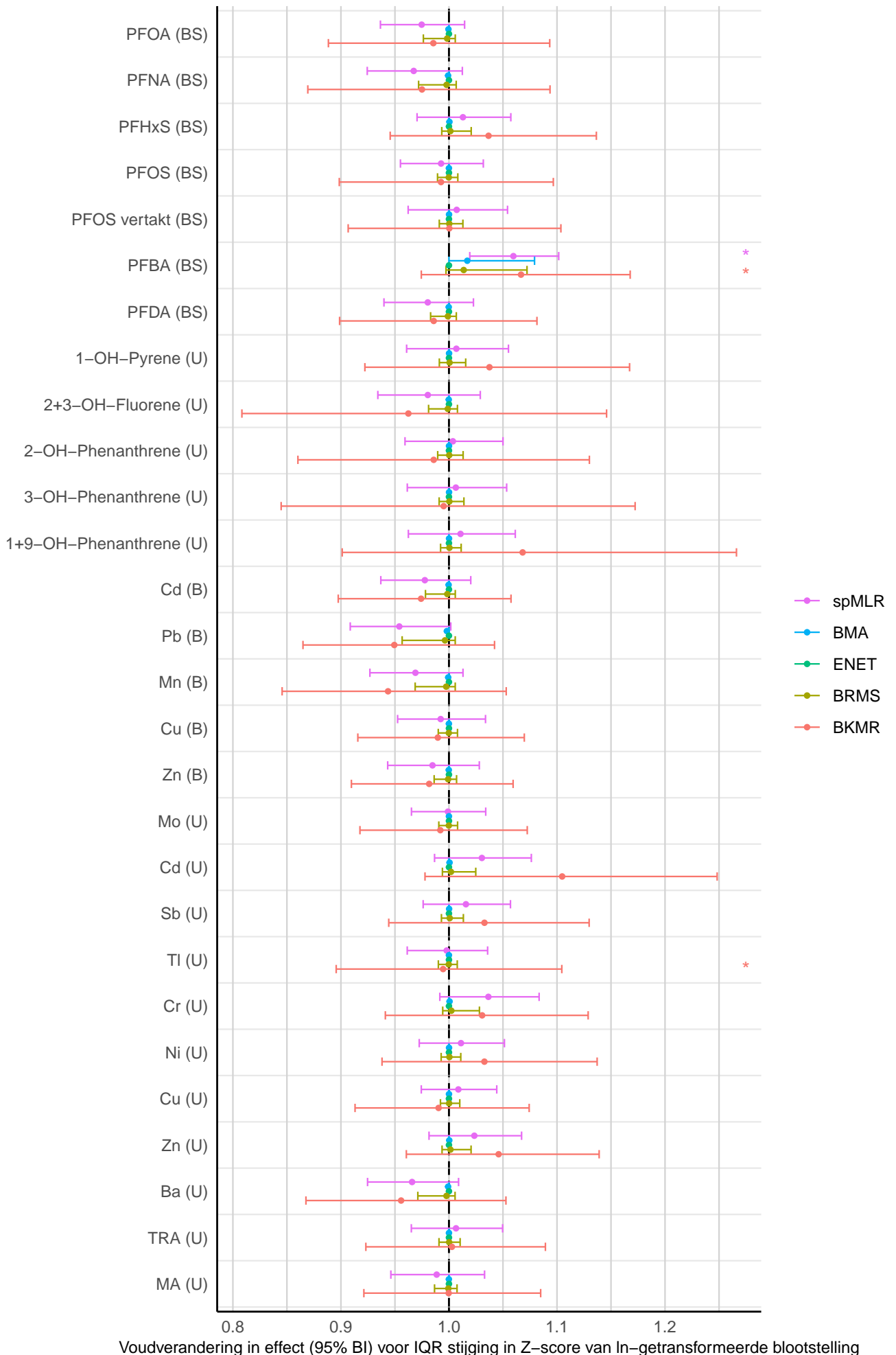
Voudverandering in effect (95% BI) voor IQR stijging in Z-score van ln-getransformeerde blootstelling

Verhouding neutrofielen en lymfocyten



Voudverandering in effect (95% BI) voor IQR stijging in Z-score van ln-getransformeerde blootstelling

Verhouding trombocyten en lymfocyten



Voudverandering in effect (95% BI) voor IQR stijging in Z-score van ln-getransformeerde blootstelling

Verhouding van (helper) T cellen (CD4+) op (cytotox.) T cellen (CD8+)



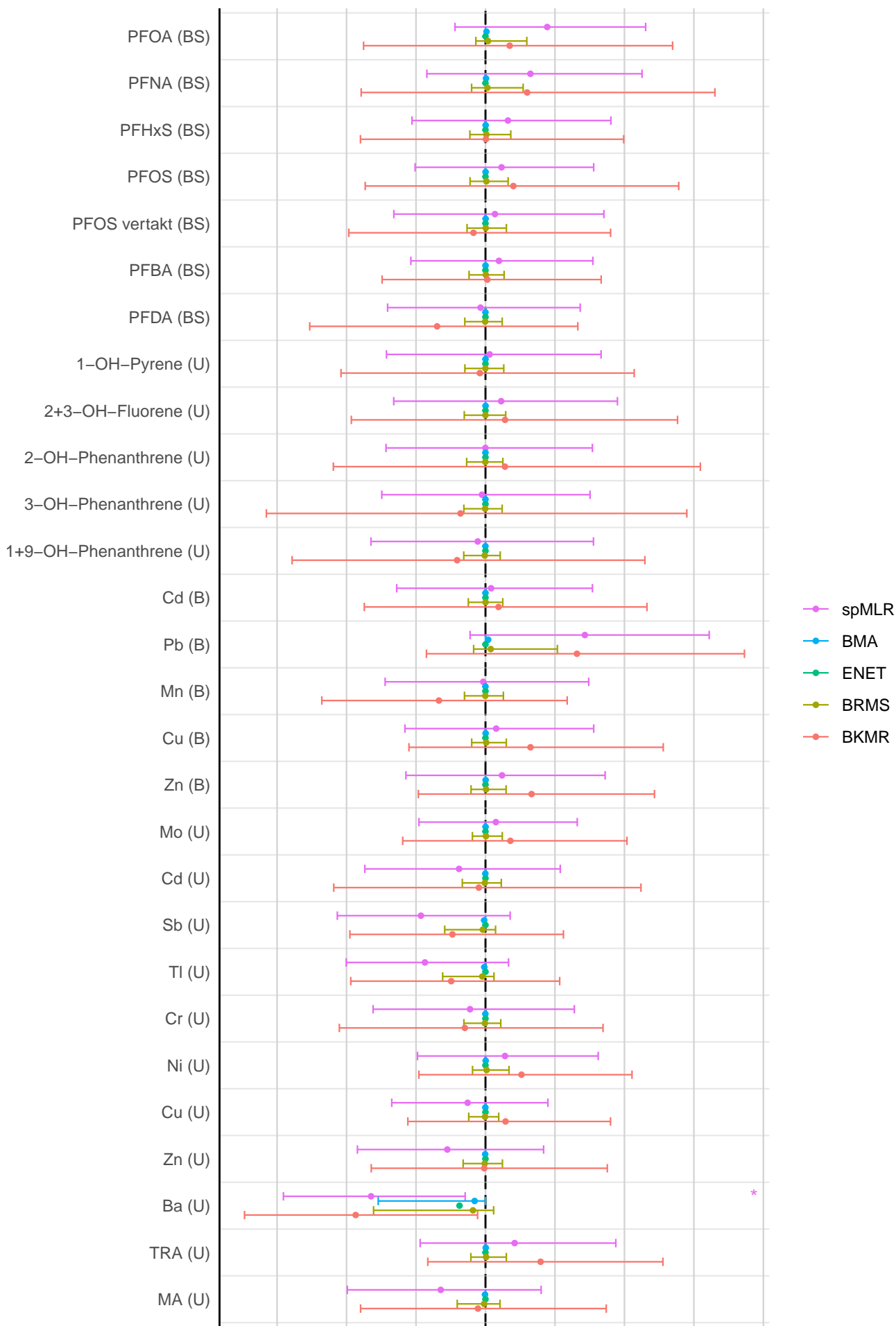
Voudverandering in effect (95% BI) voor IQR stijging in Z-score van ln-getransformeerde blootstelling

C-Reactive Proteïne – US (CRP-US)



Voudverandering in effect (95% BI) voor IQR stijging in Z-score van ln-getransformeerde blootstelling

Immunoglobuline A (IgA)



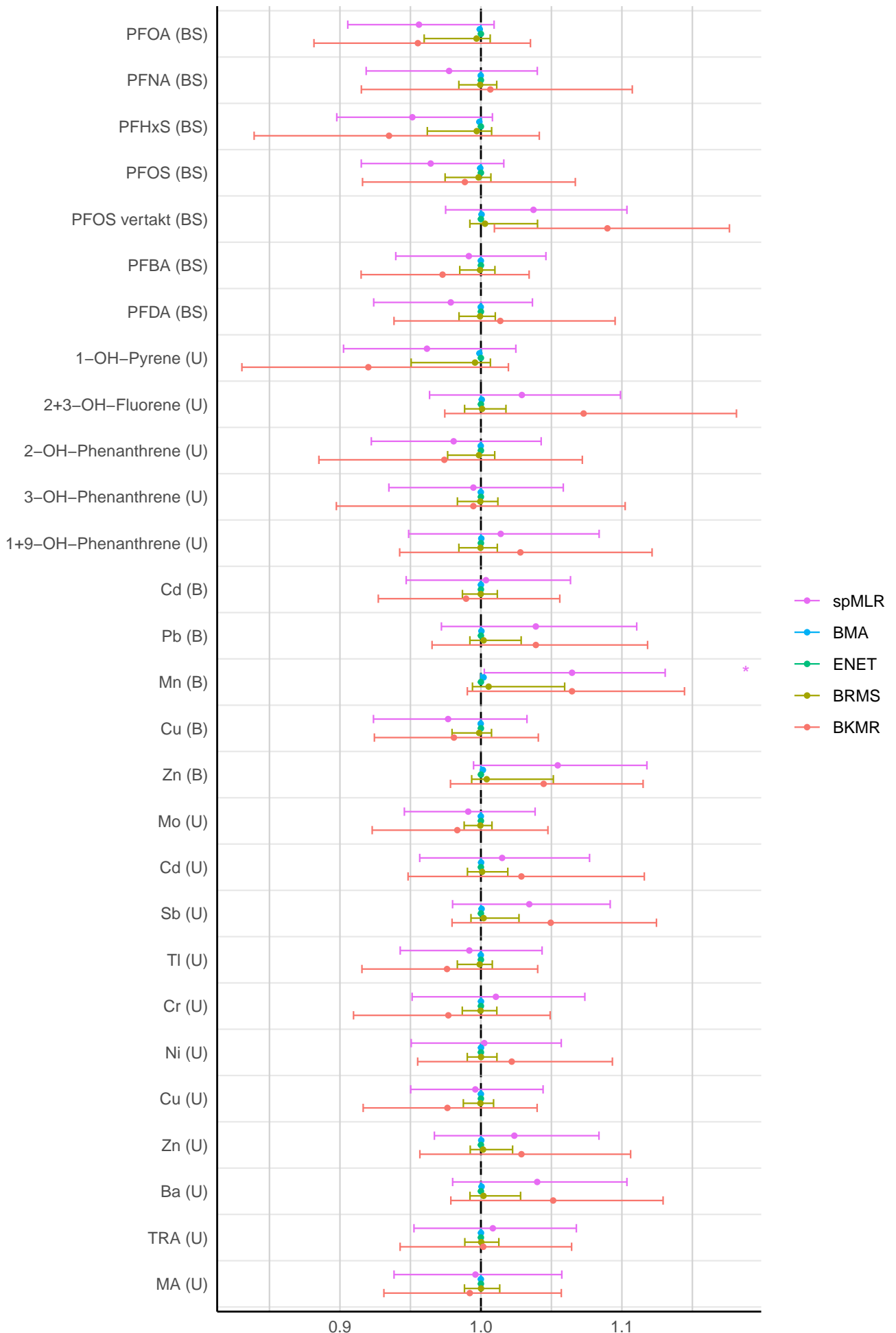
Voudverandering in effect (95% BI) voor IQR stijging in Z-score van ln-getransformeerde blootstelling

Immunoglobuline E (IgE)



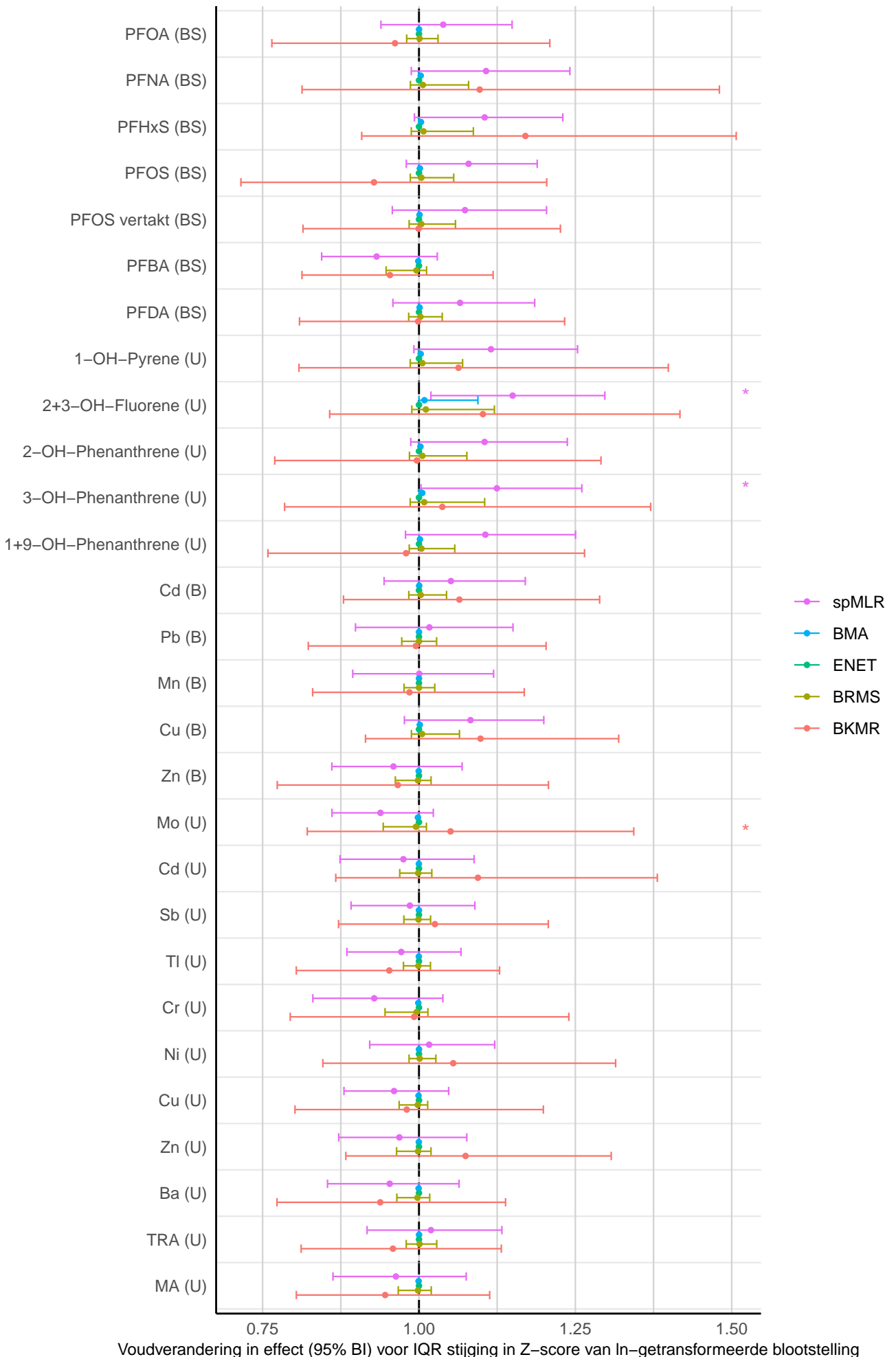
Voudverandering in effect (95% BI) voor IQR stijging in Z-score van ln-getransformeerde blootstelling

Immunoglobuline M (IgM)



Voudverandering in effect (95% BI) voor IQR stijging in Z-score van ln-getransformeerde blootstelling

Interferon Gamma (IFNG)

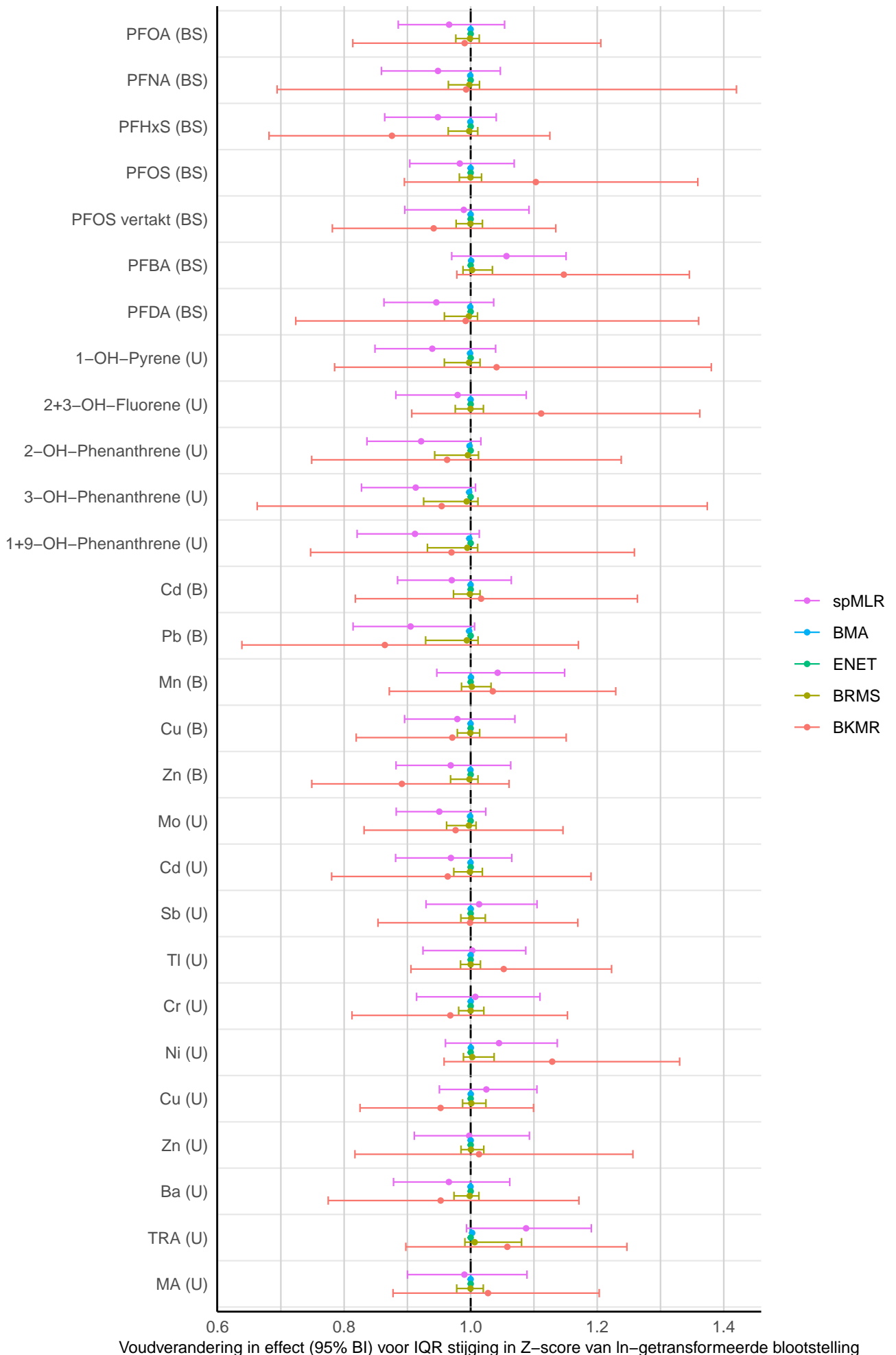


Interleukine 6 (IL6)

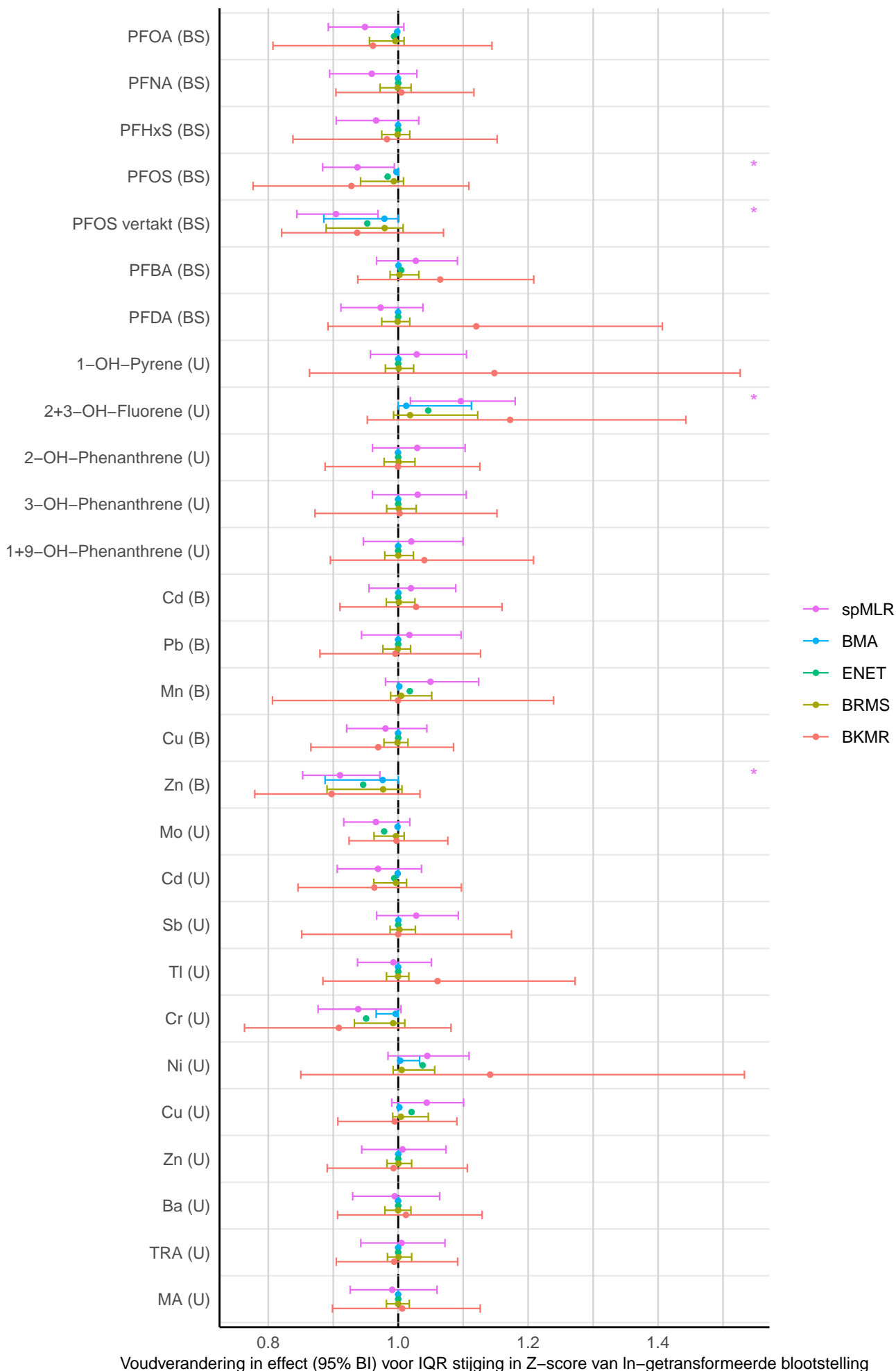


Voudverandering in effect (95% BI) voor IQR stijging in Z-score van ln-getransformeerde blootstelling

Interleukine 8 (IL8)

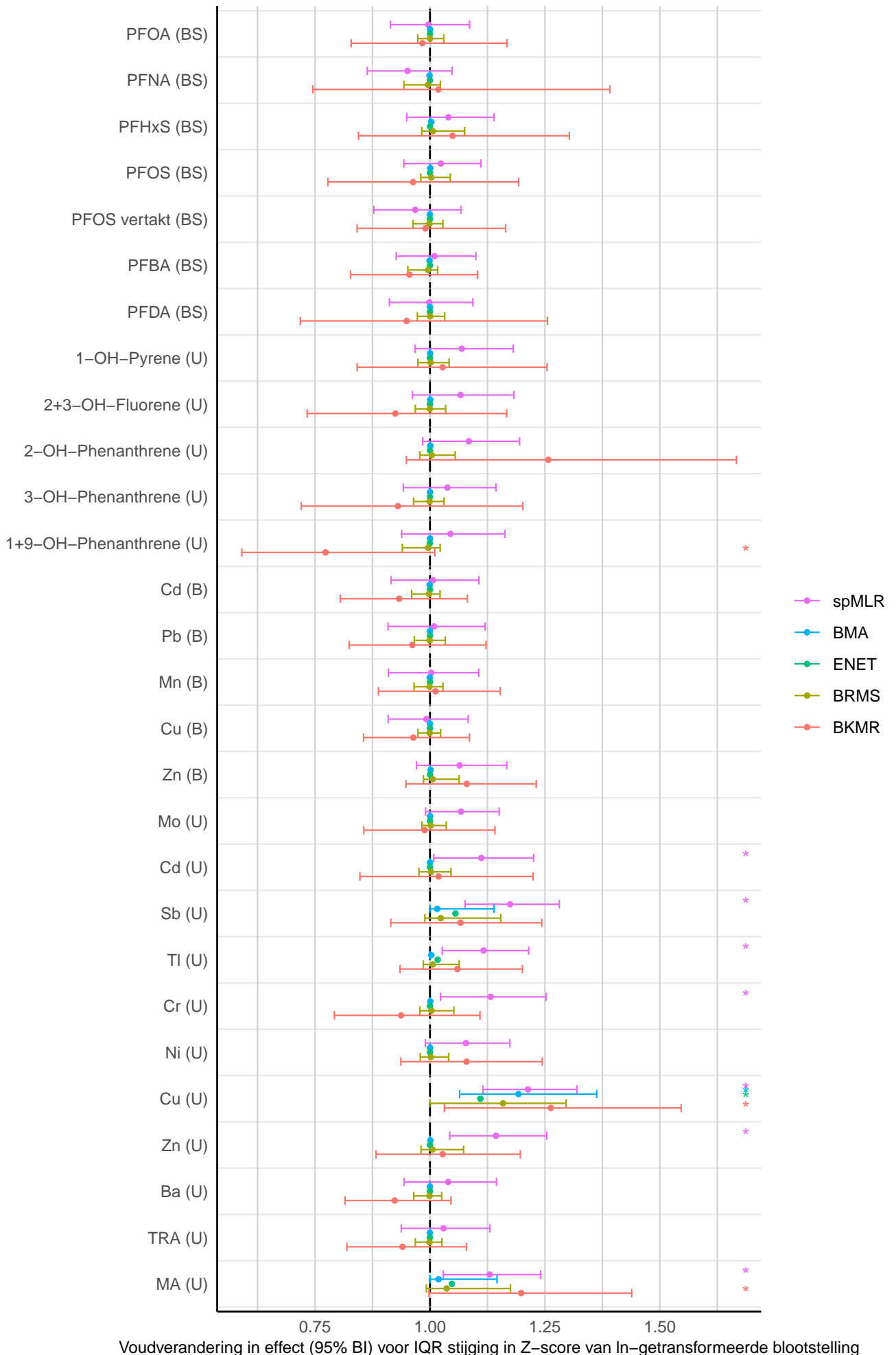


Tumornecrosefactor alpha (TNFA)



Voudverandering in effect (95% BI) voor IQR stijging in Z-score van ln-getransformeerde blootstelling

8-oxodG (genormaliseerd voor SG)

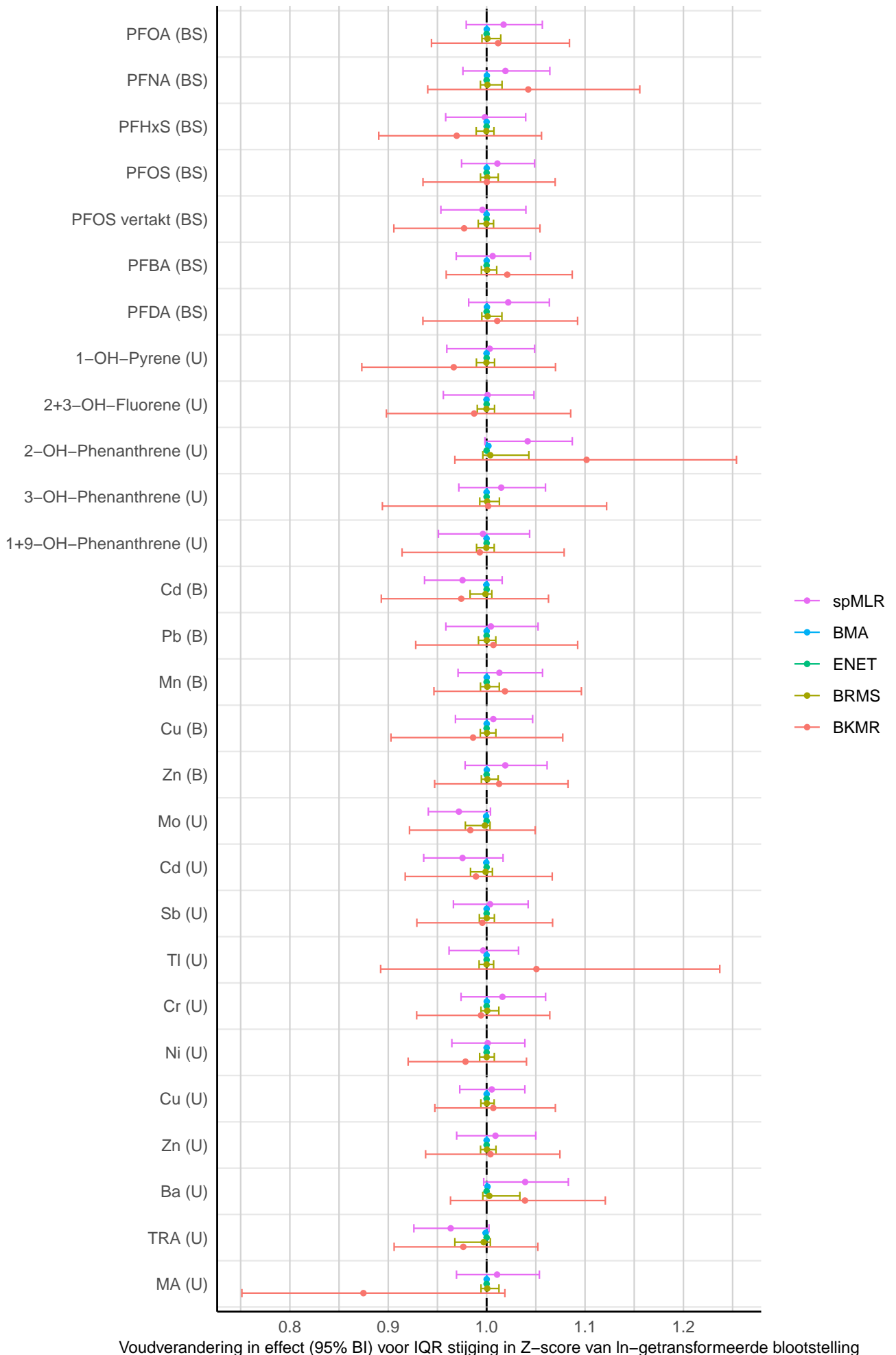


Alkalische fosfatasen



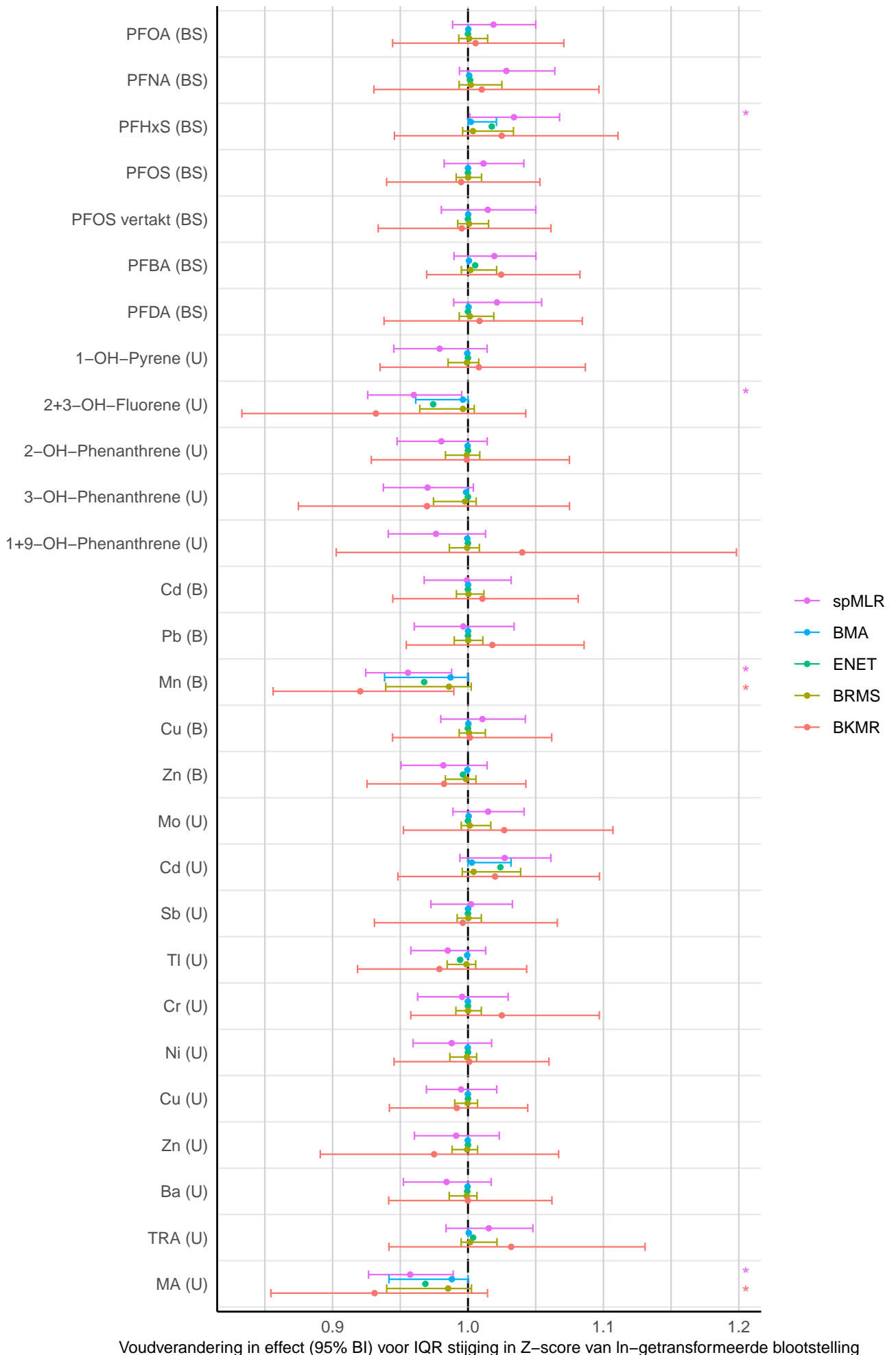
Voudverandering in effect (95% BI) voor IQR stijging in Z-score van ln-getransformeerde blootstelling

Gamma-Glutamyl Transferase (GGT)



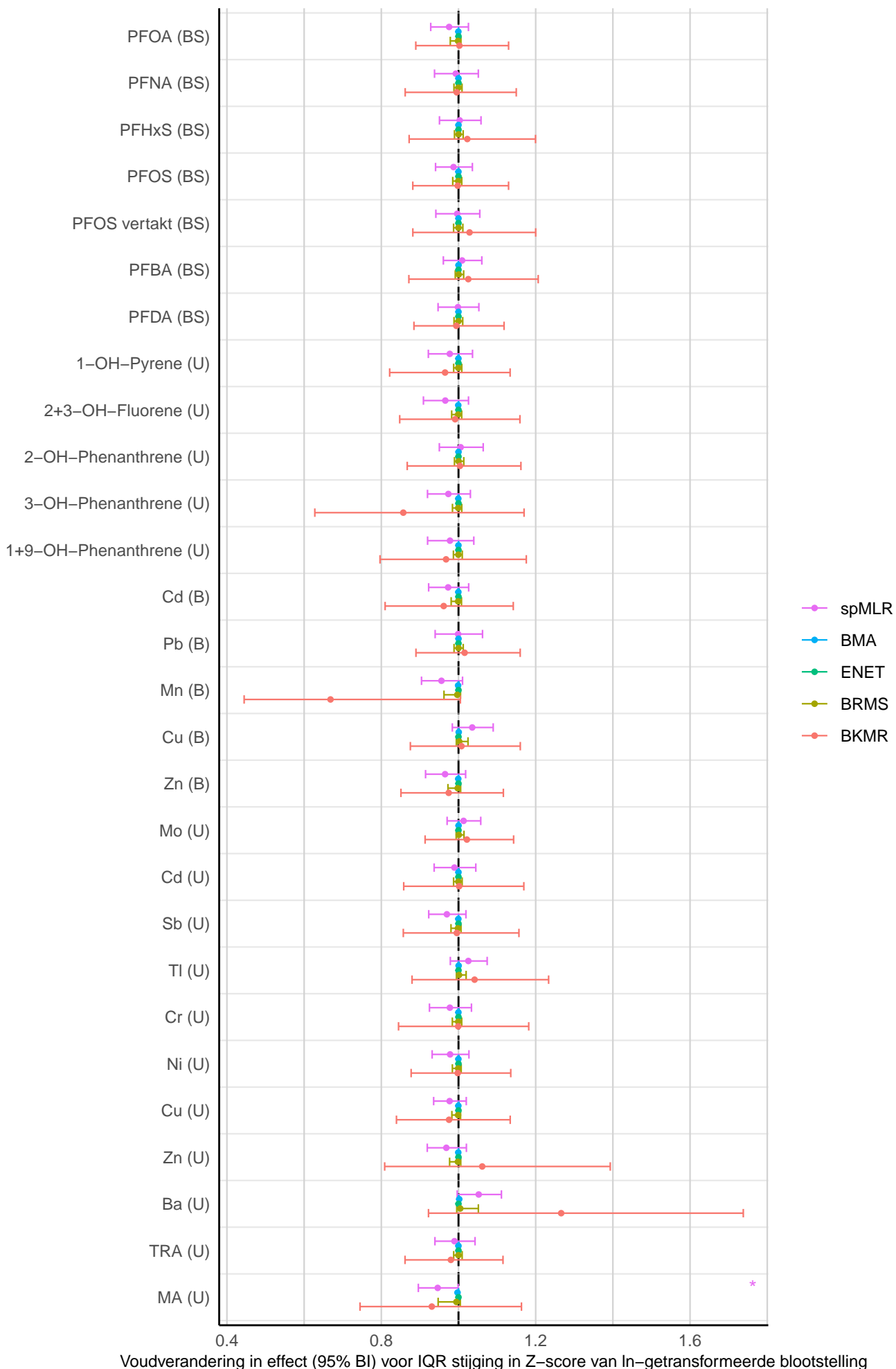
Voudverandering in effect (95% BI) voor IQR stijging in Z-score van ln-getransformeerde blootstelling

Aspartate Transaminase (AST, GOT)



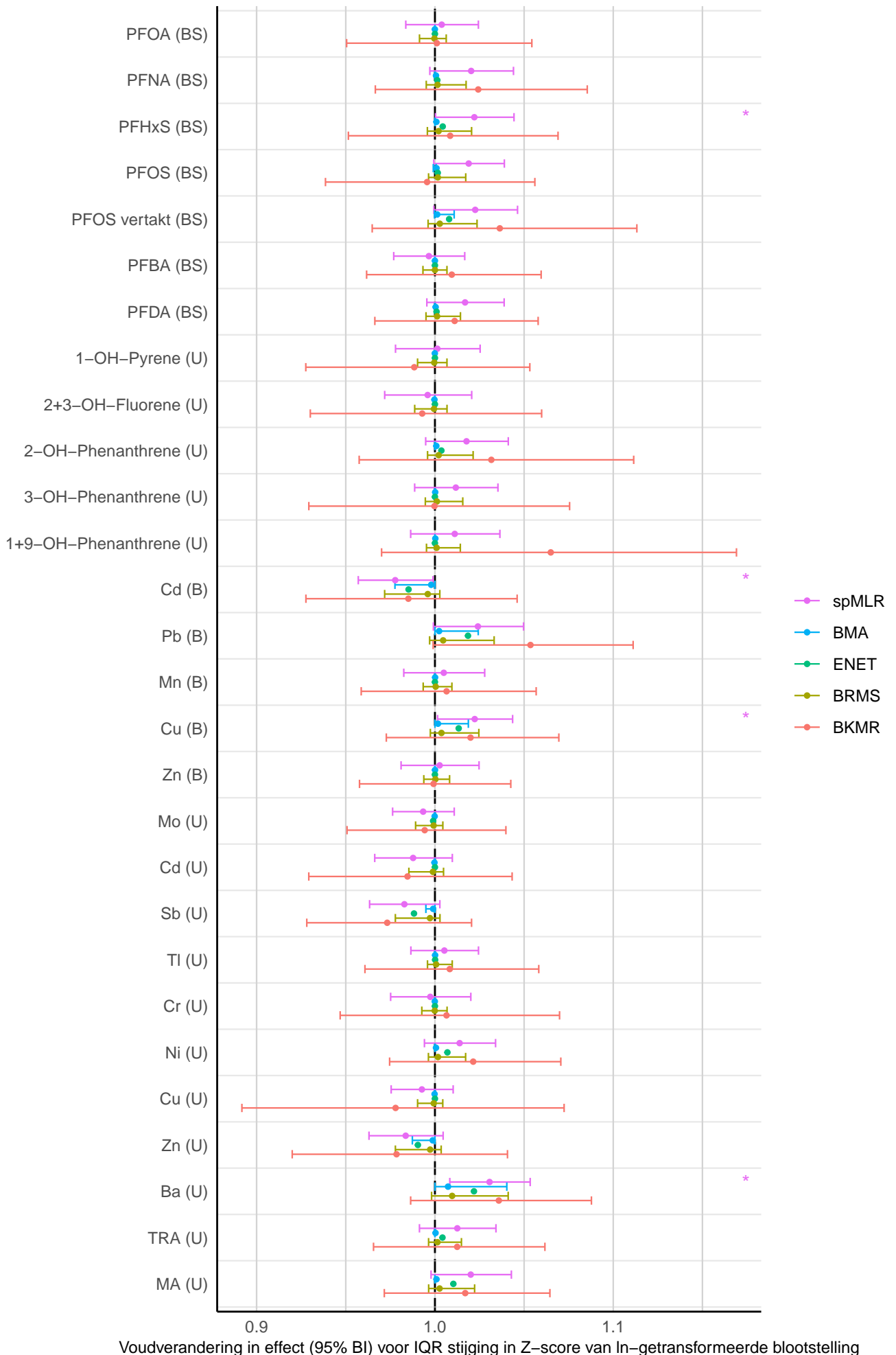
Voudverandering in effect (95% BI) voor IQR stijging in Z-score van ln-getransformeerde blootstelling

Alanine Transaminase (ALT, GPT)



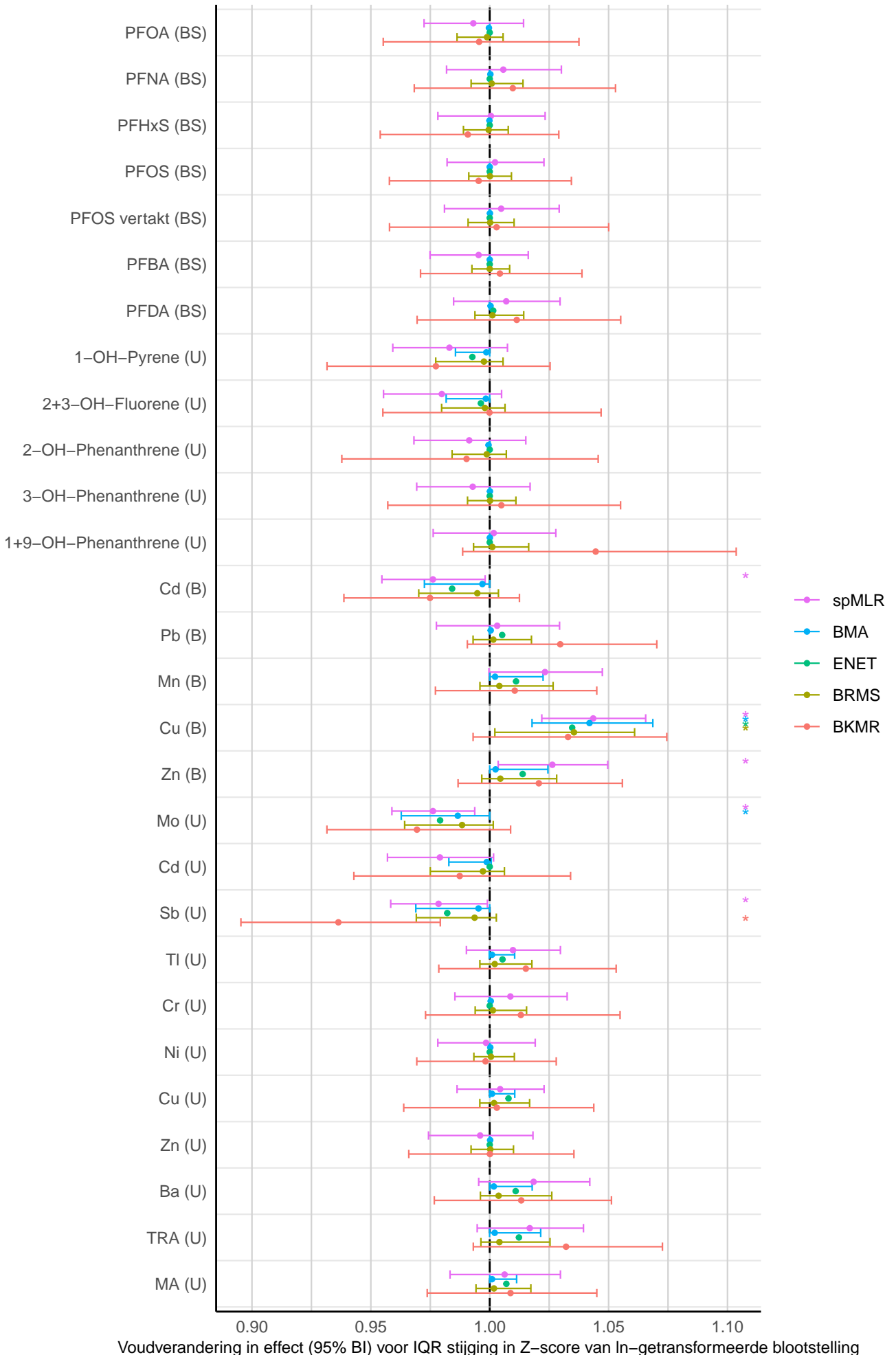
Voudverandering in effect (95% BI) voor IQR stijging in Z-score van ln-getransformeerde blootstelling

Bloedvet enzymatisch berekend



Voudverandering in effect (95% BI) voor IQR stijging in Z-score van ln-getransformeerde blootstelling

Cholesterol (CHOL)



Voudverandering in effect (95% BI) voor IQR stijging in Z-score van ln-getransformeerde blootstelling

HDL cholesterol



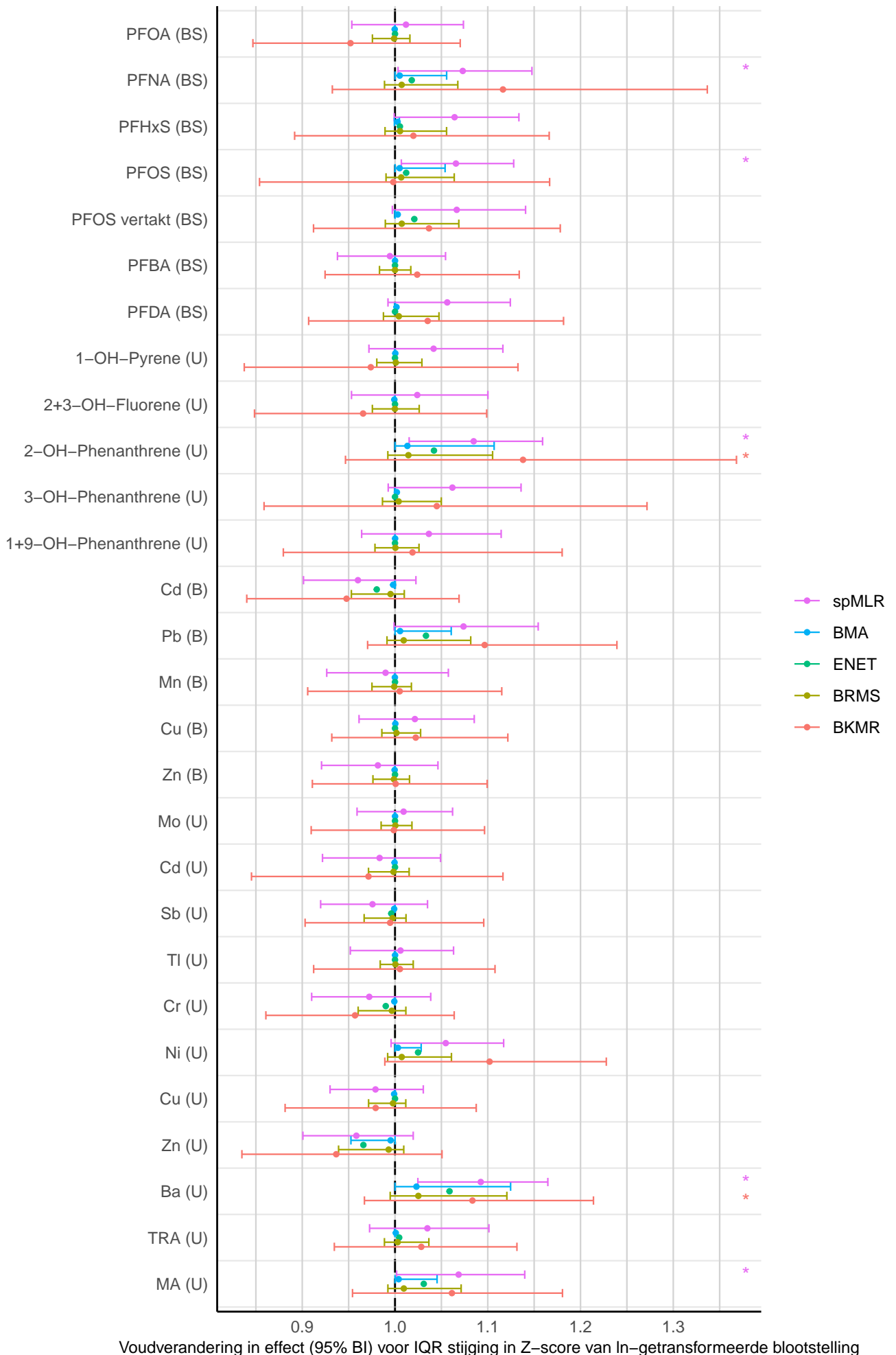
Voudverandering in effect (95% BI) voor IQR stijging in Z-score van ln-getransformeerde blootstelling

LDL cholesterol



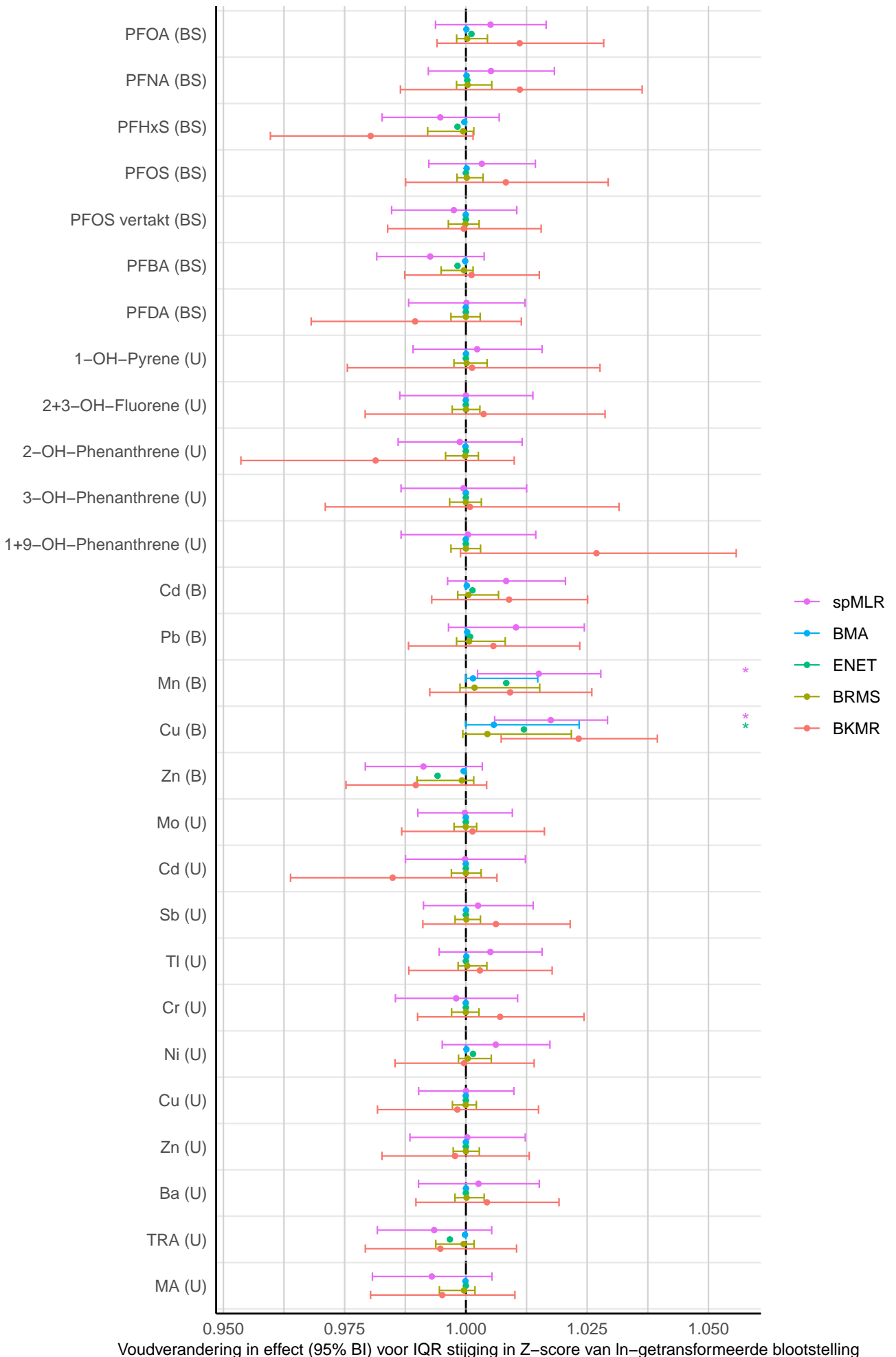
Voudverandering in effect (95% BI) voor IQR stijging in Z-score van ln-getransformeerde blootstelling

Triglyceriden



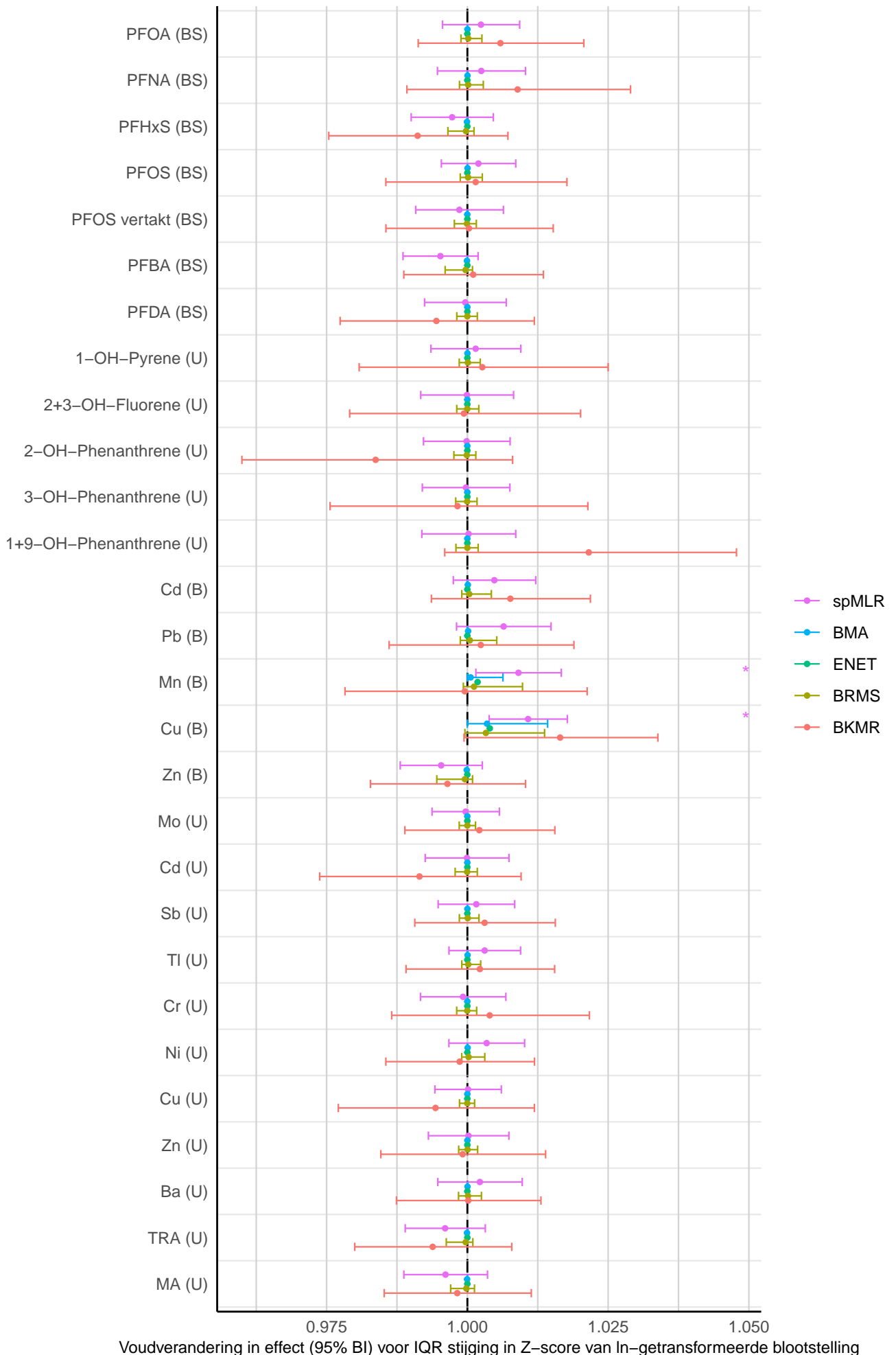
Voudverandering in effect (95% BI) voor IQR stijging in Z-score van ln-getransformeerde blootstelling

Hemoglobine A1c (HbA1c)



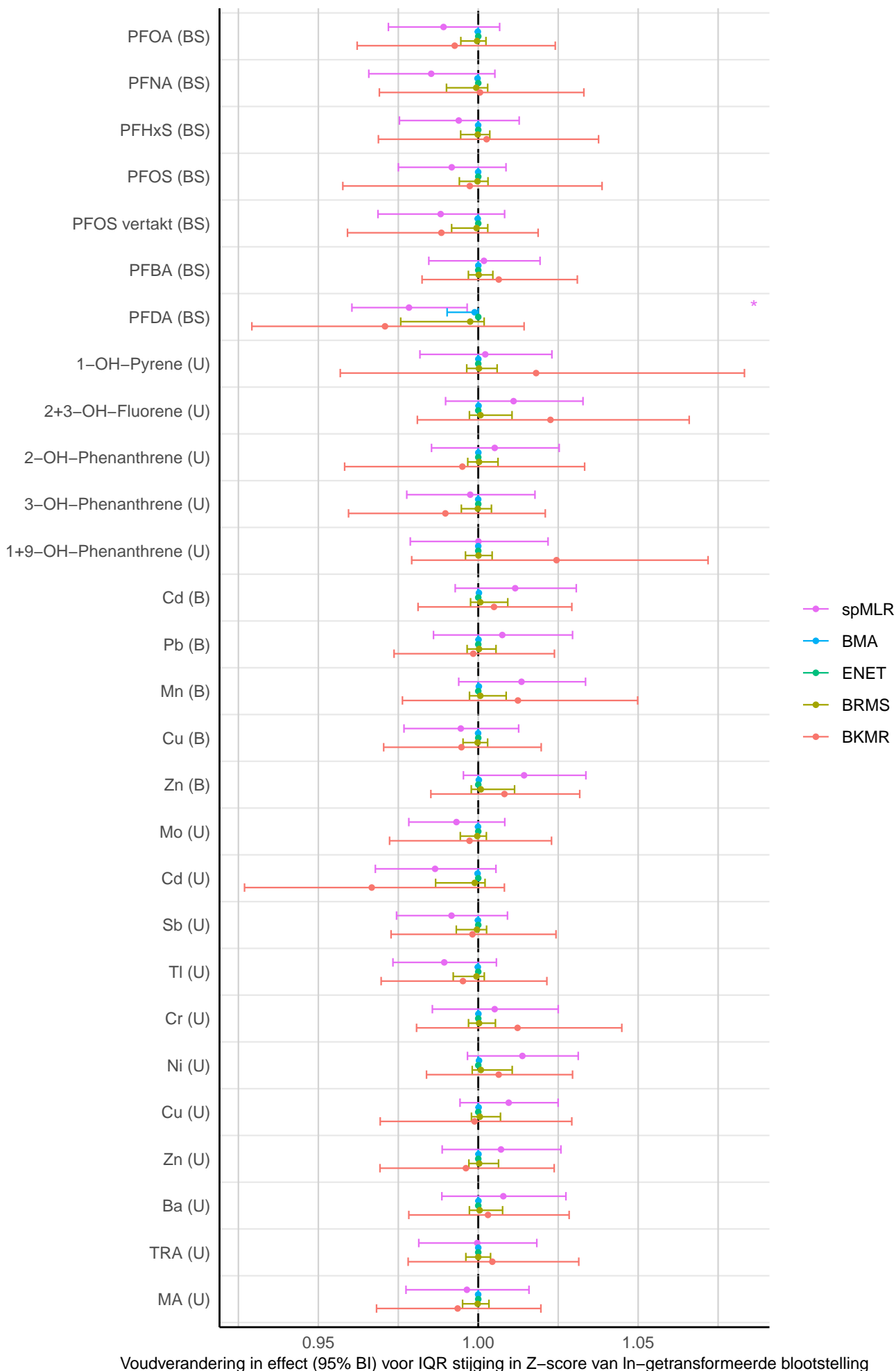
Voudverandering in effect (95% BI) voor IQR stijging in Z-score van ln-getransformeerde blootstelling

Percentage hemoglobine A1c bij niet diabeticus

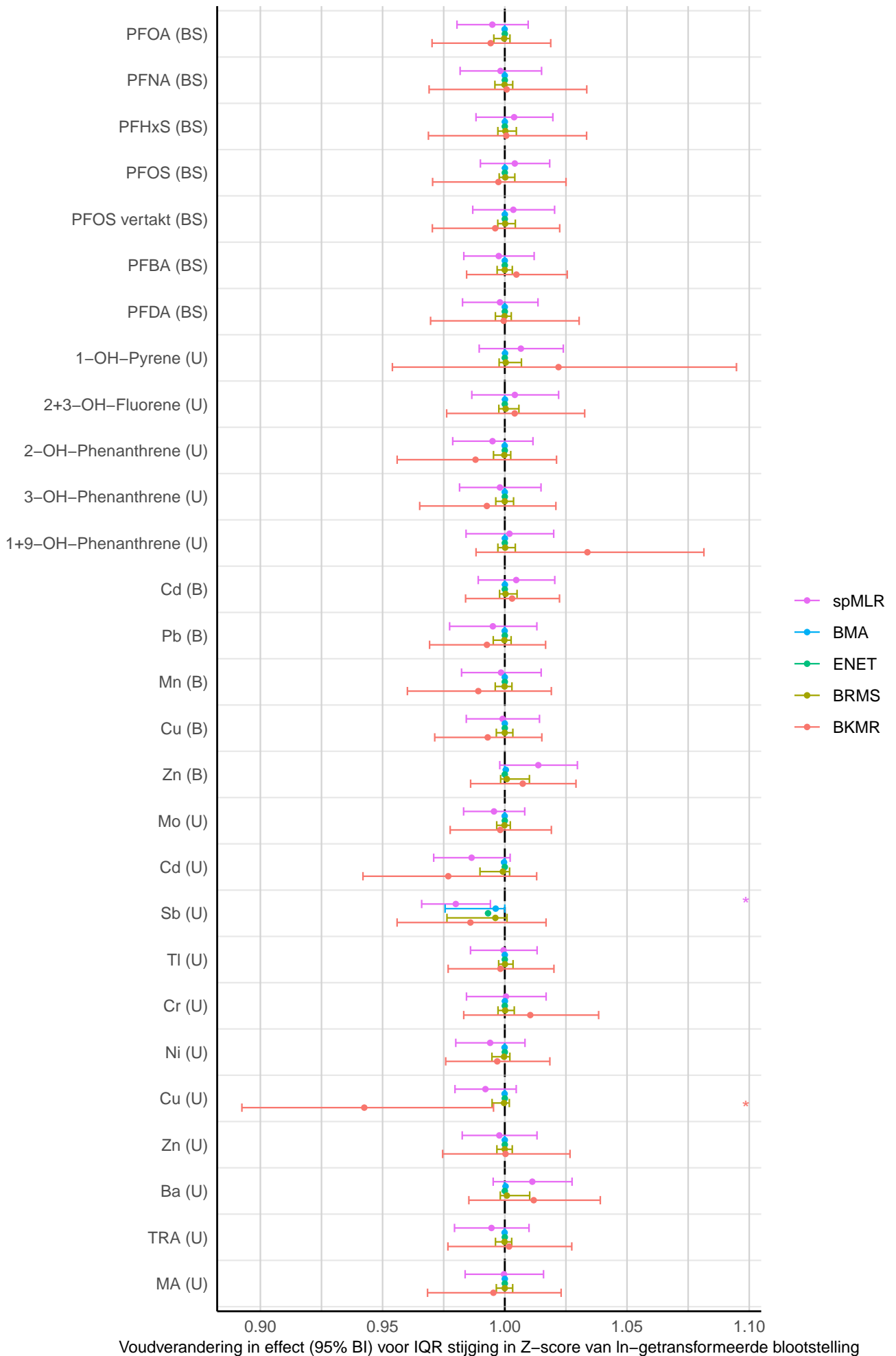


Voudverandering in effect (95% BI) voor IQR stijging in Z-score van ln-getransformeerde blootstelling

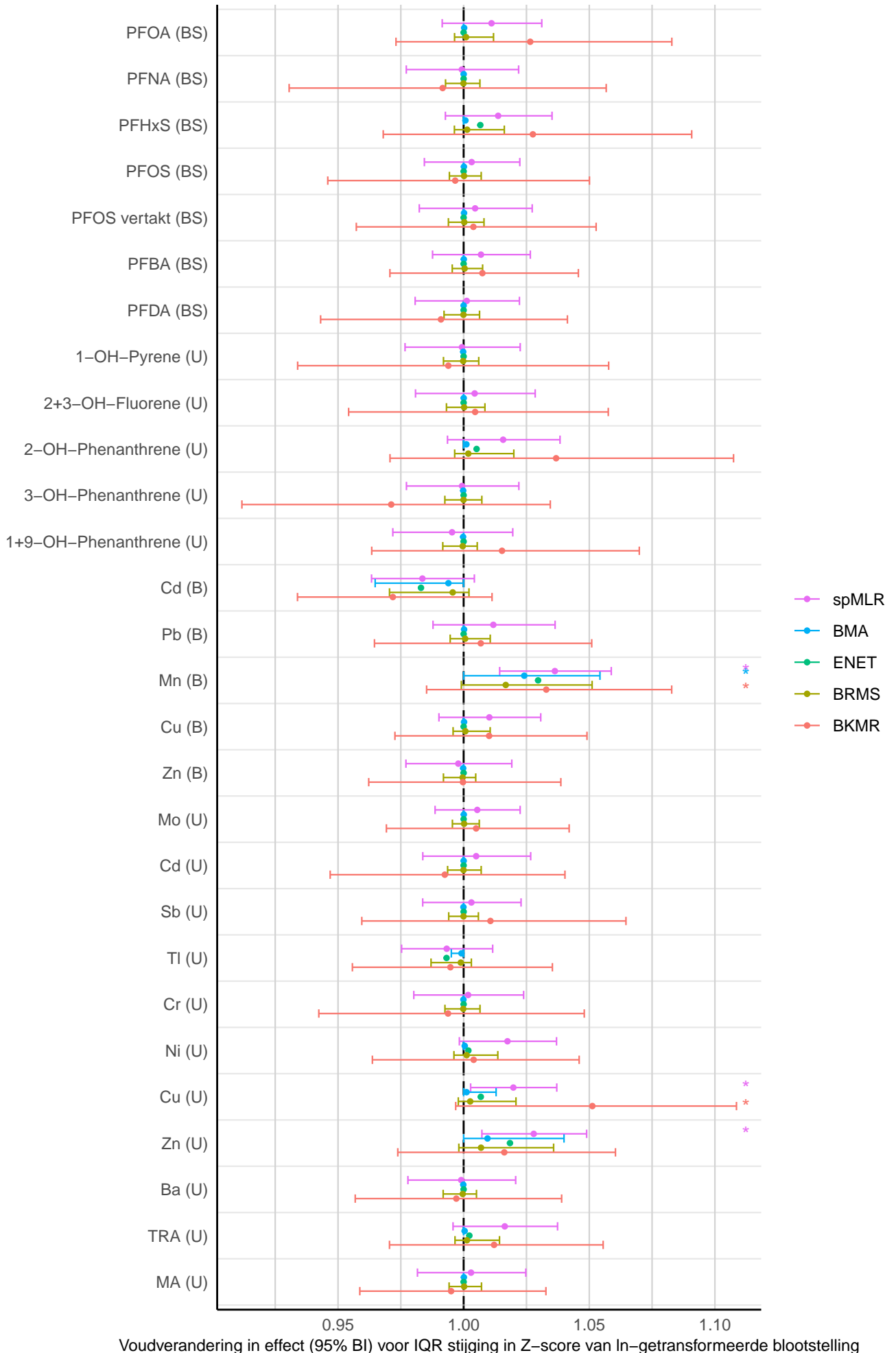
Diastole bloeddruk (gemiddelde van 5 metingen)



Systole bloeddruk (gemiddelde van 5 metingen)

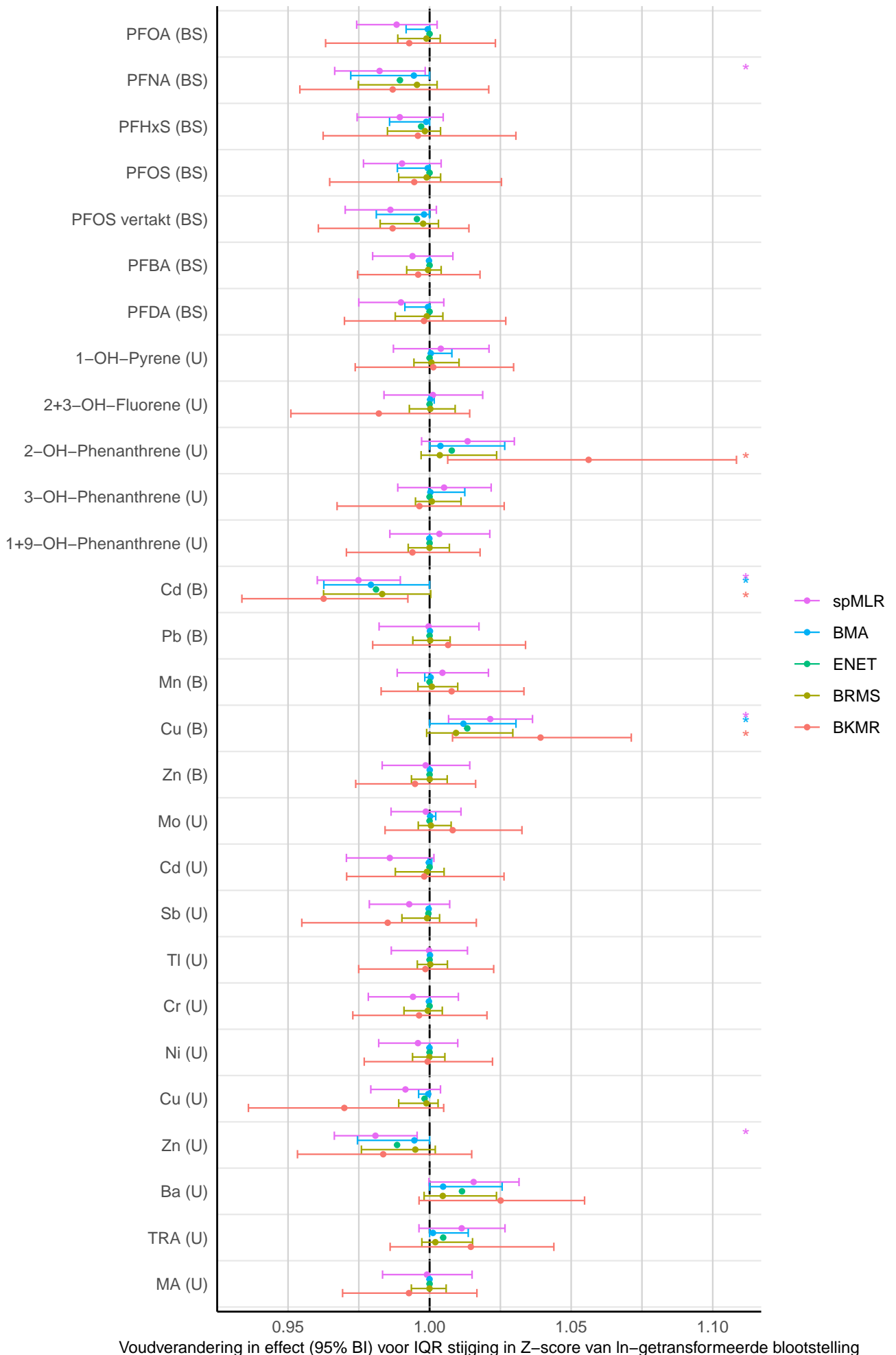


Hartslag (gemiddelde van 5 metingen)



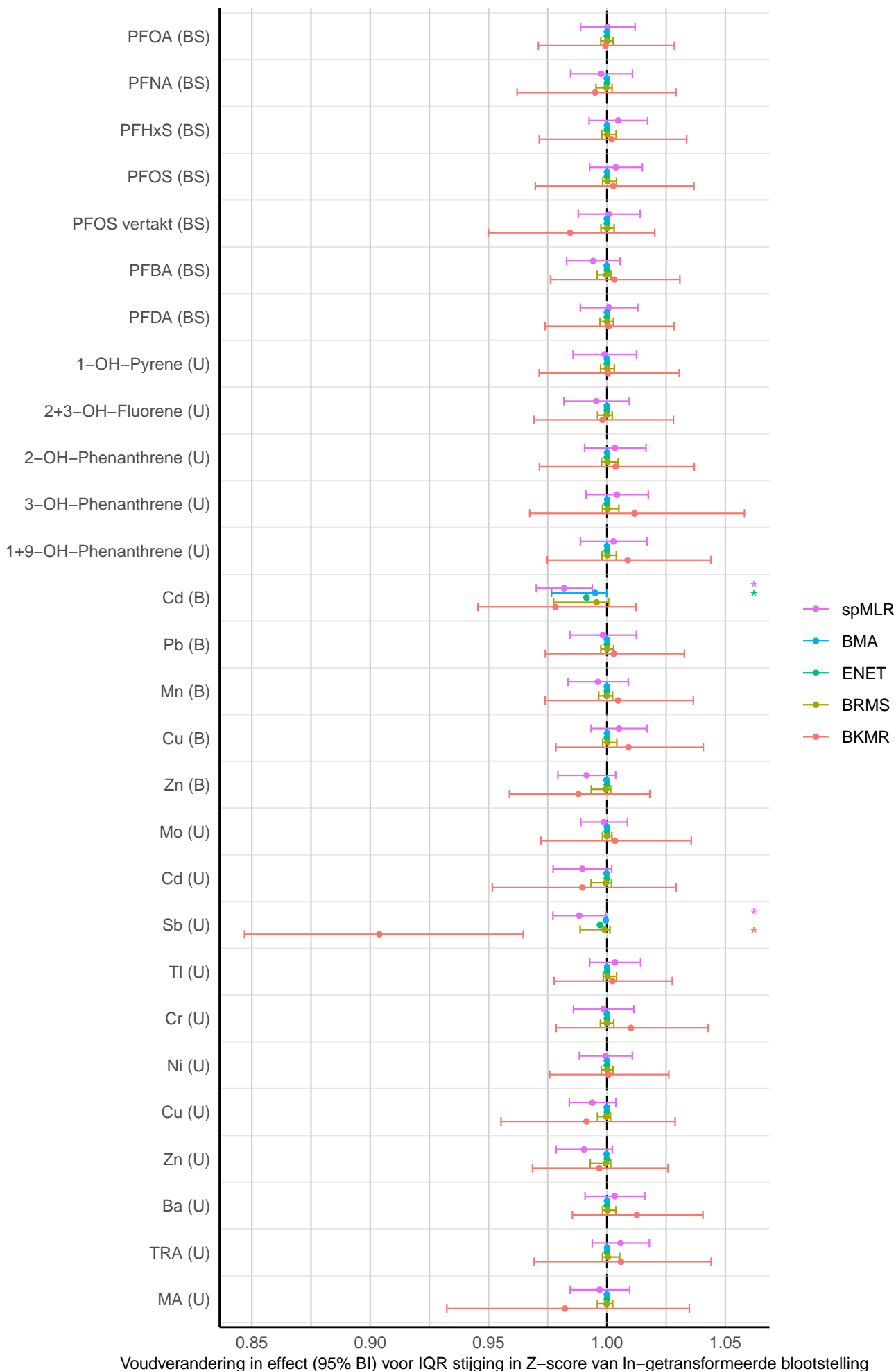
Voudverandering in effect (95% BI) voor IQR stijging in Z-score van ln-getransformeerde blootstelling

Verhouding buikomtrek en lengte

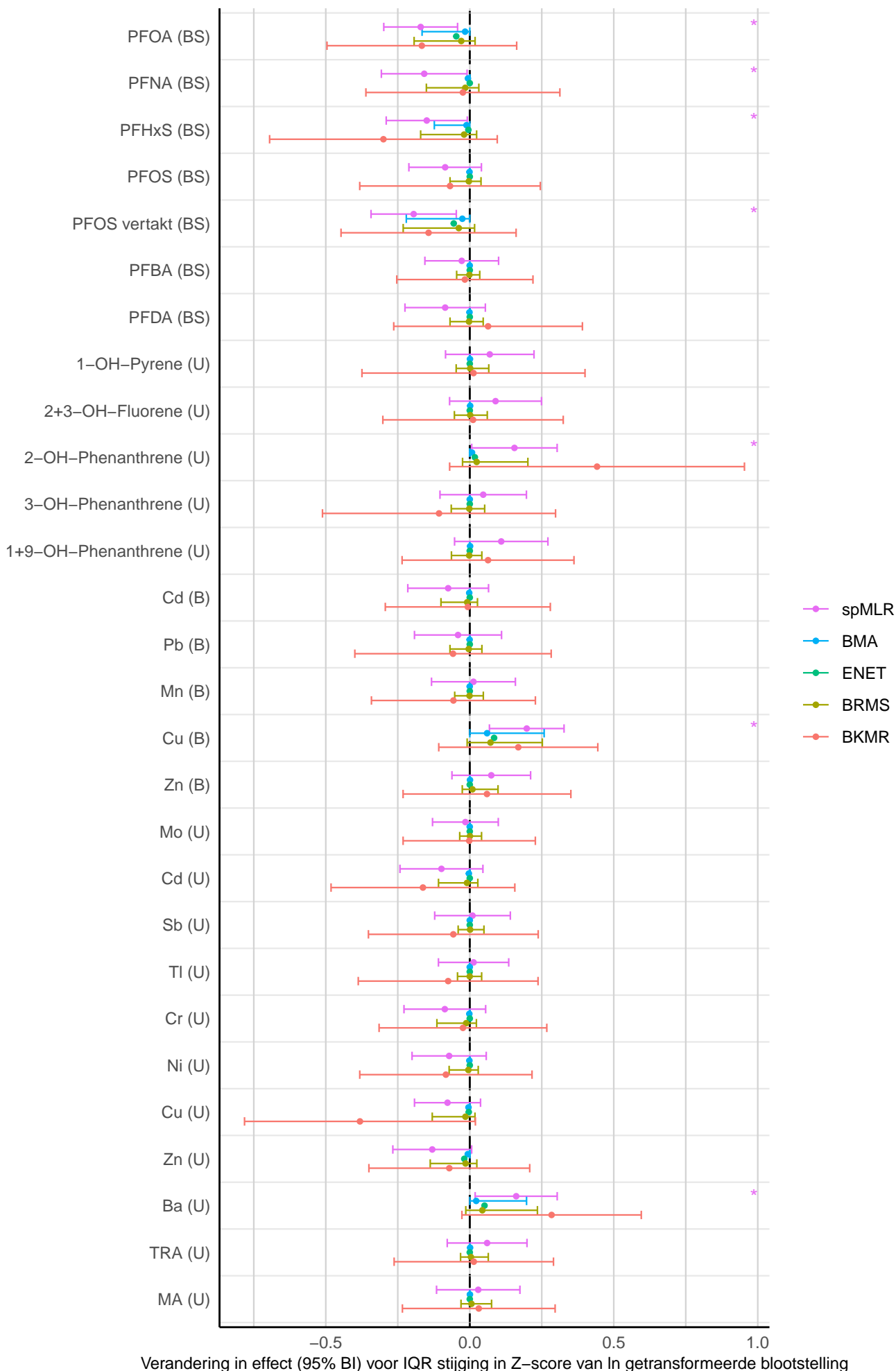


Voudverandering in effect (95% BI) voor IQR stijging in Z-score van ln-getransformeerde blootstelling

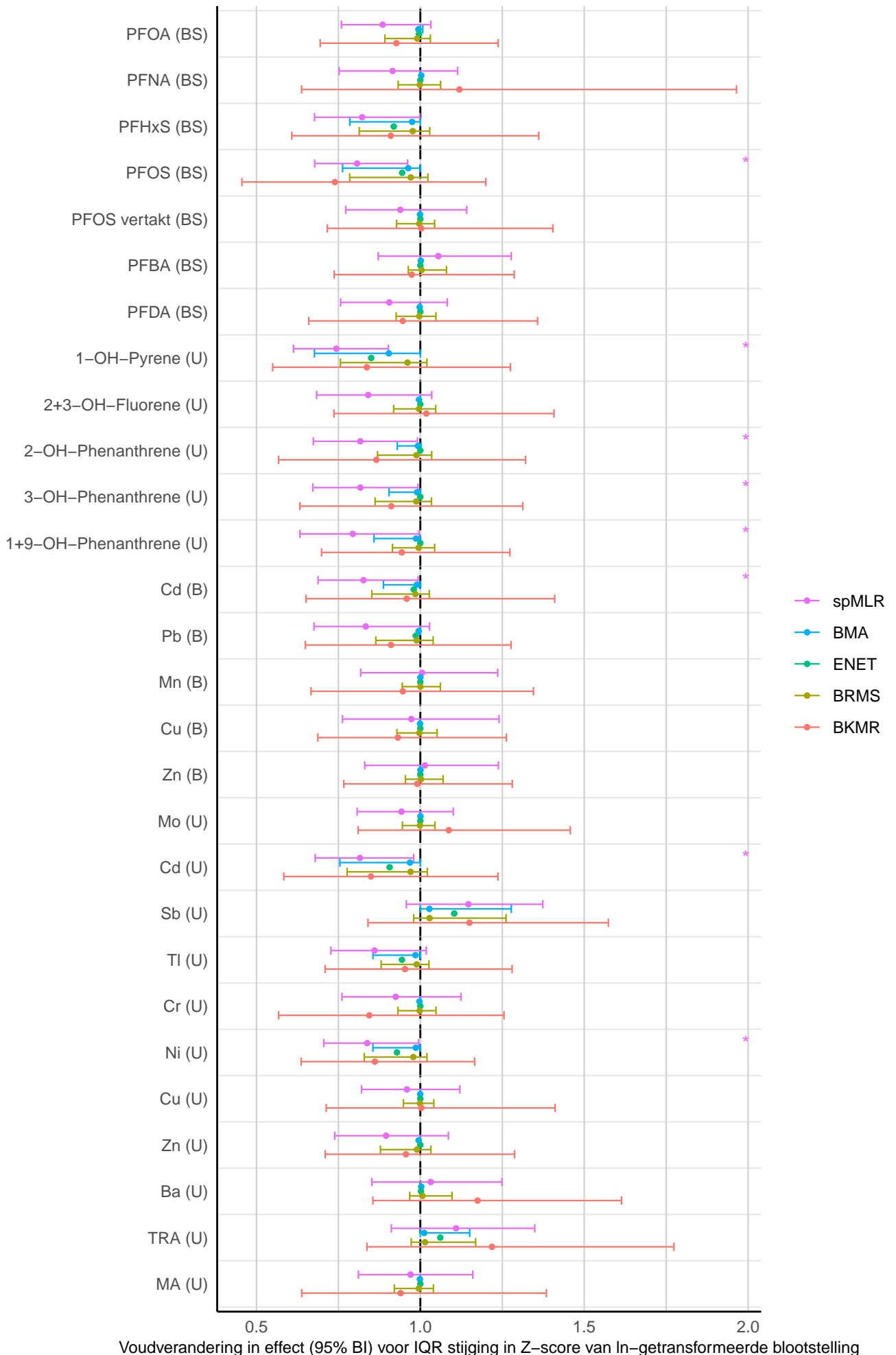
Verhouding buikomtrek en heupomtrek



BMI z-score



Oestradiol



Voudverandering in effect (95% BI) voor IQR stijging in Z-score van ln-getransformeerde blootstelling

Biobeschikbaar testosteron



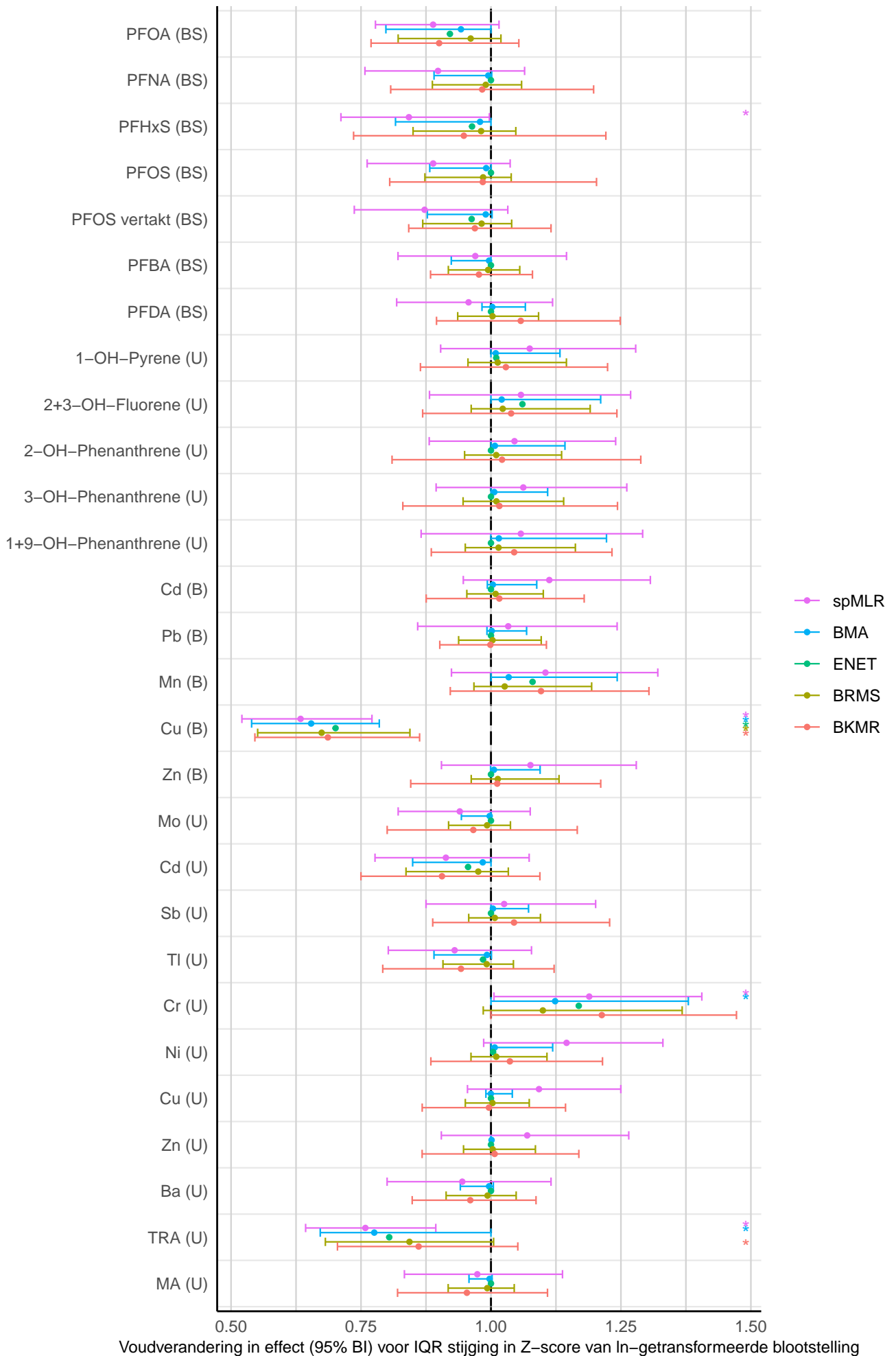
Voudverandering in effect (95% BI) voor IQR stijging in Z-score van ln-getransformeerde blootstelling

Vrij testosteron



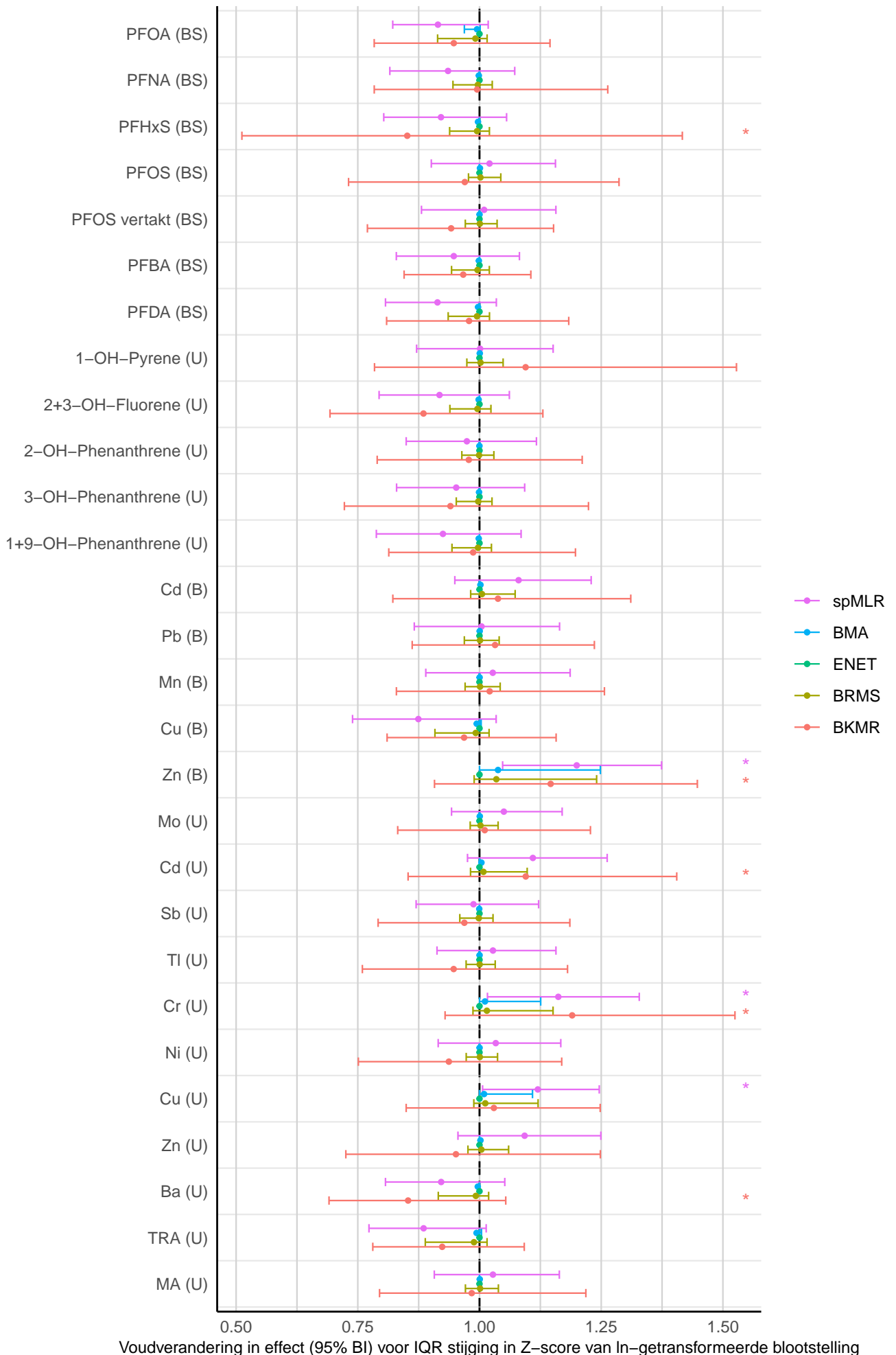
Voudverandering in effect (95% BI) voor IQR stijging in Z-score van ln-getransformeerde blootstelling

Testosteron



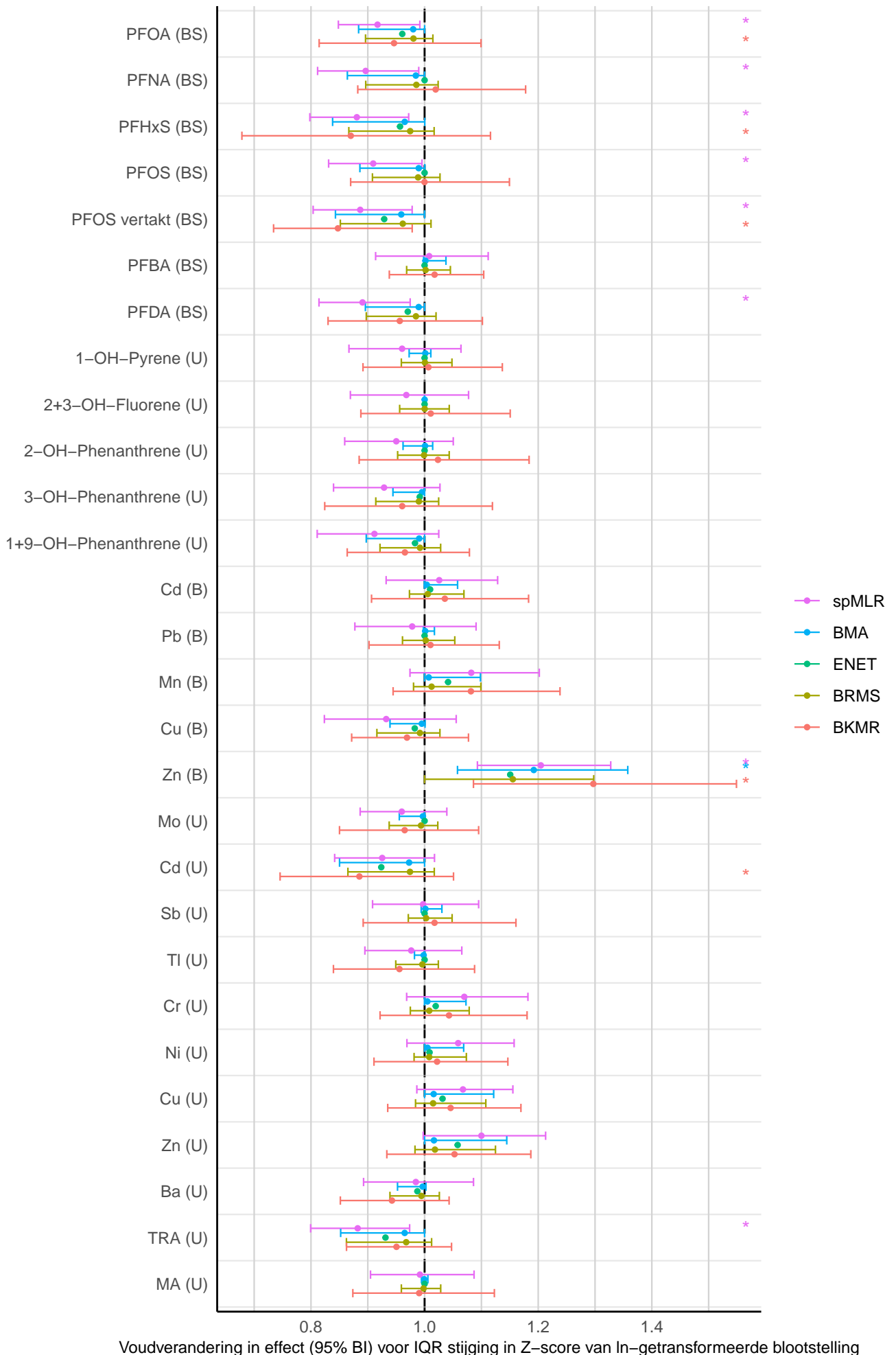
Voudverandering in effect (95% BI) voor IQR stijging in Z-score van ln-getransformeerde blootstelling

Follikelstimulerend hormoon (FSH)



Voudverandering in effect (95% BI) voor IQR stijging in Z-score van ln-getransformeerde blootstelling

Luteïniserend hormoon (LH)



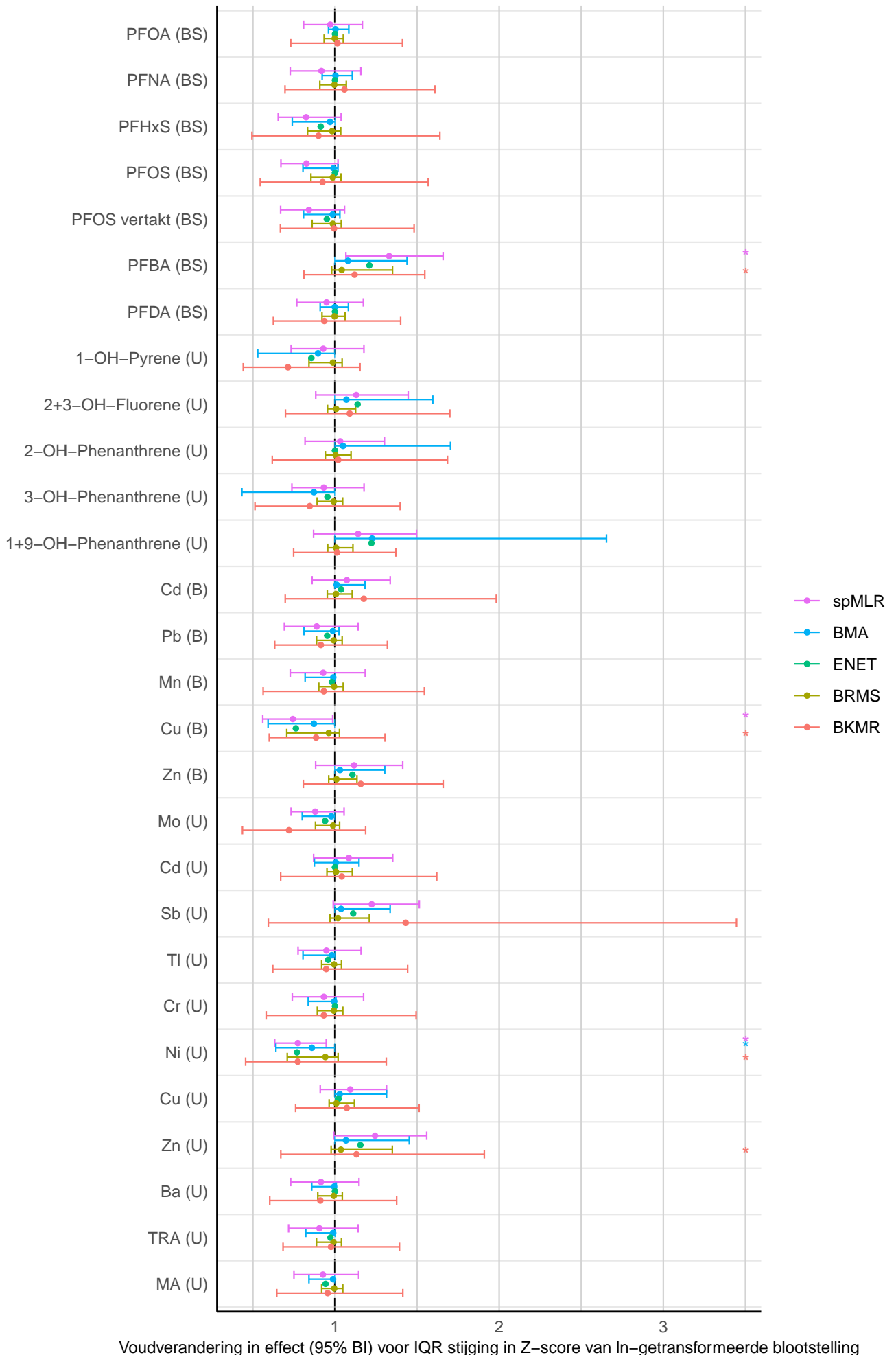
Voudverandering in effect (95% BI) voor IQR stijging in Z-score van ln-getransformeerde blootstelling

Inhibine b (INHIBB)



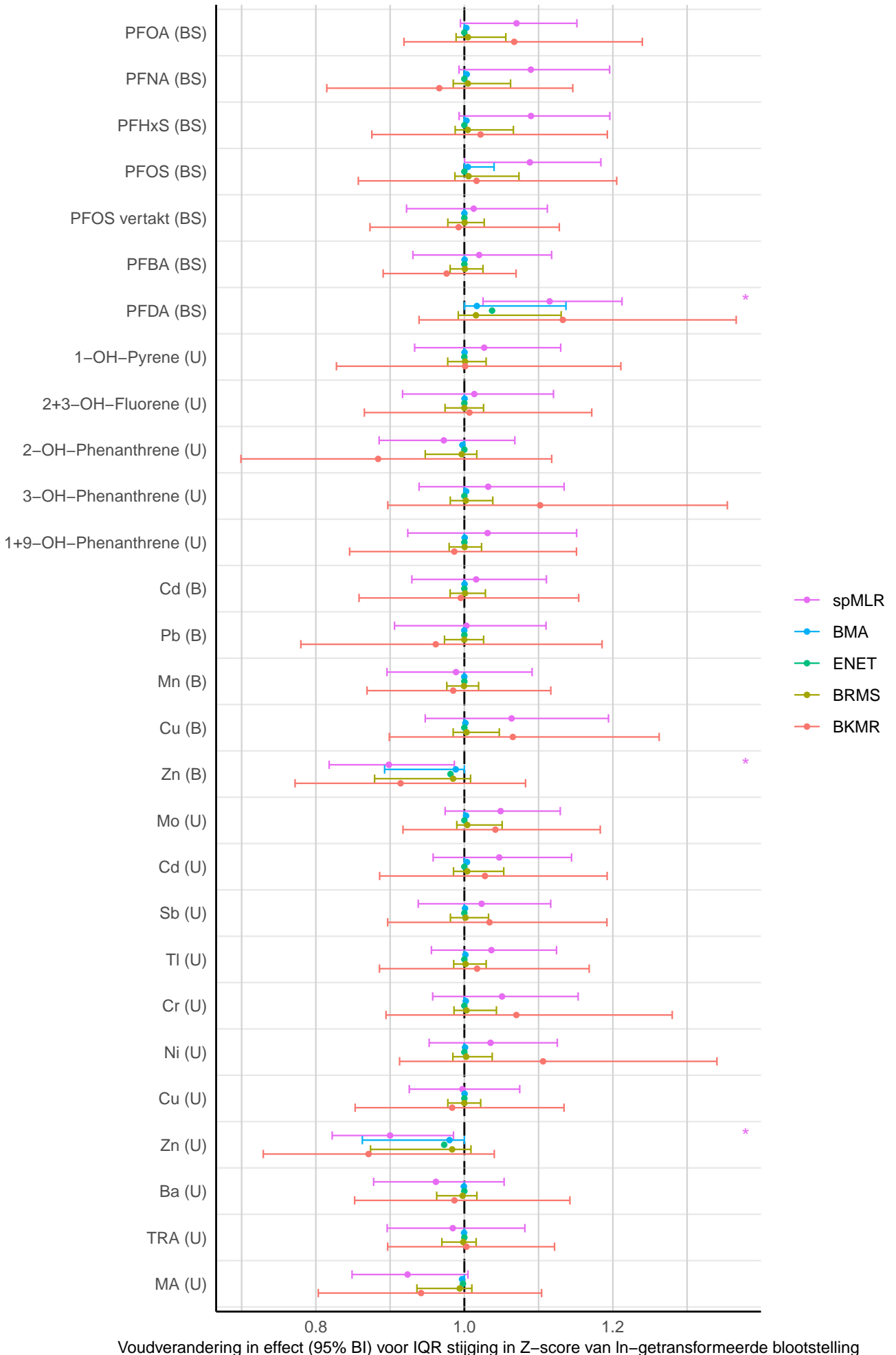
Voudverandering in effect (95% BI) voor IQR stijging in Z-score van ln-getransformeerde blootstelling

Progesteron



Voudverandering in effect (95% BI) voor IQR stijging in Z-score van ln-getransformeerde blootstelling

Sekshormoon bindend globuline (SHGB)

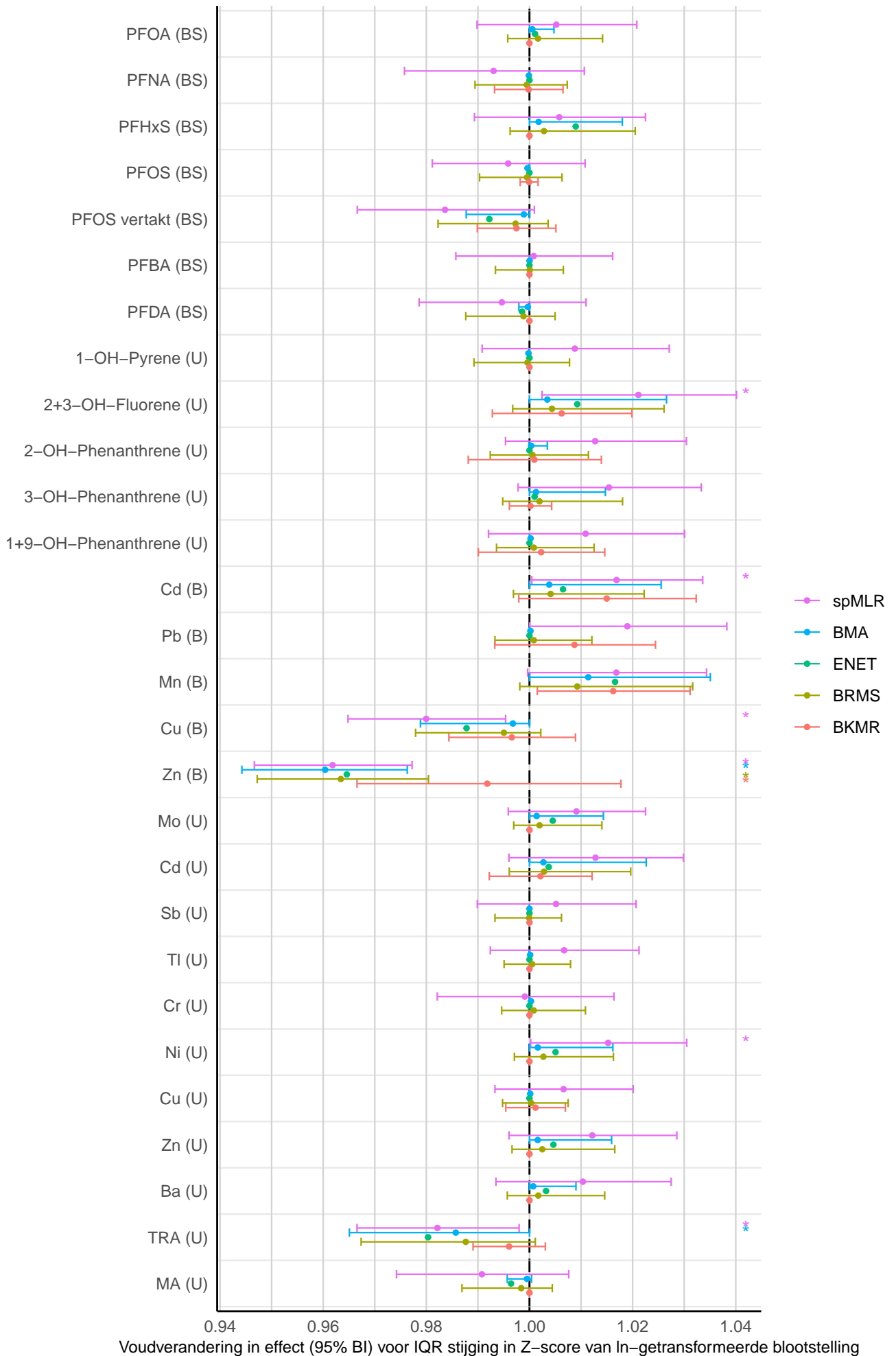


Voudverandering in effect (95% BI) voor IQR stijging in Z-score van ln-getransformeerde blootstelling

Leeftijd eerste maandstonden (voor meisjes met maandstonden)

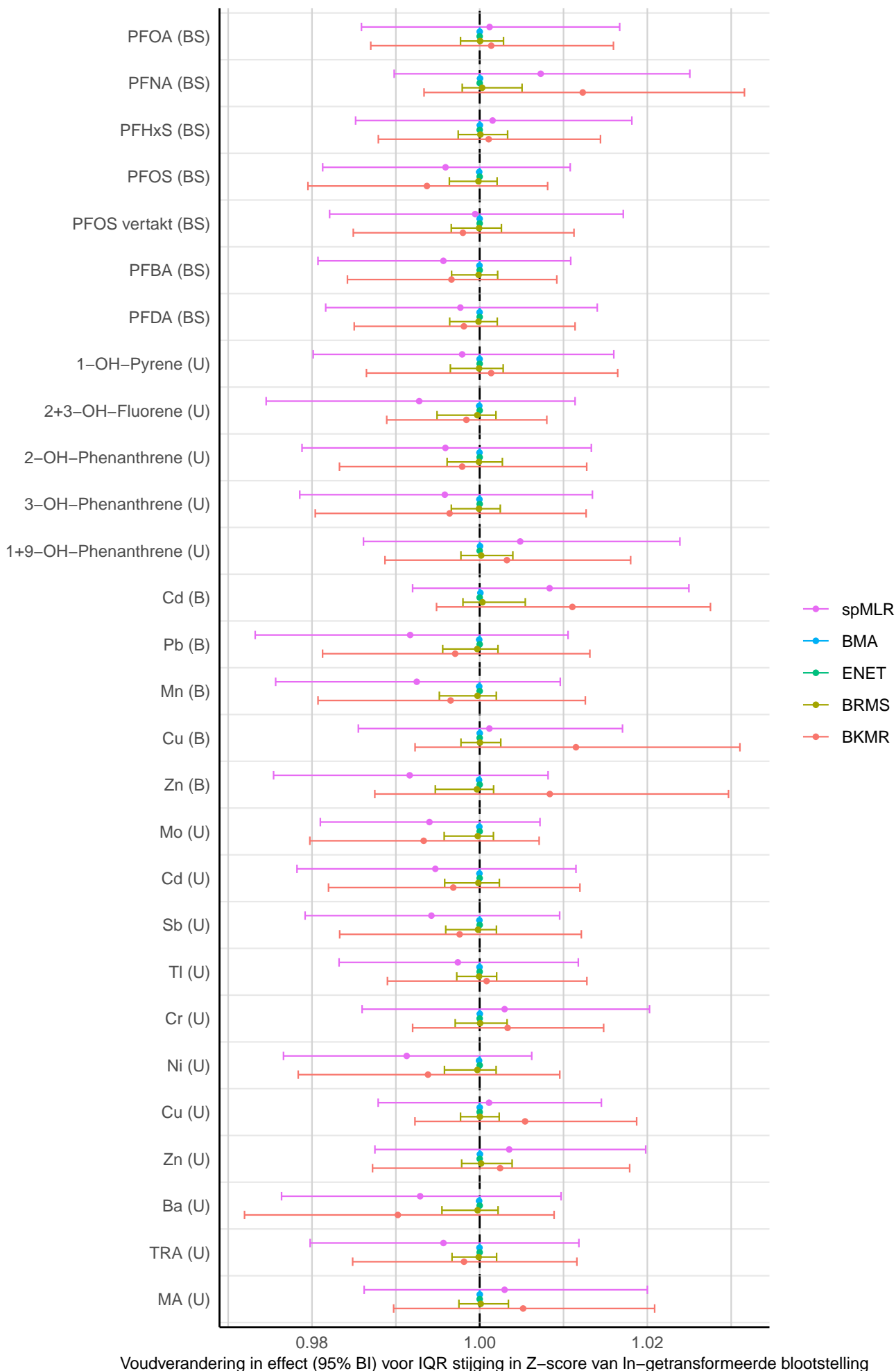


Vrij triiodothyronine (FT3)



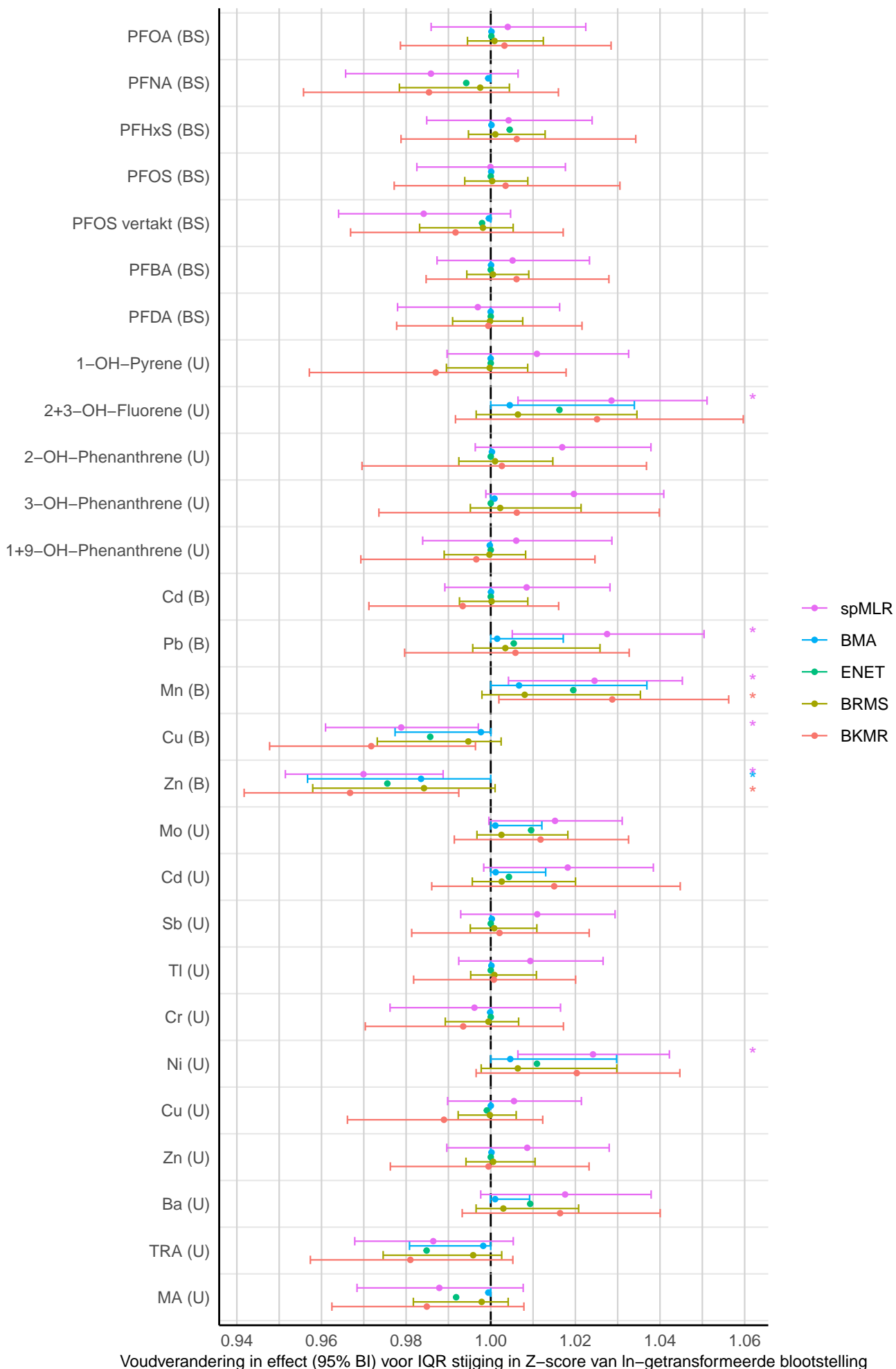
Voudverandering in effect (95% BI) voor IQR stijging in Z-score van ln-getransformeerde blootstelling

Vrij thyroxine (FT4)



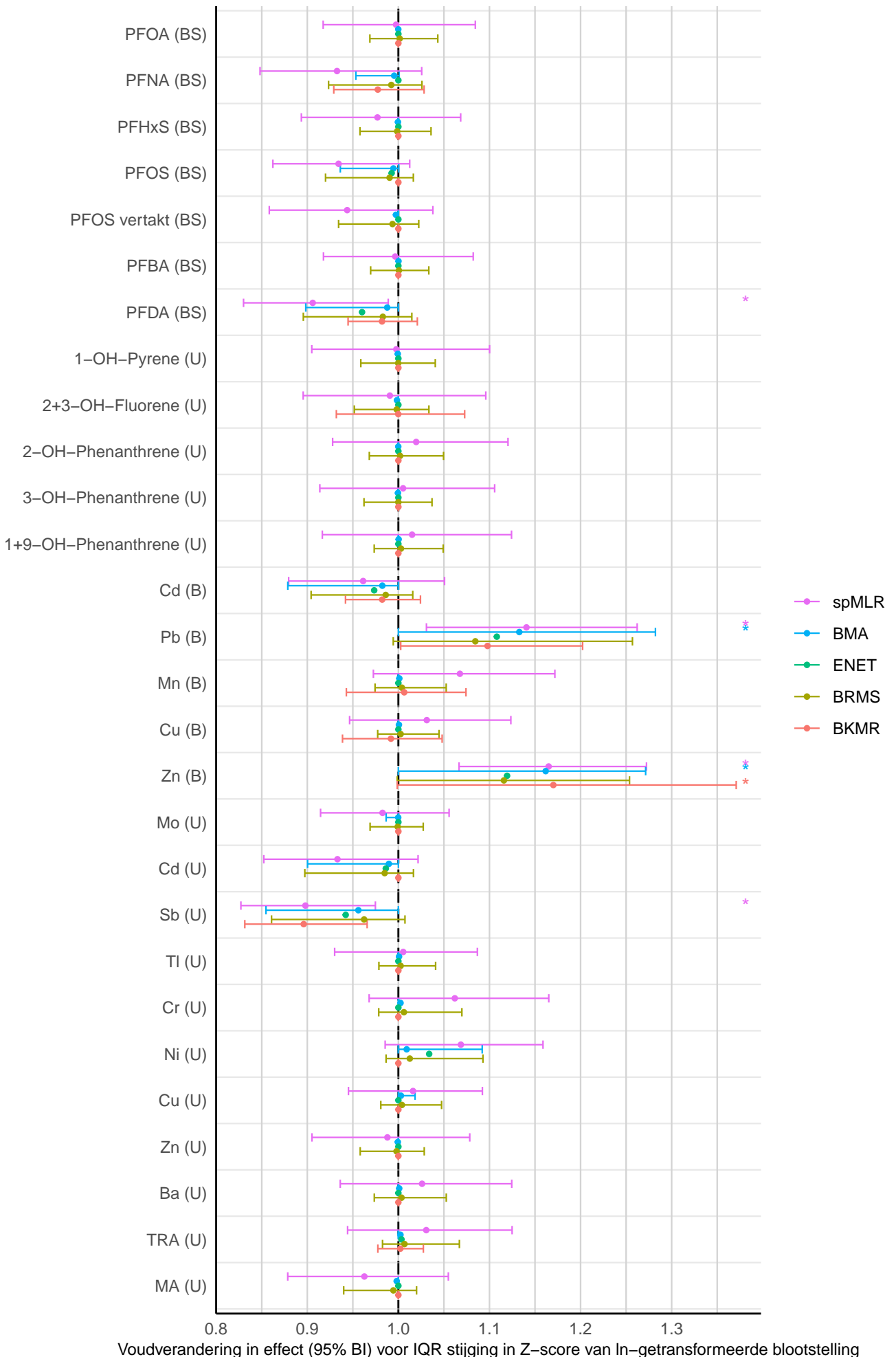
Voudverandering in effect (95% BI) voor IQR stijging in Z-score van ln-getransformeerde blootstelling

Verhouding FT3 en FT4



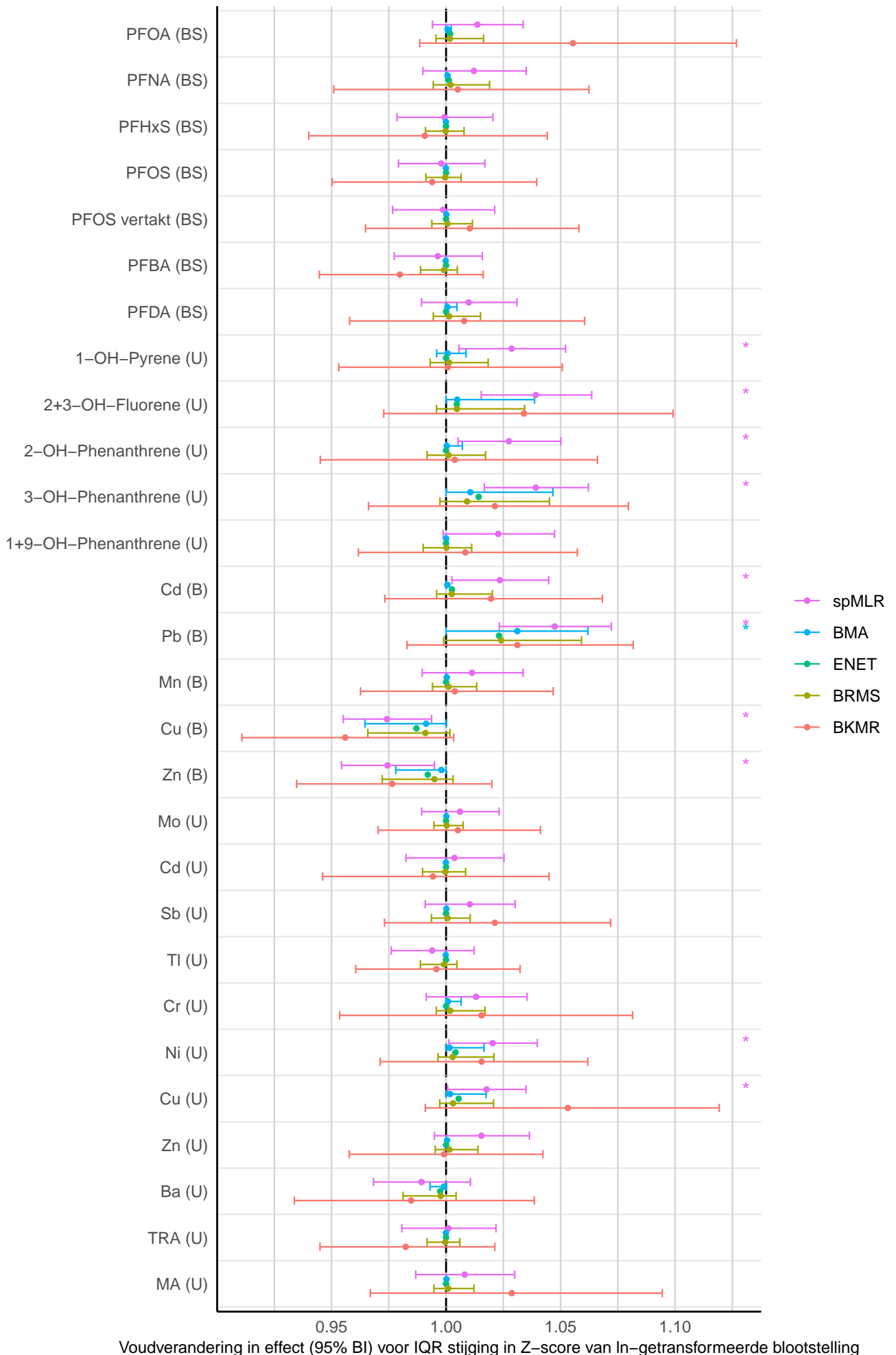
Voudverandering in effect (95% BI) voor IQR stijging in Z-score van ln-getransformeerde blootstelling

Thyroid stimulating hormone (TSH)



Voudverandering in effect (95% BI) voor IQR stijging in Z-score van ln-getransformeerde blootstelling

Cystatine-C



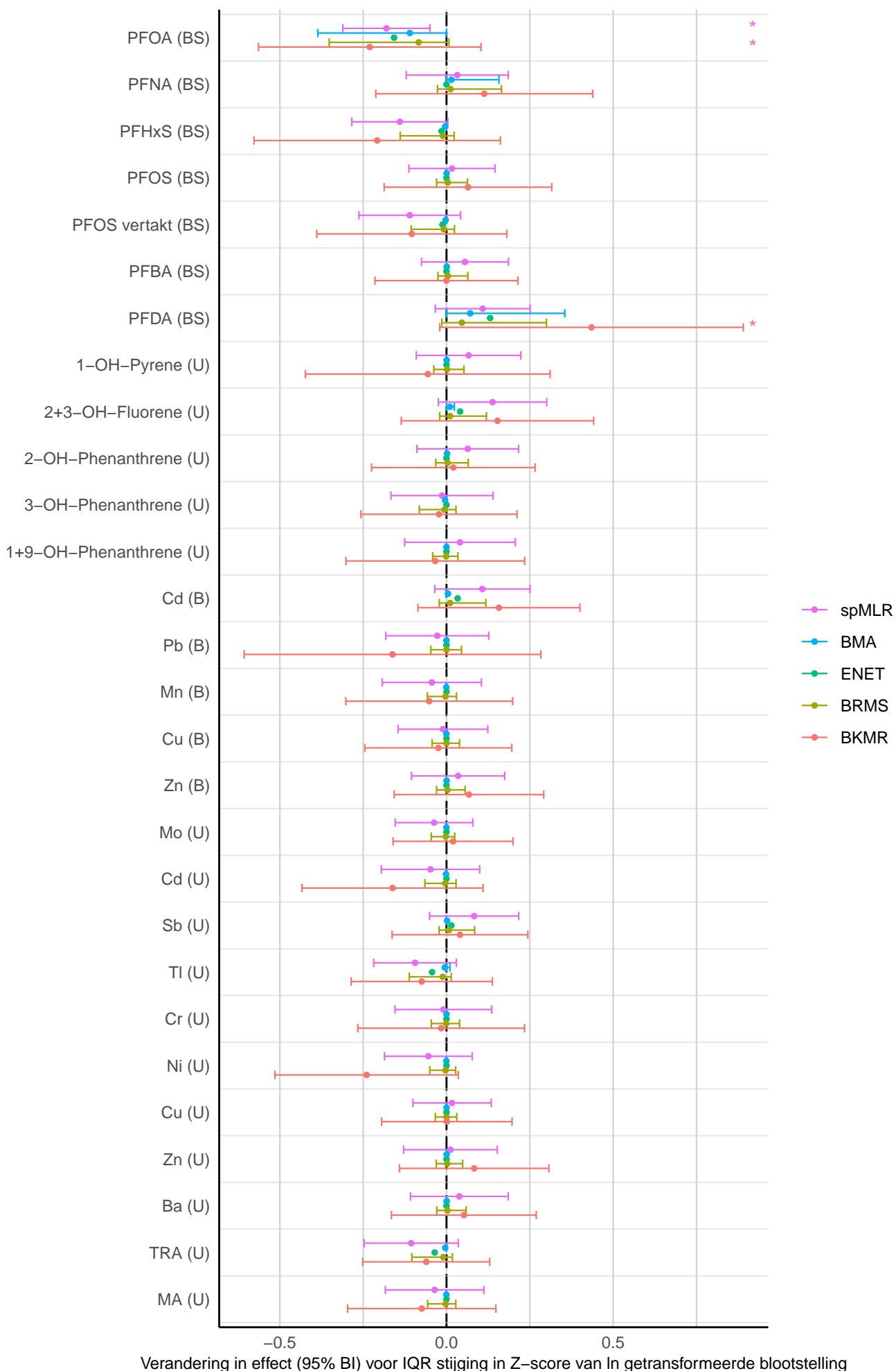
Voudverandering in effect (95% BI) voor IQR stijging in Z-score van ln-getransformeerde blootstelling

Lengte van deelnemer (cm) bij onderzoek



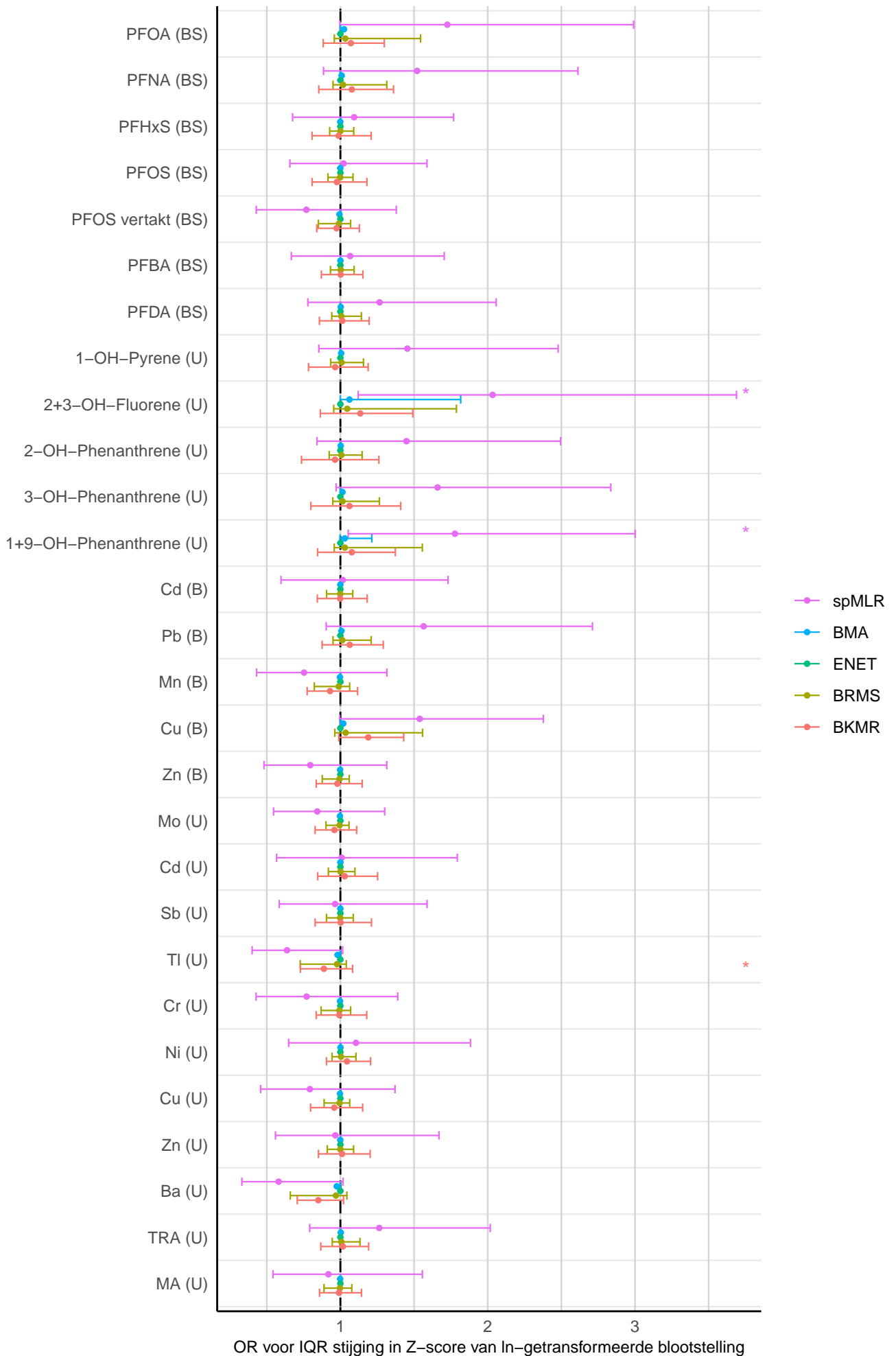
Verandering in effect (95% BI) voor IQR stijging in Z-score van ln getransformeerde blootstelling

Z-score van lengte van deelnemer (cm) bij onderzoek



1.2 Binaire effectmerkers

Infectie voorbij 14 dagen



OR voor IQR stijging in Z-score van ln-getransformeerde blootstelling

Astma – laatste 12 maanden



OR voor IQR stijging in Z-score van In-ge-transformeerde blootstelling

Astma – ooit vastgesteld door dokter



OR voor IQR stijging in Z-score van ln-getransformeerde blootstelling

Astma – ooit



Hooikoorts – laatste 12 maanden

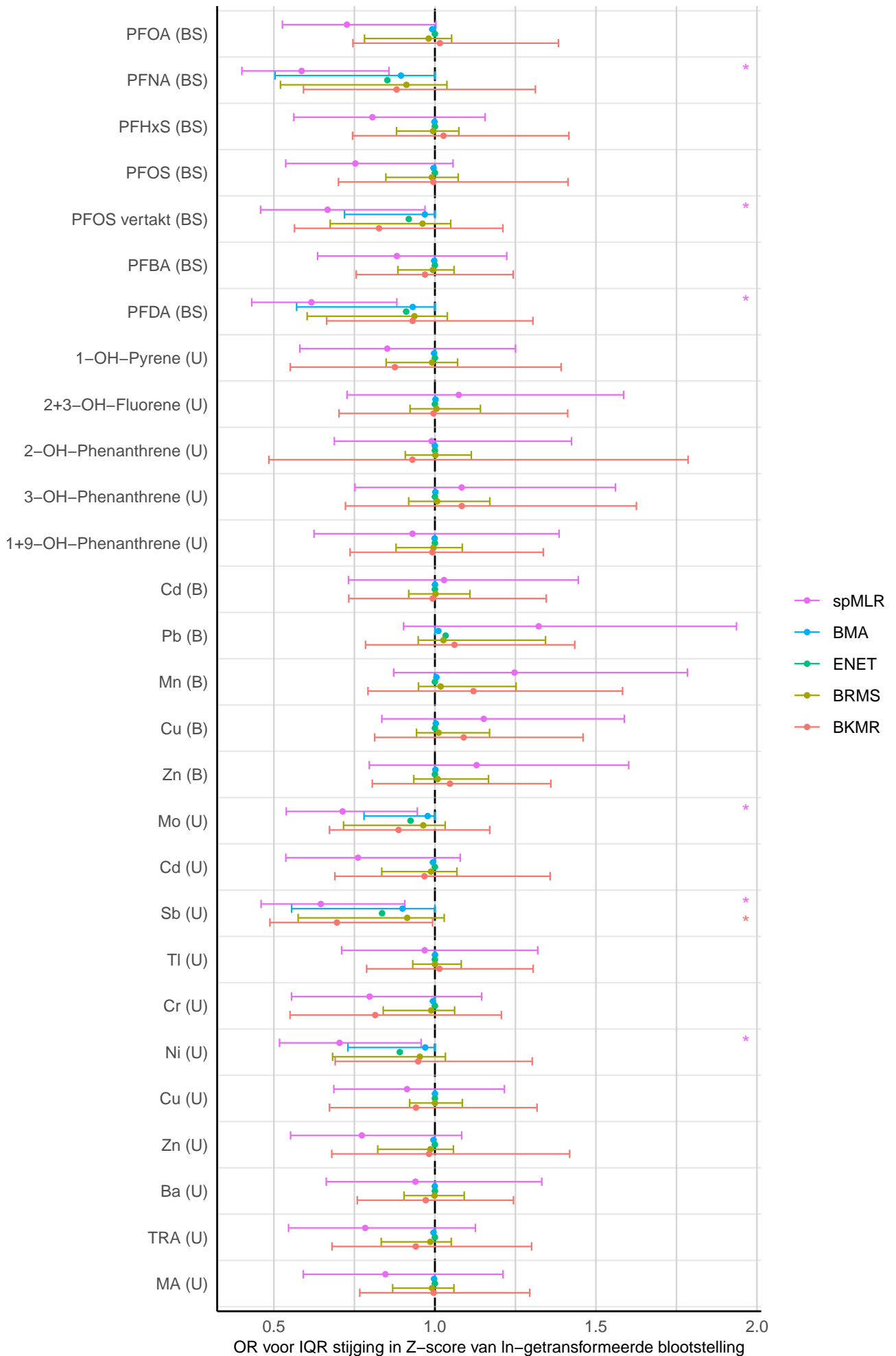


Hooikoorts – ooit



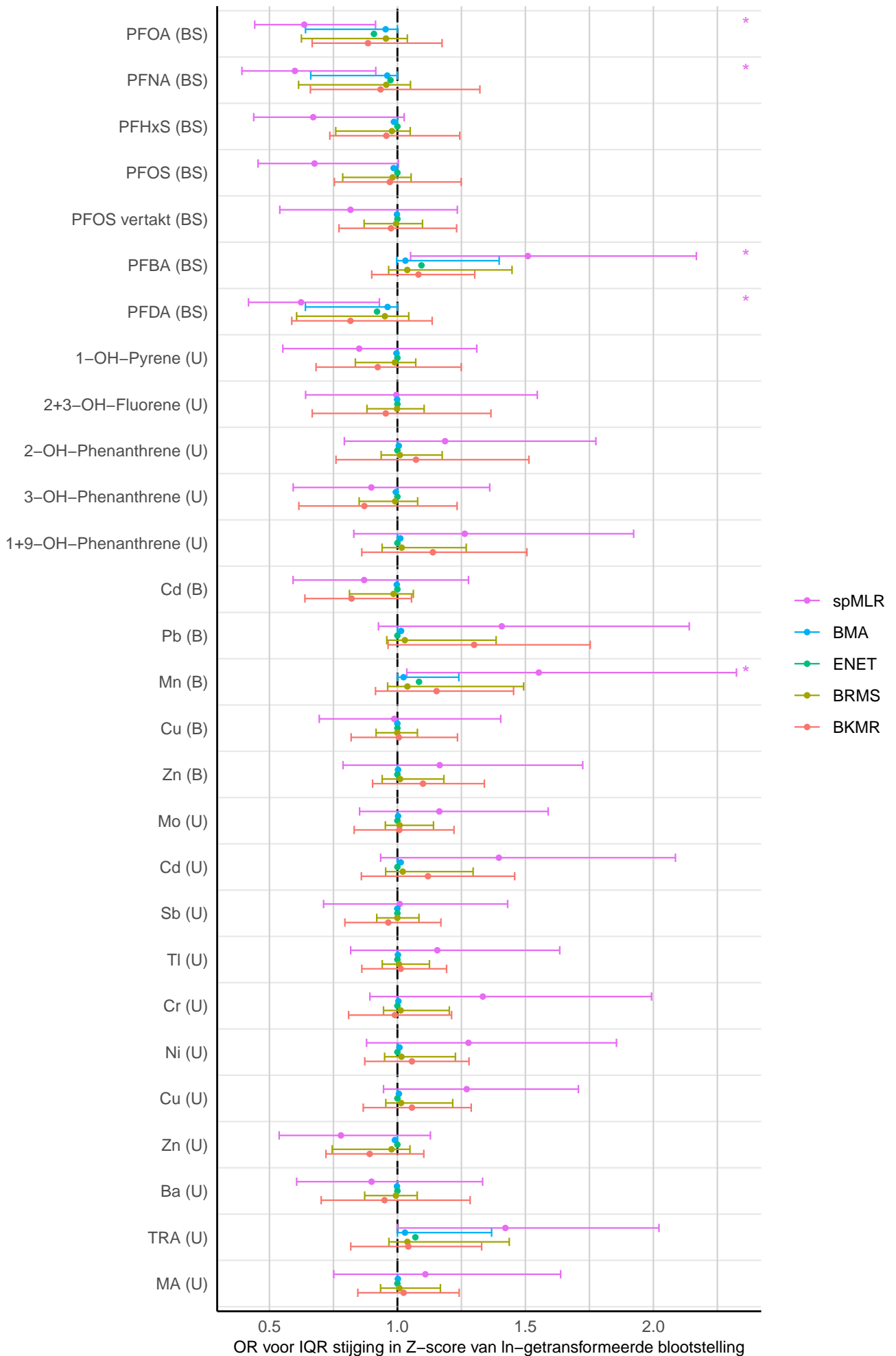
OR voor IQR stijging in Z-score van In-getransformeerde blootstelling

Gebruik van medicatie voor hooikoorts



OR voor IQR stijging in Z-score van ln-getransformeerde blootstelling

Eczeem – laatste 12 maanden



OR voor IQR stijging in Z-score van ln-getransformeerde blootstelling

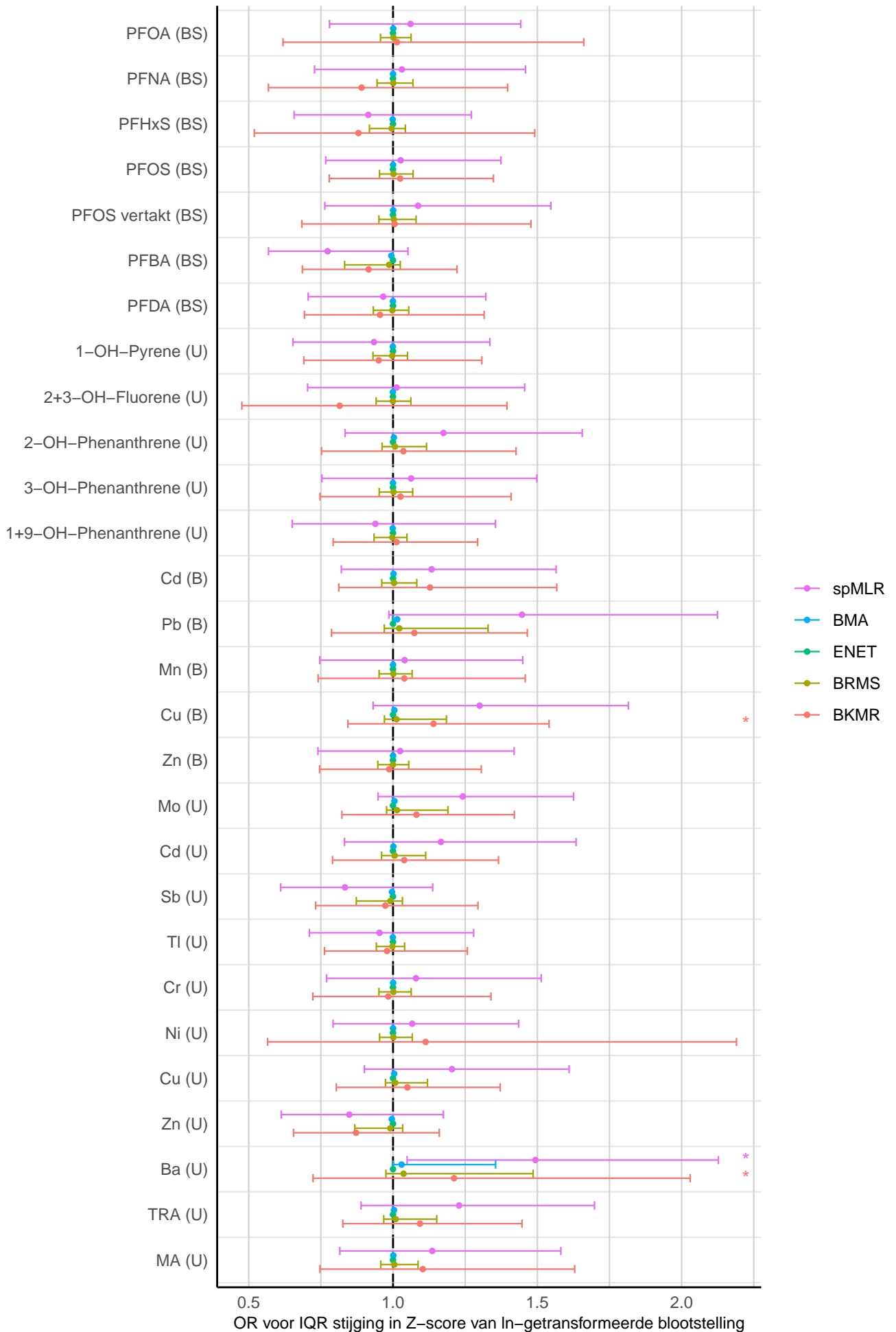
Eczeem – ooit



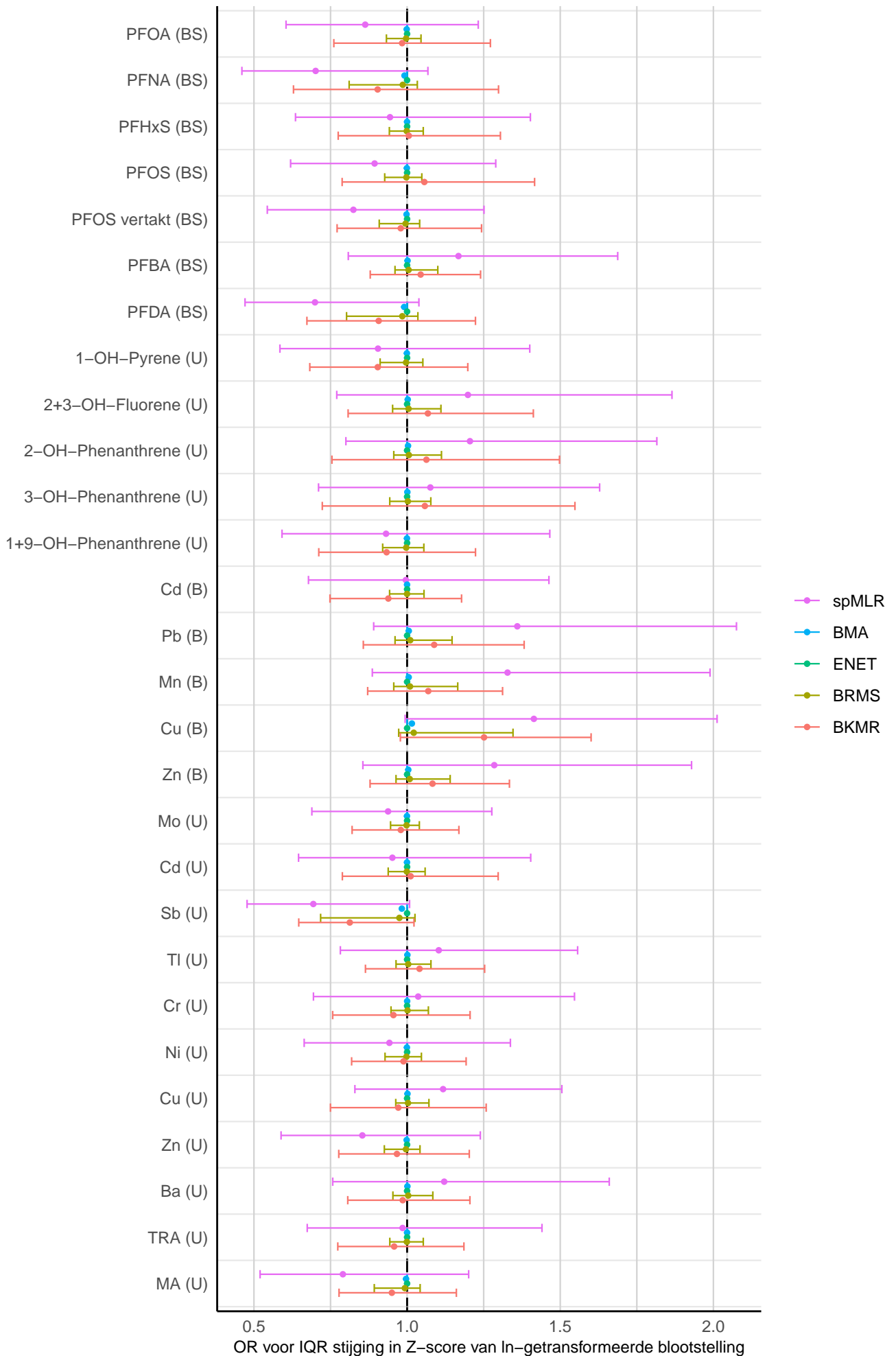
Allergie voor voedingsmiddelen, geneesmiddelen of insectenbeten



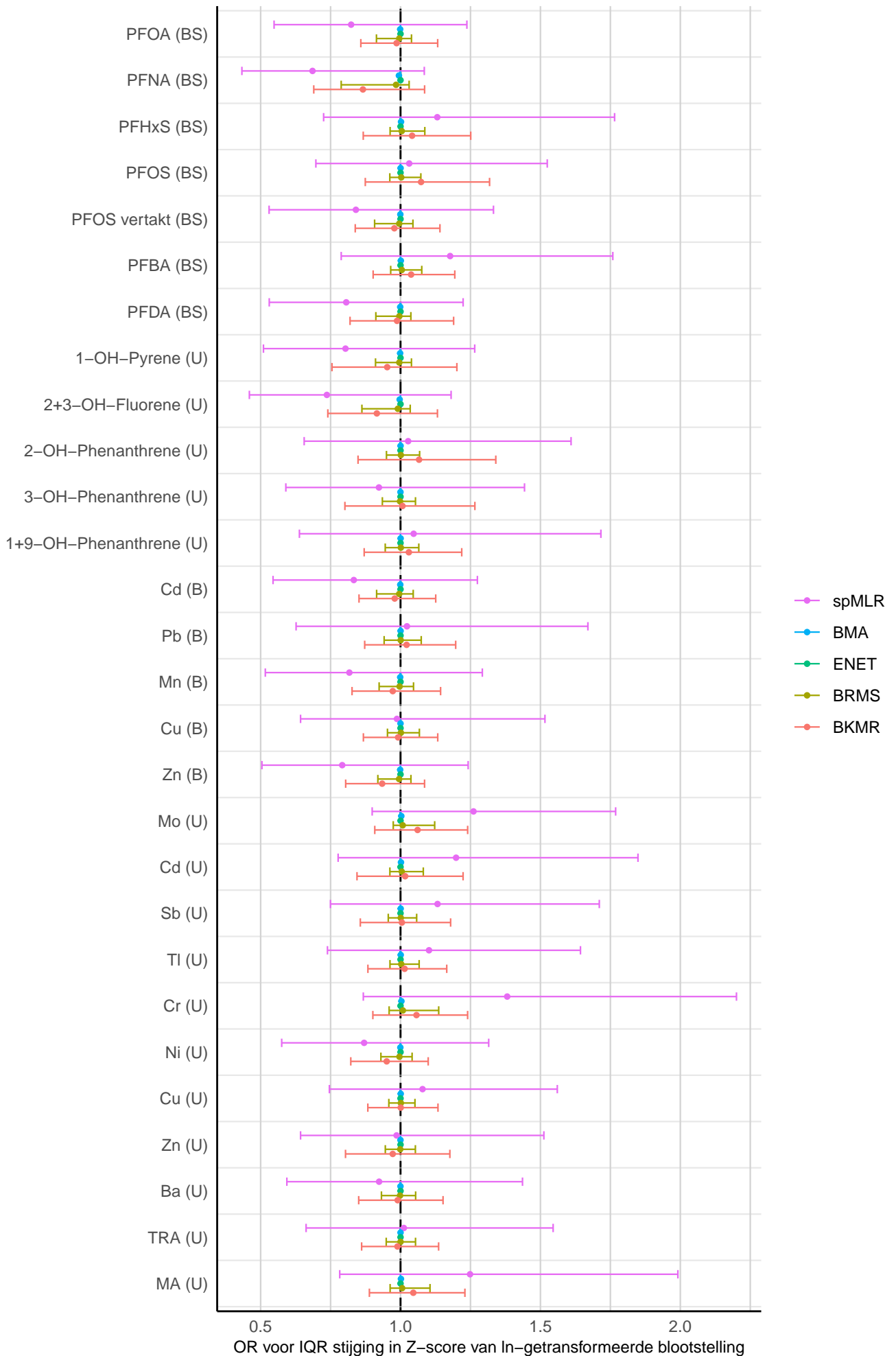
Allergie voor voeding, geneesmiddelen, insectenbeten, metaal, verzorgingsproducten, of huishoud- en onderhoudsproducten



Geneesmiddel voor chronische aandoening: allergie



Infecties (alle) gedurende laatste 12 maanden



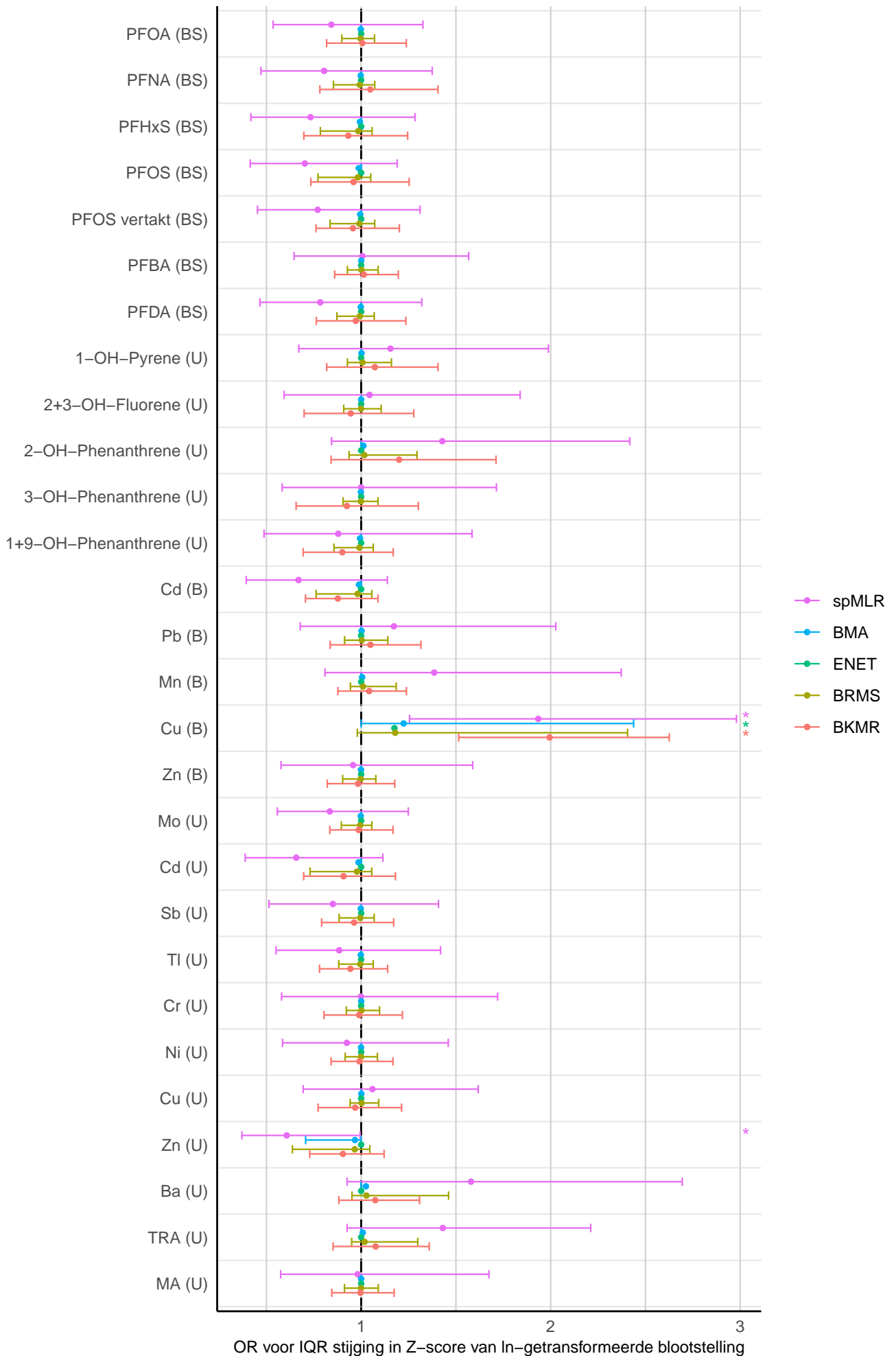
OR voor IQR stijging in Z-score van ln-getransformeerde blootstelling

Laatste jaar COVID-19



OR voor IQR stijging in Z-score van ln-getransformeerde blootstelling

Risico op abdominale obesitas

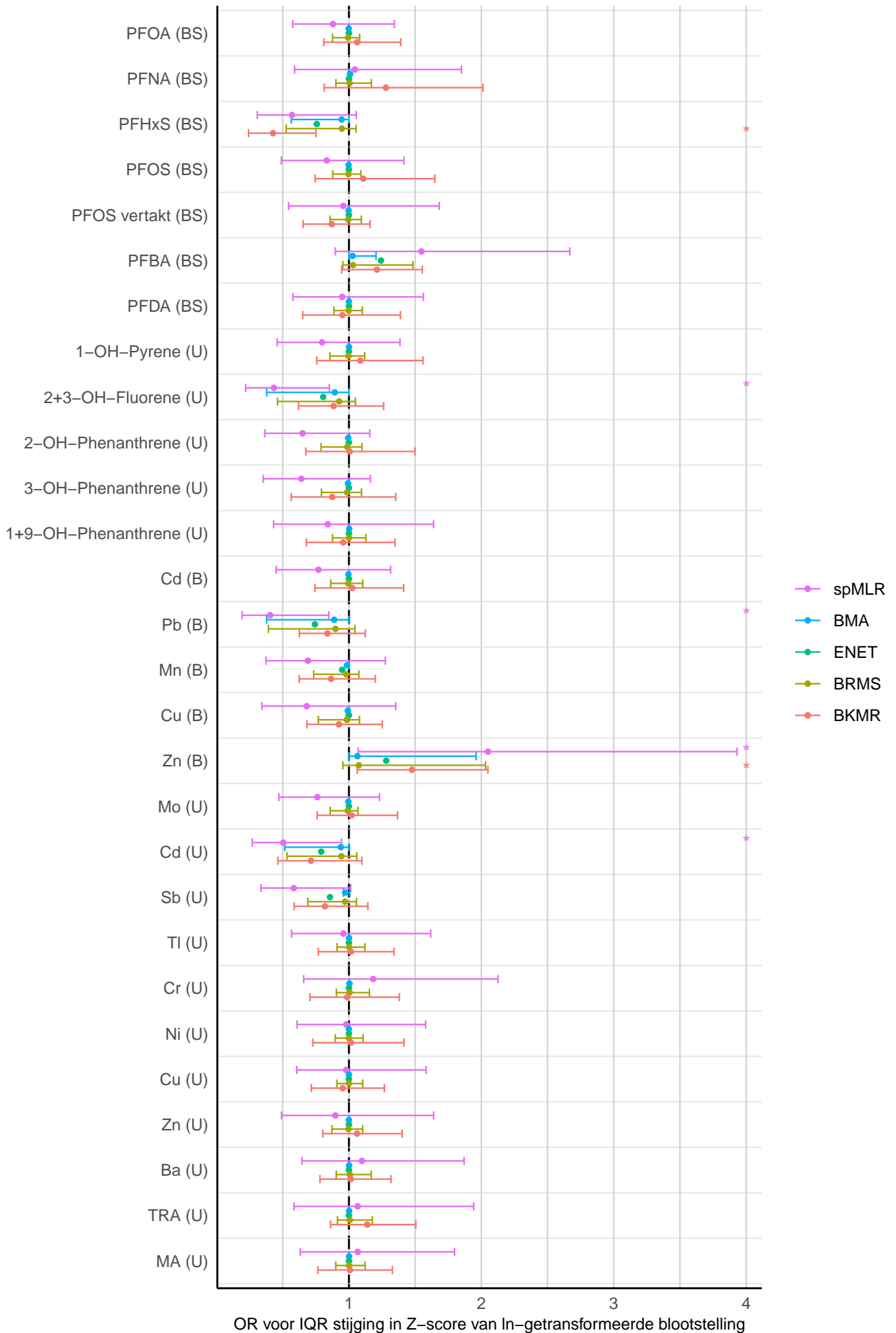


Gezichtsbehandling jongens



OR voor IQR stijging in Z-score van ln-getransformeerde blootstelling

Pubertal development scale – 2 categorieën (level 4 of 5 al dan niet bereikt) – voor jongens



Pubertal development scale in relatie met leeftijd – 2 categorieën – voor meisjes



Pubertal development scale in relatie met leeftijd – 2 categorieën – voor jongens



Alfa1-microglobuline (binair)



OR voor IQR stijging in Z-score van ln-getransformeerde blootstelling

Geneesmiddel voor chronische aandoening: ADHD



OR voor IQR stijging in Z-score van ln-getransformeerde blootstelling

**vision on technology
for a better world**

