

Utvalgte sporelementer hos personer med udiagnostisert type 2-diabetes mellitus og FINDRISC \geq 15.

En nøstet case-kontrollstudie fra den tredje Helseundersøkelsen i Nord-Trøndelag (HUNT3)

Ailin Falkmo Hansen

Environmental Toxicology and Chemistry

Innlevert: Mai 2013

Hovedveileder: Trond Peder Flaten, IKJ

Medveileder: Kristian Midthjell, ISM

Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet
Institutt for kjemi

Forord

Denne masteroppgaven er skrevet som en del av masterprogrammet i Environmental Toxicology and Chemistry, fordypning i kjemi. Arbeidet med denne masteroppgaven har vært utført ved Institutt for kjemi ved Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet (NTNU), i tidsperioden 2012 til 2013.

Jeg vil rette en stor takk til min hovedveileder Trond Peder Flaten (Institutt for kjemi, NTNU) for at jeg fikk delta i et spennende prosjekt, for god faglig veiledning og hjelp i skriveprosessen. Takk for at du alltid har tid til å svare på spørsmål, store som små, og alltid stiller opp. Takk til medveileder Kristian Midthjell (Institutt for samfunnsmedisin, NTNU) for innspill til inklusjons- og eksklusjonskriterier og andre innspill til oppgaven. Takk til Anica Simić for godt samarbeid, for at jeg fikk delta i PhD-prosjektet ditt, for gode kaker og ditt gode humør. Jeg har virkelig satt stor pris på å få jobbe sammen med dere.

Takk til Bjørn Olav Åsvold for tips og hjelp i den statistiske analysen, grundige forklaringer til viktige prinsipper og begrep innen epidemiologi og nyttige innspill til fortolkningen av dataene. Dine innspill har betydd mye for oppgaven min.

Takk til alle ingeniørene ved Institutt for kjemi for hjelp med det praktiske laboratoriearbeidet, en spesiell takk til Syverin Lierhagen som har analysert alle prøvene på ICP-MS og for å ha hjulpet meg med det praktiske laboratoriearbeidet. Takk for tiden jeg har fått tilbringe på laben din, for de mange timene med forklaringer og diskusjoner – og annen småprat.

Jeg vil også takke Pål Romundstad for hjelp i prosessen med valg av cases og kontroller til studien. Takk til Lars Evje og Turid Nilsen for hjelp med blodprøvetaking og tillaging av pasientkontroll til analysen.

Takk til alle studentene ved Institutt for kjemi for trivelige kaffepauser og god stemning, studiehverdagen hadde ikke vært den samme uten dere.

Til slutt vil jeg takke min kjære samboer Lars, som med uendelig tålmodighet alltid støtter meg og for at du gjør at kveldene på lesesalen ikke blir så altfor lange.

Ailin Falkmo Hansen
Trondheim, 15. mai 2013

Sammendrag

Prevalensen av type 2-diabetes øker raskt over hele verden, og har blitt et av samtidens største folkehelseproblemer. Mange risikofaktorer for utviklingen av type 2-diabetes har blitt identifisert, men den nøyaktige etiologien bak type 2-diabetes er fortsatt ikke avklart. Sporelementer har viktige betydninger for human helse, både som essensielle og ikke-essensielle. Tidligere studier har rapportert endringer i sporelementnivå blant personer med type 2-diabetes, men studiene som har blitt utført, indikerer noe motstridende resultater. Målet med oppgaven har vært å undersøke sporelementstatus hos personer med type 2-diabetes, og assosiasjonen mellom 19 utvalgte sporelementer og forekomsten av type 2-diabetes.

Personer med udiagnostisert type 2-diabetes ($n=129$) med $\text{FINDRISC} \geq 15$ fra HUNT3s understudium for diabetes (HUNT DE-PLAN) ble frekvensmatchet for alder og kjønn med personer uten diabetes ($n=763$). Assosiasjonen mellom sporelementer og forekomsten av type 2-diabetes ble vurdert ved kondisjonell logistisk regresjon og assosiasjonene ble justert for alder, kjønn, BMI, liv-hofte-ratio, yrke, områdetilhørighet, daglig røyking og familiehistorie for diabetes, i tillegg til sporelements-spesifikke faktorer. Konsentrasjonen av sporelementer ble bestemt ved hjelp av HR-ICP-MS.

Denne studien indikerer økende forekomst av diabetes over økende kvartiler/tertiler av jern, kadmium, krom og nikkel etter justering for BMI, liv-hofte-ratio, yrke, områdetilhørighet, daglig røyking og familiehistorie for diabetes (alle $P_{\text{trend}} < 0,05$). For aluminium, arsen, bly, kobber, kobolt, kvikksølv, litium, magnesium, mangan, molybden, selen, silisium, vanadium og wolfram, påvises det ingen sammenheng mellom forekomst av type 2-diabetes for økende konsentrasjoner av sporelementene, $P_{\text{trend}} > 0,05$. Forekomsten av type 2-diabetes antydes også å være assosiert med sink, $P_{\text{trend}(\text{lineær})} < 0,001$, men etter justering ble $P_{\text{trend}} = 0,061$, selv om OR for fjerde kvartil = 2,28 (95 % KI: 1,00 til 5,21).

Denne studien antyder en mulig assosiasjon mellom jern, kadmium, krom, nikkel og sink og forekomsten av type 2-diabetes.

Abstract

Diabetes mellitus is a major global health problem due to its rapidly increasing prevalence worldwide. Several important risk factors have been identified, but the etiology of type 2 diabetes is still not fully understood. Trace elements have important implications for human health, both as toxic elements and essential nutrients. Alterations in levels of trace element among persons with type 2 diabetes have been reported in a limited number of studies, but no consistent picture has emerged so far. The main objective of this study has been to study the association between levels of selected trace elements and prevalence of type 2 diabetes.

This study was conducted as a case-control study nested within the Nord-Trøndelag Health Study 3 (The HUNT 3 Study) cohort. Among participants without previously known diabetes and with FINDRISC \geq 15 who provided blood samples for trace element analysis at screening, 129 persons were diagnosed with type 2 diabetes in the HUNT-DE-PLAN project and were frequency-matched for age (5-year interval) and sex with 763 controls. Whole blood samples were analysed with HR-ICP-MS.

Associations between trace element levels and prevalence of type 2 diabetes were evaluated with multivariable conditional logistic regression controlling for age, sex, BMI, waist-hip-ratio, occupation, area of residence, smoking, family history of diabetes and factors regarded as trace-element specific potential confounders.

Prevalence of diabetes increased across quartiles/tertiles of iron, cadmium, chromium and nickel after adjustment for BMI, waist-hip-ratio, occupation, area of residence, daily smoking, family history of diabetes (all $P_{\text{trend}} < 0.05$). No associations were found for aluminium, arsenic, cobalt, copper, mercury, lead, lithium, magnesium, manganese, molybdenum, selenium, silicon, tungsten and vanadium (all $P_{\text{trend}} > 0.05$). The prevalence of type 2 diabetes increased across quartiles of zinc, $P_{\text{trend}} > 0.001$, but after adjustment $P_{\text{trend}} = 0.061$. Compared with persons in the lowest quartile of zinc, those in the highest quartile had a multivariable odds ratio of 2.28 (95 % CI: 1.00-5.21).

These findings suggest an association between iron, cadmium, chromium, nickel and zinc and the prevalence of type 2 diabetes mellitus.

Forkortelser

ACR	albumin/kreatinin ratio
ADA	American Diabetes Association
AGE	avanserte glykerte endeprodukter
Akt	protein kinase B
AMP-kinase	aktivert protein kinase
aROC	receiver operating characteristic
AAS	atomabsorpsjonsspektrometri
BMI	kroppsmasseindeks
CNS	sentralnervesystemet
CRP	C-reaktivt protein
db/db	homozygot diabetisk
DDD	diklor-difenyl-dikloretan
DDE	diklor-difenyl-dikloretylen
DDT	diklor-difenyl-trikloretan
DE-PLAN	Diabetes in Europe – Prevention through Lifestyle, Physical Activity and Nutrition
DNA	deoksyribonukleinsyre
DSP	distal symmetrisk polyneuropati
EDTA	etylendiamintetraeddiksyre
EPG	endogen glukoseproduksjon
EGP	Erikson Goldthorpe portocarero
ER	endoplasmatisk retikulum
ESA	elektrostatisk analysator
FINDRISC	Finnish Diabetes Risk Score
GAD	glutaminsyredekarboksylase
GCKR	glukokinase regulatorisk protein
GI	gastrointestinal
GLP	glukagon liknende peptid
GLUT	glukosetransportører
GSK3	glykogen syntase kinase 3
GTF	glukosetoleransefaktor
GWAS	genome-wide association study
HbA _{1c}	glykosylert hemoglobin A1c
HIF-1 α	hypoksi-induserbar faktor 1, subenhet α
HDL	high-density lipoprotein
HLA	human leukocyte antigen
HR	høy oppløsning
HR-ICP-MS	høyoppløselig ICP-MS
HUNT	Helseundersøkelsen i Nord-Trøndelag
IAA	insulin antistoff
IA-2A	øycelleantigen 2
ICA	øycelleantistoff
ICP-OES	inductively coupled plasma optical emission spectrometry
ICP-MS	Inductively coupled plasma mass spectrometry
IDDM	insulin-dependent diabetes mellitus
IDL	instrumentell deteksjonsgrense
IFG	forhøyet ikke-diabetisk fastende blodsukker

IGFBP	insulin-like growth factor-binding protein
IGF	insulin-like growth factors
IGT	nedsatt glukosetoleranse
IL	interleukin
KI	konfidensintervall
λ_s	relativ risiko blant søsken
LADA	latent autoimmune diabetes of adults
LAF	laminær luftstrøm (engelsk: laminar air flow)
LOD	deteksjonsgrense (engelsk: limit of detection)
LR	lav oppløsning
mikroCRP	mikro C-reaktivt protein
MODY	maturity onset diabetes of the young
MR	medium oppløsning
NIEHS	National Institute of Environmental Health Science
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey
NF κ B	nuclear factor κ -light-chain-enhancer of activated B cells
OGTT	glukosebelastningstest
OR	odds ratio
P38 MAP	P38 mitogen-aktiverede protein kinaser
PAF	befolkningens tilskrivbare andel
PCB	polyklorinerte bifenyler
PI-kinase	phosphatidylinositol 3-kinases
PM	svevestøv (engelsk: particulate matter)
POP	persistente organiske forurensninger
PPAR β/δ	peroksisomproliferatoraktiverede reseptorer β/δ
PTFE	polytetrafluoreten
RCT	randomiserte studier
REK	Regionale komiteer for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk
RF	radiofrekvens
ROS	reaktive oksygen specier
RNA	ribonukleinsyre
RSD	relativt standardavvik
mRNA	messenger («budbringer») ribonukleinsyre
RR	relativ risiko
RNS	reaktive nitrogen specier
SD	standardavvik
SLC30A8	sink transporter
SME	sannsynlighetsmaksimeringsestimator
SNP	single-nucleotide polymorphism
SOD	superoksid dismutase
STZ	streptozotocin
TNF α	tumor nekrose factor α
UC	UltraClave
ULPA	ultra-low penetration air
WHO	Verdens helseorganisasjon (engelsk: World Health Organization)
ZnT8A	sink transporter 8 autoantistoff
XRF	x-ray fluorescence

Innhold

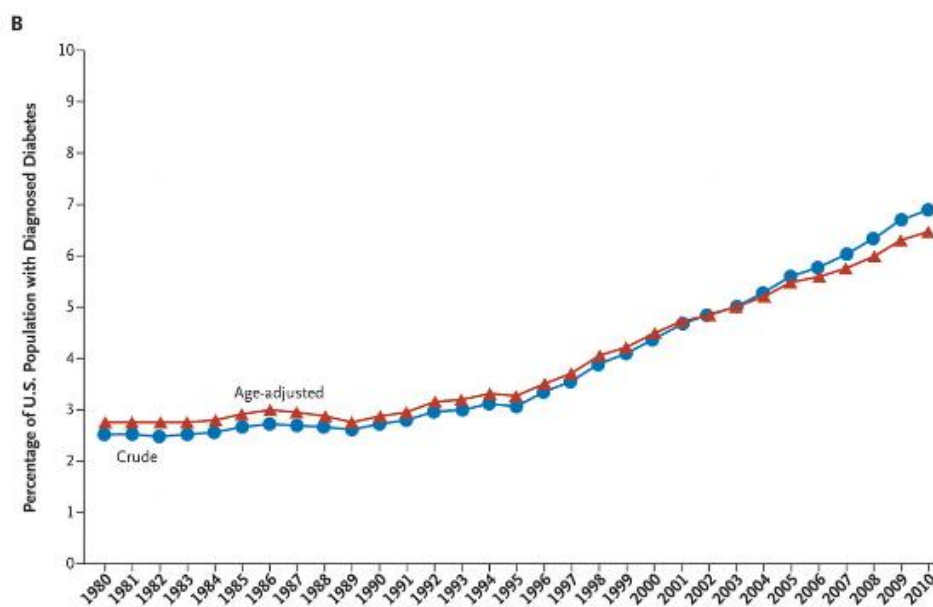
Forord	i
Sammendrag	iii
Abstract	iv
Forkortelser	vi
1 Introduksjon – en epidemisk utvikling?	1
1.1 Mål med oppgaven	2
1.2 Oppgavens oppbygning og struktur	3
2 Diabetes mellitus	5
2.1 Regulering av glukose	6
2.2 Symptomer og langtidskomplikasjoner	7
2.3 Foreslåtte patofysiologiske mekanismer bak type 2-diabetes	8
2.4 Mulige risikofaktorer for type 2-diabetes	10
2.4.1 Genetikk	10
2.4.2 Pre-diabetes	11
2.4.3 Inaktivitet, fedme og overvekt	12
2.4.4 Andre risikofaktorer	12
2.4.5 Miljøforurensninger som potensielle risikofaktorer	15
3 Sporelementers betydning ved diabetes	17
3.1 Essensielle og ikke-essensielle sporelementer	17
3.2 Sporelementers betydning for helse	18
3.3 Sporelementer og diabetes	19
3.3.1 Aluminium	20
3.3.2 Arsen	20
3.3.3 Bly	21
3.3.4 Jern	22
3.3.5 Kadmium	22
3.3.6 Kobber	24
3.3.7 Kobolt	24
3.3.8 Krom	25
3.3.9 Kvikksølv	26
3.3.10 Litium	26
3.3.11 Magnesium	26
3.3.12 Mangan	28
3.3.13 Molybden	28
3.3.14 Nikkel	29
3.3.15 Selen	29
3.3.16 Silisium	31
3.3.17 Sink	31
3.3.18 Vanadium	33
3.3.19 Wolfram	33
4 Analyse av sporelementer	35
4.1 Valg av prøvemateriale	35
4.2 Metoder for sporelementbestemmelse	35
4.2.1 Induktivt koplet plasma massespektrometri (ICP-MS)	36
5 Kvalitetssikring av sporelementanalyser	39
5.1 Preanalytisk fase	39
5.2 Analytisk fase	40

5.2.1 Kontaminering og bruk av blankprøver.....	40
5.2.2 Forbehandling av prøver til ICP-MS.....	41
5.2.3 Kalibrering.....	41
5.2.4 Kvalitetskontroller.....	42
5.3 Postanalytisk fase.....	43
6 Materiale og metode	45
6.1 Helseundersøkelsen i Nord-Trøndelag.....	45
6.1.1 Sporelementer i HUNT3.....	47
6.2 Datagrunnlag.....	48
6.2.1 Studiedesign.....	49
6.2.2 Valg av cases.....	49
6.2.3 Valg av kontroller.....	51
6.2.4 Styrkeberegninger.....	53
6.3 Statistikk	54
6.3.1 Kondisjonell logistisk regresjon	54
6.3.2 Valgte modeller.....	54
6.4 Sporelementanalyse.....	58
6.4.1 Reagenser og kontrollprøver.....	58
6.4.2 Forbehandling av prøver for ICP-MS analyse	59
6.4.3 Sporelementanalyser HR-ICP-MS	61
6.5 Etisk godkjenning	66
7 Resultater	67
7.1 Karakteristikker for cases og kontroller.....	67
7.2 Sporelementkonsentrasjoner hos cases og kontroller.....	68
7.3 Assosiasjon mellom diabetes og sporelementer	69
7.3.1 Aluminium.....	70
7.3.2 Arsen	72
7.3.3 Bly.....	74
7.3.4 Jern.....	76
7.3.5 Kadmium	78
7.3.6 Kobber.....	80
7.3.7 Kobolt	82
7.3.8 Krom	84
7.3.9 Kvikksølv.....	86
7.3.10 Litium.....	88
7.3.11 Magnesium	90
7.3.12 Mangan.....	92
7.3.13 Molybden.....	94
7.3.14 Nikkel.....	96
7.3.15 Selen	98
7.3.16 Silisium.....	100
7.3.17 Sink.....	102
7.3.18 Vanadium.....	104
7.3.19 Wolfram	106
8 Diskusjon	109
8.1 Assosiasjon mellom sporelementer og type 2-diabetes	109
8.1.1 Aluminium.....	110
8.1.2 Arsen	111
8.1.3 Bly.....	112
8.1.4 Jern.....	114
8.1.5 Kadmium	116

8.1.6 Kobber.....	118
8.1.7 Kobolt.....	119
8.1.8 Krom.....	120
8.1.9 Kvikksølv.....	121
8.1.10 Litium.....	122
8.1.11 Magnesium.....	122
8.1.12 Mangan.....	123
8.1.13 Molybden.....	124
8.1.14 Nikkel.....	124
8.1.15 Selen.....	125
8.1.16 Silisium.....	126
8.1.17 Sink.....	127
8.1.18 Vanadium.....	127
8.1.19 Wolfram.....	128
8.2 Studiens fordeler og begrensninger.....	129
8.2.1 Analysemetode og prøvemateriale.....	129
8.2.2 Valg av cases og kontroller.....	130
8.2.3 Statistisk analyse og biologisk plausibilitet.....	132
8.2.4 Epidemiologisk kausalitet og validitet.....	133
9 Konklusjon.....	135
Referanseliste.....	137
Stikkordsregister.....	171
Oversikt over vedlegg.....	173

1 Introduksjon – en epidemisk utvikling?

Diabetes mellitus har i mange år vært ansett som en sykdom av mindre betydning for den globale folkehelsen, men den raske økningen i nye tilfeller av diabetes har endret dette. I løpet av tre tiår har antallet personer med diabetes mer enn doblet seg (Danaei et al., 2011), og dersom økningen fortsetter i samme tempo, er det estimert at det i 2030 vil være hele 552 millioner mennesker med sykdommen på verdensbasis (Whiting et al., 2011). Utviklingen er sett i både det som tradisjonelt regnes som industrialiserte land og utviklingsland (Zimmet et al., 2001, Colagiuri et al., 2005), men økningen er størst i landene som har adoptert et vestlig kosthold og livsstil (Diamond, 2003, Shaw et al., 2010, Nolan et al., 2011). Den sterke økningen i antallet tilfeller av diabetes, omtales av flere som en «global epidemi» (Colagiuri et al., 2005), blant annet fordi økningen ikke kan forklares fullt ut av befolkningsvekst og økt forventet levealder, se Figur 1 (Polonsky, 2012).



Figur 1: Prevalensen av diabetes i USA har økt i perioden 1980-2010 (illustert med blå kurve for «crude» tall). Aldersjusterte tall viser tilsvarende økning (illustert med rød kurve for aldersjustert prevalens). Bildet er gjengitt med tillatelse (Polonsky, 2012).

Prevalensen av diabetes er også økende i Norge (Midthjell, 2001, Krokstad og Knudtsen, 2011). Det eksakte antallet personer med diabetes i Norge er vanskelig å estimere, blant annet på grunn av manglende standardisering av prøvetakning og diagnostiske kriterier, lav deltakeroppslutning og ikke-representative utvalg (Stene et al., 2004). Prevalensen av medikamentelt behandlet diabetes ble estimert til 2,4 % i 2006 (Strøm et al., 2006), men antallet personer med type 2-diabetes antas å være langt høyere. Mange regulerer sykdommen gjennom fysisk aktivitet og kosthold, og undersøkelser fra andre land antyder at antallet personer med udiagnostisert diabetes kan være like stor som antallet personer som er diagnostisert med diabetes (The DECODE Study Group, 2003).

1.1 Mål med oppgaven

Sporelementer har viktige betydninger for human helse, og sporelementer kan ha betydninger for utviklingen av diabetes av ulike årsaker: Noen sporelementer er ikke-essensielle og kan medføre toksiske effekter ved eksponering. Disse kan være assosiert med antropogene aktiviteter og forurensning, eller være relatert til naturlig forekomst i omgivelsene. Andre sporelementer kan derimot ha effekter som virker beskyttende mot diabetes, som antioksidanter eller ved å bedre den glykemiske kontrollen hos personer med diabetes. Det har blitt gjennomført flere studier som antyder endringer i sporelementstatus blant personer med type 2-diabetes, men resultatene er sprikende. I tillegg er en del konklusjoner blitt tatt ut fra mangelfulle statistiske betraktninger, og det er bare i liten grad tatt hensyn til at andre faktorer kan forklare de observerte forskjellene.

Diabetes har vært en sentral del av de tre gjennomførte HUNT-studiene, og derfor er personer med diabetes, forhøyede nivå av glukose eller andre risikofaktorer godt beskrevet. I HUNT3-studien ble det samlet inn blodprøver spesielt beregnet på sporelementanalyse. Dette gjør at HUNT er en god kilde til å studere sammenhengen mellom sporelementer og type 2-diabetes. Utviklingen av mer følsomme metoder for sporelementanalyse har i tillegg gjort det mulig å detektere og kvantifisere ultralave konsentrasjoner av sporelementer som ofte finnes i humane prøver. Spesielt har tilkomsten av HR-ICP-MS gjort multigrunnstoff-analyse av ultralave konsentrasjoner mulig.

Målet med oppgaven har vært å undersøke sporelementstatus hos personer med udiagnostisert type 2-diabetes, og studere assosiasjonen mellom utvalgte sporelementer og forekomsten av type 2-diabetes. I tillegg er det viktig å avklare om andre faktorer (s.k. konfundere) kan forklare forskjeller/sammenhenger som eventuelt observeres. Studien er en del av det pågående PhD-prosjektet til Anica Simić, hvor sporelementstatus blant personer med type 2-diabetes i ulike stadier av sykdommen, blir undersøkt. Ved å undersøke sporelementstatus hos personer med type 2-diabetes, både hos de med etablert diagnose (separat prosjekt, Simić) og udiagnostisert diabetes, er målet å sannsynliggjøre hvorvidt endringer i sporelementstatus er en kausal faktor eller oppstår som en følge av sykdommen. Denne masteroppgaven er derfor et ledd i dette arbeidet.

De konkrete målene med denne oppgaven er å:

- Gi en introduksjon til de vanligste typene diabetes og patogenese ved type 2-diabetes.
- Gi en oversikt over mulige risikofaktorer til type 2-diabetes slik at disse kan tas hensyn til under den statistiske analysen.
- Gi en oversikt over relevant litteratur som påviser en assosiasjon mellom sporelementer og type 2-diabetes. Kapitlet er ikke ment som en fullstendig litteraturgjennomgang, men en gjennomgang av relevante aspekter ved det gitte sporelementet og type 2-diabetes. Sporelementene som omtales i litteraturen er utgangspunktet for denne oppgaven.
- Gi en kort oversikt over analysemetoder for sporelementanalyse, spesielt ICP-MS, og viktige aspekter for å sikre god analysekvalitet, fra preanalyse til analyseresultatet foreligger.
- Gjennomføre relevante statistiske analyser for å undersøke assosiasjonen mellom de 19 utvalgte sporelementer og forekomsten av type 2-diabetes.
- Undersøke om eventuelle assosiasjoner mellom sporelementer og forekomsten av diabetes hos cases og kontrollene, kan forklares ut fra andre faktorer (konfundere).

1.2 Oppgavens oppbygning og struktur

Denne masteroppgaven er videre oppbygd i følgende kapitler:

- Kapittel 2: Gir en teoretisk bakgrunn til diabetes med vekt på mulige risikofaktorer til type 2-diabetes.
- Kapittel 3: Gi en oversikt over litteratur knyttet til sporelementer og deres assosiasjon til type 2-diabetes.
- Kapittel 4: Fokuserer på det analytiske aspektet av sporelementundersøkelser, særlig på analysemetoden HR-ICP-MS som ble brukt til sporelementanalyse i denne oppgaven.
- Kapittel 5: Retter fokus på viktige faktorer som må tas hensyn til ved analyse av sporelementer i biologisk prøvemateriale for å sikre god analysekvalitet.
- Kapittel 6: Oppsummerer materiale og metoder som er benyttet i oppgaven.
- Kapittel 7: Gir en samlet oversikt over alle resultater tilhørende til prosjektet.
- Kapittel 8: Oppsummerer resultatene i en diskusjonsdel og vurderer resultatene opp mot tilgjengelig litteratur.
- Kapittel 9: Konklusjon av den gjennomførte studien.

Deretter følger referanseliste, stikkordsliste og vedlegg til oppgaven.

2 Diabetes mellitus

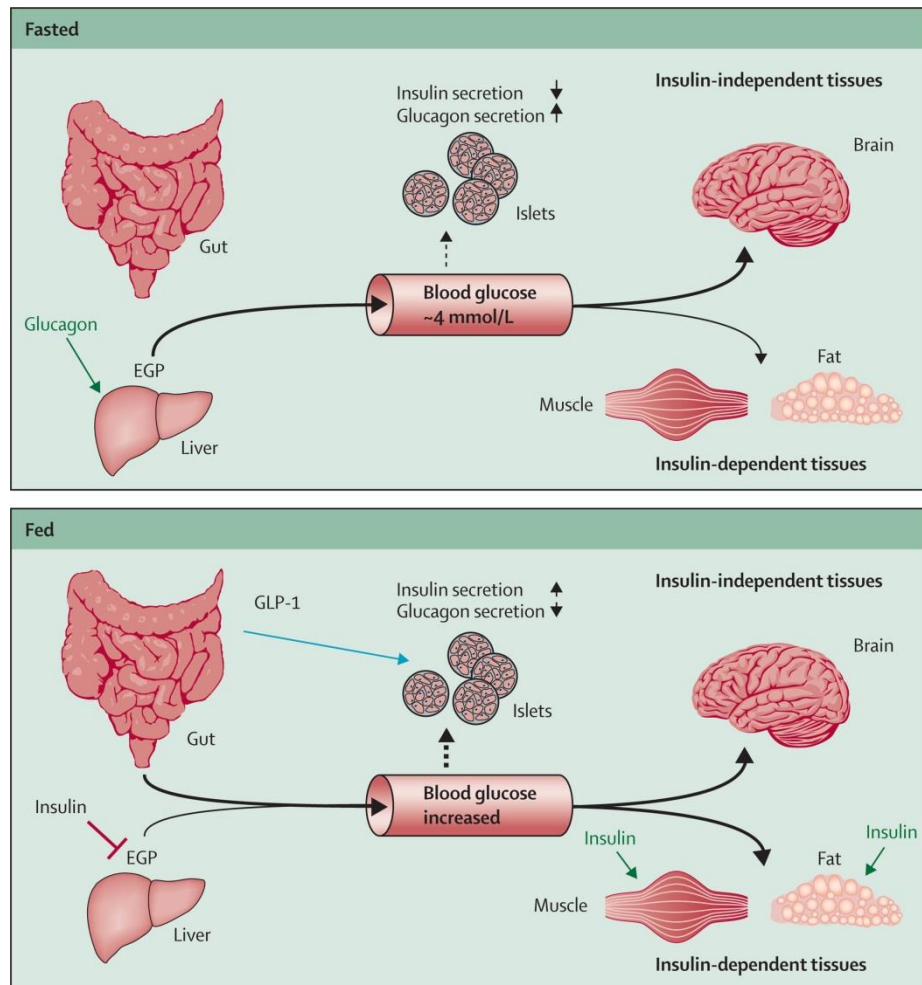
Diabetes mellitus, ofte bare referert til som diabetes, er en gruppe metabolske sykdommer som skyldes et forhøyet glukosenivå i blodet og deles inn i tre hovedtyper; type 1, type 2 og svangerskapsdiabetes (Diamond, 2003, ADA, 2012). Verdens helseorganisasjon (WHO), American Diabetes Association (ADA) og Helsedirektoratet anbefaler nå bruk av glykosylert hemoglobin (HbA_{1c}) på 6,5 % eller høyere for å diagnostisere diabetes (ADA, 2010, WHO, 2011, Helsedirektoratet, 2012). Tidligere ble fastende glukosekonsentrasjon i plasma $\geq 7,0$ mmol/L og/eller $\geq 11,1$ mmol/L 2 timer etter inntak av 75 g glukose, benyttet som diagnostisk kriterium for diabetes (Helsedirektoratet, 2009).

Type 1-diabetes omfatter rundt 10 % av diabetestilfellene, og rammer hovedsakelig barn, ungdom og unge voksne. Sykdommen ble tidligere omtalt som insulinavhengig diabetes (insulin dependent diabetes mellitus, IDDM). Type 1-diabetes skyldes en autoimmun reaksjon der autoantistoffer ødelegger β -cellene i pankreas, noe som fører til nedsatt eller manglende produksjon av insulin (Diamond, 2003). Sykdommen har en betydelig genetisk komponent, særlig er HLA-klassene DR3-DQ2 og DR4-DQ8 på kromosom 6 antatt å spille en sentral rolle (Baker og Steck, 2011). Ytre faktorer, som for eksempel infeksjoner (Christen et al., 2012) og tarmflora (Beyan et al., 2012) er også foreslått å kunne ha en betydning for utvikling av sykdommen (Knip et al., 2005). Type 2-diabetes utgjør majoriteten av diabetestilfellene på verdensbasis, og står for ca. 90 % av tilfellene. Type 2-diabetes var tidligere ansett å være en sykdom som først og fremst skyldtes nedsatt insulinfølsomhet (Ashcroft og Rorsman, 2012), mens det i dag er to viktige patologiske endringer som regnes som karakteristisk for type 2-diabetes: 1) nedsatt insulinfølsomhet, som vil si at insulin viser nedsatt effekt på perifert vev og 2) dysfunksjon av β -cellene, som vil si at pankreas viser nedsatt evne til å produsere tilstrekkelig mengder med insulin for å kompensere for den nedsatte insulinfølsomheten, også kjent som en relativ insulinmangel (Stumvoll et al., 2005). Den eksakte etiologien er ikke kjent, men faktorer relatert til livsstil og genetikk er sentrale i patogenesen. Svangerskapsdiabetes er den tredje hovedtypen diabetes, og er diabetes som oppstår eller diagnostiseres først i forbindelse med graviditet. Svangerskapsdiabetes er relativt utbredt, og forekommer i 5-9 % av svangerskapene i USA (Reece et al., 2009, Serlin og Lash, 2009). Det vil ved alle svangerskap være en viss grad av nedsatt insulinfølsomhet, men det er bare de kvinnene som ikke er i stand til å kompensere for de metabolske forandringene som utvikler svangerskapsdiabetes (Jovanovic og Pettitt, 2001). Svangerskapsdiabetes oppstår trolig hos de kvinnene som allerede er genetisk disponert for å utvikle diabetes (Reece et al., 2009).

I tillegg til de tre hovedtypene finnes det også flere sjeldnere former for diabetes, deriblant diabetes som en sekundær effekt av andre sykdommer (for eksempel Cushings syndrom) (Boscaro et al., 2001), diabetes grunnet behandling med medikamenter eller eksponering for kjemikalier (ADA, 2010) og maturity-onset diabetes of the young (MODY) (Fajans og Bell, 2011). Latent autoimmune diabetes in adults (LADA) utgjør en stor andel av tilfellene av type 1-diabetes og økt fokus har blitt rettet mot denne typen diabetes de siste årene (Furlanos et al., 2005, Appel et al., 2009, Naik et al., 2009). Funn fra HUNT indikerer at LADA står for ca. 7 % av alle nye tilfeller av diabetes hos voksne (Carlsson et al., 2013). ADA (2010) har gitt en omfattende oversikt over ulike typer diabetes mellitus.

2.1 Regulering av glukose

Glukose er svært viktig for kroppens celler som energikilde, og selv om mange av kroppens vev også kan benytte proteiner og lipider som energikilde, er blant annet hjernen og erytrocyttene avhengig av en kontinuerlig tilførsel av glukose. Hos friske mennesker vil glukosekonsentrasjonen ved faste ligge i intervallet 3,9-5,6 mmol/L og etter måltider vil glukosekonsentrasjonen sjeldent øke med mer enn 3 mmol/L. For lave konsentrasjoner av glukose refereres til som hypoglykemi, mens for høye konsentrasjoner omtales som hyperglykemi (Lin og Sun, 2010).



Figur 2: Oversikt over normal glukoseregulering. Under faste er glukosekonsentrasjonen bestemt av likevekten mellom endogen glukose produksjon (EPG) og forbruk av glukose fra insulinavhengige vev. Etter inntak av mat, stimuleres insulinsekresjonen fra β -cellene i pankreas og fører til at EPG hemmes og at insulinfølsomt vev tar opp glukose. Nevrohormonelle prosesser virker også inn, og omfatter blant annet virkningen av inkretinhormoner som glukagon-liknende peptid 1 (GLP-1) som øker insulinsekresjonen og hemmer glukagonsekresjonen. Bildet er gjengitt med tillatelse (Nolan et al., 2011).

Glukosekonsentrasjonen i blodet er nøye regulert gjennom et komplekst samspill av flere hormoner, der virkningene av glukagon og insulin har størst betydning (se Figur 2). Disse hormonene produseres av β -cellene i den endokrine delen av pankreas. Insulin regulerer opptak av glukose fra blod og inn i cellene, og er det viktigste signalet for omdanning av glukose til glykogen (glykogenese). Produksjonen av insulin skjer kontinuerlig i β -cellene i pankreas, og er uavhengig av konsentrasjon av glukose i blodet. Insulin lagres i vakuoler, og

ved økt glukosekonsentrasjon i blodet, stimuleres sekresjon av insulin fra vakuolene i β -cellene. Dette skjer samtidig som sekresjonen av glukagon fra α -cellene hemmes (Lin og Sun, 2010). Et fall i glukosekonsentrasjonen fører på tilsvarende måte til lavere grad av frigjøring av insulin fra β -cellene og en økning i glukagon fra α -cellene, som stimulerer omdanningen av glykogen til glukose (glykogenolyse) (Lin og Sun, 2010, Ramnanan et al., 2011). Ved faste vil tilgangen på glukose være bestemt av likevekten mellom endogen glukoseproduksjon (EGP), gjennom glykogenolyse og glukoneogenese, og glukosebehovet fra vev som er avhengig av kontinuerlig tilførsel av glukose (Nolan et al., 2011).

I tillegg til insulin og glukagon, skjer reguleringen av glukose gjennom virkningene av adrenalin, noradrenalin, kortisol, frie fettsyrer, veksthormoner og tyreoidhormoner (Woerle og Gerich, 2004). Nevrohormonelle prosesser har også innvirkning på reguleringen, ved frigjøringen av inkretin-hormoner. Glukagon liknende peptid 1 (GLP-1) er et slikt hormon, og øker stimuleringen av insulinsekresjonen og hemmingen av glukagonsekresjon (Drucker, 2006, Drucker, 2007, Nolan et al., 2011). Resultatet av det komplekse samspillet av hormoner er en nøye regulering av glukose (Nolan et al., 2011).

2.2 Symptomer og langtidskomplikasjoner

Type 1 og type 2-diabetes regnes som to forskjellige sykdommer med ulik etiologi, men symptomene på sykdommene er ofte sammenfallende ved at hyperglykemi fører til økt urinproduksjon med kompenserende tørste og økt væskeinntak, synsforstyrrelser, vekttap, tretthet og endringer i energimetabolismen (Lin og Sun, 2010).

Hyperglykemi er forbundet med en rekke langtidskomplikasjoner hos personer med diabetes. Det er mye som tyder på at langtidskomplikasjonene i stor grad skyldes akkumulasjon av avanserte glykosylerte endeprodukter (AGE) (Ahmed, 2005). AGE er en gruppe endeprodukter som dannes ved komplekse reaksjoner (Omsland et al., 2006), og kan binde seg til reseptorer og påvirke regulering av gener, i tillegg til å modifisere proteiner, DNA og lipider (Ahmed, 2005, Omsland et al., 2006).

Langtidskomplikasjoner ser ut til å være særlig uttalte i organer der cellene ikke trenger insulin for å ta opp glukose (Ahmed, 2005, Forbes et al., 2008), som vil si at komplikasjonene er særlig uttalte i hjerte-kar, nyre, øye og nervesystemet (Dieren et al., 2010). Blant annet har personer med type 2-diabetes mer enn 25 ganger høyere risiko for amputasjoner enn de uten diabetes (Dieren et al., 2010) og ca. 85 % av amputasjonene antas å skyldes diabetisk fotsår (Apelqvist og Larsson, 2000). Diabetisk nefropati har blitt den viktigste årsaken til end-stage nyresykdom i mange land, og utgjør så mye som 50 % av pasientene som mottar nyretransplantasjon (Ritz og Orth, 1999). Diabetes kan også skade det perifere nervesystemet på mange måter, men den vanligste kalles distal symmetrisk polynevropati (DSP) (Callaghan et al., 2012). Videre er øyet også særlig utsatt for komplikasjoner knyttet til diabetes, og diabetisk retinopati er den vanligste årsaken til blindhet blant personer i alderen 30-69 år (Dieren et al., 2010). Det er også en økende mengde studier som tyder på at diabetes er positivt assosiert med flere typer kreft, spesielt lever- og pankreaskreft (Johnson et al., 2012). Mortaliteten grunnet kreft ser ut til å øke lineært med økende glukosekonsentrasjon (Zhou et al., 2010). Det er imidlertid uklart hvorvidt assosiasjonen er direkte (for eksempel grunnet hyperglykemi) eller indirekte (for eksempel grunnet diabetes som markør på underliggende biologiske faktorer, som nedsatt insulinfølsomhet eller hyperinsulinemi som endrer risikoen

for ulike typer kreft) eller grunnet felles risikofaktorer (som for eksempel fedme) eller en kombinasjon (Seshasai et al., 2011, Johnson et al., 2012).

2.3 Foreslåtte patofysiologiske mekanismer bak type 2-diabetes

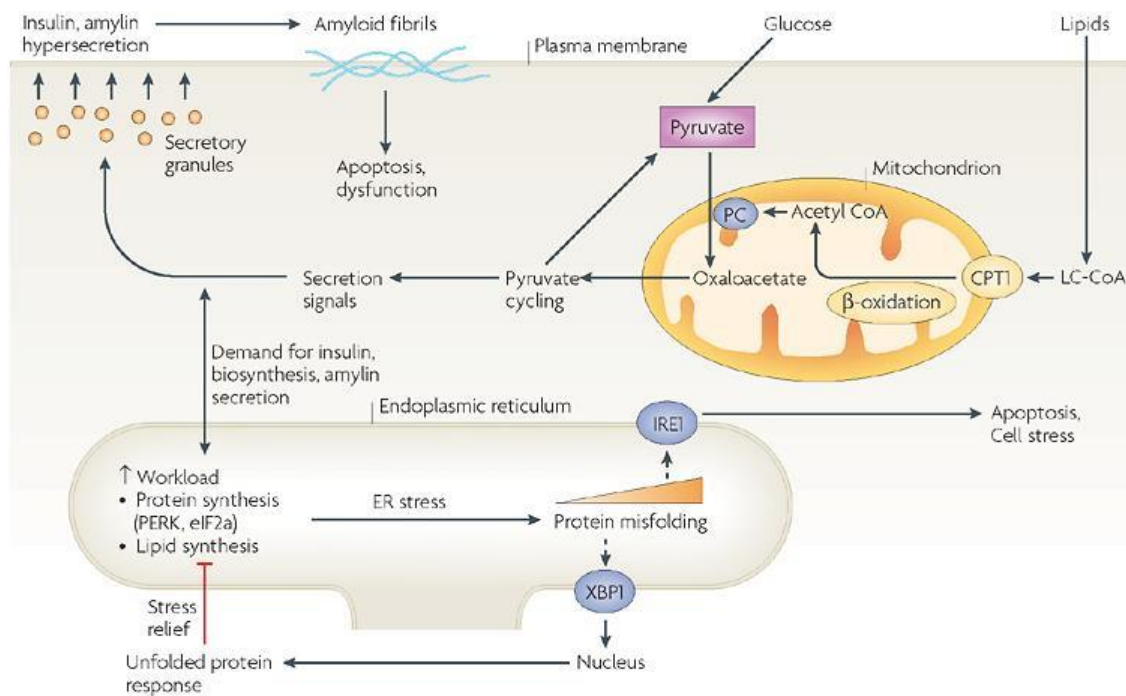
Det er hovedsakelig to patologiske endringer som regnes som karakteristisk for type 2-diabetes: 1) nedsatt insulinfølsomhet, og 2) dysfunksjon av β -cellene. De molekylære mekanismene bak disse to endringene er ikke fullstendig avklart, selv om de viktigste hypotetiserte mekanismene er oksidativt stress, ER-stress, utfelling av amyloide plakk i pankreas, ektopisk lagring av lipider i musklene, leveren og pankreas, i tillegg til lipo- og glukotoksisitet. Alle disse mekanismene kan være forårsaket av et for høyt inntak av kalorier, og kan indusere en inflammatorisk respons (Pradhan et al., 2001, Shoelson et al., 2006, Donath og Shoelson, 2011).

Nedsatt insulinfølsomhet er assosiert med fedme og fysisk inaktivitet, som er viktige risikofaktorer for utvikling av type 2-diabetes, se delkapittel 2.4.3 Inaktivitet, fedme og overvekt. Hos personer med fedme finnes det en økt mengde av lagrede triglyserider, særlig i visceralt eller subkutan fettvev. Fettvevet er ikke et statisk vev som bare fungerer som et lager av triglyserider, men har også metabolske funksjoner og skiller ut hormoner, cytokiner og frie fettsyrer. Disse stoffene er vist å kunne medføre nedsatt insulinfølsomhet. Økte mengder ektopisk fettvev, for eksempel i skjelettmuskulatur, ser også ut til å være assosiert med nedsatt insulinfølsomhet (Stumvoll et al., 2005).

Det er foreslått flere mekanismer hvordan β -celler blir dysfunksjonelle og videre går til apoptose (Rhodes, 2005), se også Figur 3. Mengden β -celler antas å være viktig for å sikre tilstrekkelig insulinsekresjon, og studier blant personer som har fått utført pankreaskirurgi, antyder at en reduksjon på 65 % av β -cellemassen medfører diabetes (Meier et al., 2012). Tilsvarende er det også observert en reduksjon i β -cellemasse i autopsier fra diabetes 2-pasienter (Butler et al., 2003). Hyperglykemiske tilstander medfører kontinuerlig stimulering av β -cellene, som kan overbelaste kapasiteten til cellene, som videre kan medføre ødeleggelser av β -cellenes struktur (Unger og Grundy, 1985, Weir og Bonner-Weir, 2004). Andre beskriver at mitokondriell dysfunksjon kan være involvert i apoptose av β -cellene (Supale et al., 2012). Mitokondriene har en viktig rolle i β -cellene i pankreas blant annet ved å fungere som et bindeledd mellom glukosemetabolismen og sekresjonen av insulin. Dersom mitokondriene ikke fungerer optimalt, kan dette resultere i en svekket metabolsk kobling som til slutt kan medføre apoptose av β -cellene (Supale et al., 2012). Det er også indikasjoner på at fedme er også vist å kunne utløse ER-stress som kan føre til svekket β -celle funksjon, samt å kunne forstyrre insulinsignaliseringen (Jin og Patti, 2009). Dannelsen av amyloide plakk kan også resultere i apoptose blant β -cellene i pankreas, som gjennomgått av blant annet Höppener og Lips (2006), selv om det er omdiskutert om aggregeringen er en årsak eller en konsekvens av β -cellesvikt (Zraika et al., 2010). Videre er forhøyede nivåer av lipider også foreslått å være en årsak til svekkelse av β -cellefunksjonen (Cusi, 2010, Giacca et al., 2011, Prentki og Madiraju, 2012).

Oksidativt stress er også foreslått som en mulig mekanisme i patogenesisen av både type 2-diabetes og langtidskomplikasjonene som er assosiert med sykdommen, og er redegjort for av flere (Evans et al., 2003, Pérez-Matute et al., 2009, Roberts og Sindhu, 2009, Leibowitz et al., 2010, Henriksen et al., 2011, Styskal et al., 2012). Oksidativt stress er definert som en forhøyet produksjon av reaktive oksygenspecier (ROS), samtidig som at det ikke er en

tilstrekkelig mengde antioksidanter tilgjengelig (Opara, 2002). Dannelsen av frie radikaler av oksygen er en normal prosess ved mange endogene biokjemiske reaksjoner, og ved normale forhold vil det være en balanse mellom dannelsen av ROS, antioksidanter og enzymer (Liu et al., 2009). Diabetes kan medføre en systemisk dannelse av ROS som kan føre til organskade, langtidskomplikasjoner (Wei et al., 2009), indusere en rekke signaliseringsveier (Houstis et al., 2006), men også fremme utviklingen av dysfunksjon av β -cellene (Chen et al., 2009). Ettersom det anti-oksiderative forsvarssystemet i de Langerhanske øyene er svakt, vil cellene i pankreas være svært følsomme for oksidativt stress (Chen et al., 2009).



Nature Reviews | Molecular Cell Biology

Figur 3: Figuren over viser noen av disse foreslåtte mekanismene som kan føre til dysfunksjon av β -cellene, deriblant overbelastning av mitokondiene, ER-stress og utfelling av amyloide plakk. Det er antatt at overskudd av næringsstoffer, samt økt lipidtilførsel fører til en induksjon av enzymene involvert i β -oksidasjon, og dermed økte nivåer av acetyl-CoA. Økte mengder glukose i sirkulasjon, fører til økt syntese av insulin som medfører en økt belastningen av ER, som kan føre til ER-stress og celledød. Hypersekresjon av insulin er også assosiert av sekresjon av amylin, som kan danne fibriller som akkumuleres på overflaten av β -cellene og medfører dysfunksjon og apoptose. Gjengitt med tillatelse (Muio og Newgard, 2008).

2.4 Mulige risikofaktorer for type 2-diabetes

Den verdensomspennende økningen av type 2-diabetes har ført til en søken etter mulige risikofaktorer, hvorav spesielt genetiske faktorer, pre-diabetes, fysisk inaktivitet, fedme og overvekt er antatt å være sentrale i predisposisjon for type 2-diabetes. I dette delkapitlet gis det en oversikt over både etablert og mindre etablerte risikofaktorer.

2.4.1 Genetikk

Type 1 og type 2-diabetes skyldes en kombinasjon av både genetiske og miljøfaktorer, mens monogenetisk diabetes (MODY og neonatal diabetes mellitus) er forårsaket av defekt i et enkelt gen. De genetiske faktorene som bidrar til type 2-diabetes er langt mer komplekse, og flere forfattere har gitt en omfattende oversikt temaet (Das og Elbein, 2006, Owen og McCarthy, 2007, Zeggini et al., 2008, Jin og Patti, 2009, McCarthy, 2010). En nylig publisert artikkel gir også en oversikt over norske studier innen fagområdet (Hertel et al., 2013). Enkelte studier foreslår også at type 1 og type 2-diabetes kan ha genetiske faktorer til felles, som gjennomgått av Tuomi (2005). Selv om genetikken ved type 2-diabetes er kompleks, er det velkjent at sykdommen har en betydelig genetisk komponent. Dette er eksemplifisert blant annet ved at sykdommen viser høyere arvelighet blant monozygote tvillinger enn dizygot tvillinger (Kaprio et al., 1992, Poulsen et al., 1999), økt risiko for diabetes dersom andre familiemedlemmer har diabetes (Das og Elbein, 2006) og ulik prevalens mellom ulike etniske grupper (Oldroyd et al., 2005, Davis, 2008, Hsu et al., 2012). Estimerer viser at 30-70 % av risikoen for type 2-diabetes kan tilskrives genetiske faktorer (Poulsen et al., 1999).

Ulike begrep benyttes for å beskrive arvelighet av en gitt sykdom. Begrepet arvelighet eller heritabilitet benyttes som mål på hvor mye av variansen av disposisjonen for sykdom som kan forklares av variasjonen i forekomsten av sykdomsfremkallende gener mellom mennesker (Magnus og Lie, 2002). Heritabiliteten for type 2-diabetes er estimert til ca. 26 % (Poulsen et al., 1999), og den ser ut til å være særlig framtredd hos personene som fikk diabetes i alderen 35-60 år (Almgren et al., 2011). Tvillingstudier benyttes også for å studere hvorvidt en sykdom er arvelig. Den probandvise konkordansen forteller hva risikoen er for at den andre tvillingen har en sykdom dersom den første har sykdommen, og ble i en finsk studie funnet til å være 34 % blant monozygote tvillinger og 16 % blant dizygot tvillinger (Kaprio et al., 1992). Enkelte rapporterer om høyere konkordanstall, blant annet fant en studie med data fra det danske tvillingregisteret, konkordansetall mellom monozygote tvillinger lik 50 % og blant dizygot 37 % (Poulsen et al., 1999). Sykdommen viser også en økt risiko i familier dersom noen av familiemedlemmene har diabetes, med en relativ risiko blant søsken (λ_s) fra 3,4 (Lyssenko et al., 2005) til 8 (Almgren et al., 2011). Diabetes har også en varierende prevalens blant ulike etniske grupper (Oldroyd et al., 2005, Davis, 2008, Hsu et al., 2012), som tyder på en genetisk komponent. Det er blant annet estimert at personer i minoritetsgrupper i Norge i gjennomsnitt er 8-15 år yngre enn nordmenn når de diagnostiseres med type 2-diabetes (Tran et al., 2010).

Generelt har to metoder blitt benyttet for å studere genetiske faktorer ved diabetes; leting etter kandidatgener som har en plausibel rolle i sykdomsprosessen (for eksempel gener involvert i glukosehomeostasen eller metabolisme) og linkage-analyser som identifiserer gener gjennom deres posisjon i genomet. Så langt har ingen av metodene klart å identifisere det genetiske grunnlaget for type 2-diabetes (Hertel et al., 2013). Genome-wide association studies (GWAS) gjorde sitt inntog på begynnelsen av 2000-tallet og er en teknikk der flere hundretusen til mer enn en million enkelt «SNPs» (single nucleotide polymorphisms) blir

undersøkt hos ofte tusenvis av individer. Denne tilnærmingen er blitt benyttet til å undersøke genetikkk ved en rekke sykdommer, deriblant diabetes (Manolio et al., 2009, Billings og Florez, 2010). Flere har gjennomført GWAS-studier for type 2-diabetes (Saxena et al., 2007, Sladek et al., 2007, Zeggini et al., 2008, Manning et al., 2012), og opptil 75 loci er rapportert til å være assosiert med diabetes (Billings og Florez, 2010, Travers og McCarthy, 2011, Ntzani og Kavvoura, 2012, Sanghera og Blackett, 2012). GWAS-studiene har identifisert flere loci-markører som øker sannsynligheten for type 2-diabetes (Sladek et al., 2007), og de fleste loci er antatt å være knyttet til dysfunksjon av β -cellene (Florez, 2008, Billings og Florez, 2010). Dessverre har de genetiske markørene som har blitt funnet ved hjelp av GWAS vist seg å ha lav penetrans (Goldstein, 2009, Kraft og Hunter, 2009) og ser ut til å forklare bare 10 % av arveligheten (Billings og Florez, 2010). Det ser heller ikke ut til at et gitt sett av gener medfører en endret forventet levealder (Beekman et al., 2010). Enkelte har foreslått at epigenetiske endringer kan forklare hvorfor GWAS bare i mindre grad har klart å forklare den genetiske arveligheten av diabetes (Szyf et al., 2008, Furrow et al., 2011). Det antas at det skal skje et fokusskifte mot en søken mot mer sjeldne genvarianter ved å benytte nye «high-throughput» sekvenseringsteknikker (Hertel et al., 2013).

2.4.2 Pre-diabetes

Begrepet pre-diabetes er noe omdiskutert ettersom ikke alle som kan defineres som pre-diabetes, utvikler diabetes. Begrepet benyttes imidlertid som en samlebetegnelse for å beskrive en situasjon der glukosefølsomheten er nedsatt og/eller fastende glukosenivå er forhøyet (Nolan et al., 2011, Tabák et al., 2012). De glykemiske verdiene vil følgelig være høyere enn normalt, men samtidig lavere enn hos personer med diabetes (Perreault et al., 2012).

Pre-diabetes regnes for å være en høyrisikotilstand for diabetes (Tabák et al., 2012), særlig hos personer som fortsatt er i kategorien pre-diabetes etter omfattende livsstilsendringer. Dersom pasientene derimot klarer å komme tilbake til normal glukosehomeostase, selv om den bare er midlertidig, er dette assosiert med en signifikant redusert risiko for fremtidig diabetes (Perreault et al., 2012). Det er estimert at personer med pre-diabetes har ca. 34 % økt sannsynlighet for å utvikle diabetes i løpet av 7,5 år (Ackermann et al., 2011). Kliniske studier har vist at ca. 11 % av personene som kan karakteriseres som å være pre-diabetiske, får diabetes hvert år (Perreault et al., 2012). Hos personer som utvikler diabetes, kan det ses økte glukoseverdier opptil 13 år før diagnose, og ofte er glukosenivåene innenfor normalområdet inntil 2-6 år før diagnose, før det observeres en rask økning i glukoseverdiene (Mason et al., 2007).

I følge Verdens helseorganisasjon (WHO) (2006) har personer som har høy risiko for utvikling av diabetes en av følgende to tilstander: forhøyet ikke-diabetisk fastende blodsukker (IFG) som er definert som fastende plasma-glukosekonsentrasjon på $\geq 6,1$ og $< 7,0$ mmol/L uten nedsatt glukosetoleranse (IGT). IGT er definert ved glukosekonsentrasjoner $\geq 7,8$ mmol og $< 11,1$ mmol/L, målt etter 2 timer etter administrasjon av 75 g glukose i en OGTT (WHO, 2006). Personer med IFG skiller seg fra de som har IGT ved at de to gruppene har ulike fastende glukoseverdier, ulike glukoseverdier ved 2 timer etter glukosebelastning og forskjellige kurver for glukosekonsentrasjonen ved glukosebelastning. Den nedsatte insulinfølsomheten er derfor karakteristisk for begge gruppene, men uttrykkes forskjellig. Hos personer med IFG sees det ofte nedsatt hepatisk insulinfølsomhet, med tilnærmet normale verdier i skjelettmuskulatur. Hos personer med IGT sees nedsatt insulinfølsomhet typisk i musklene med bare mindre endringer av insulinfølsomheten i leveren (Tabák et al., 2012).

2.4.3 Inaktivitet, fedme og overvekt

Fedme, et høyt kaloriinntak og et lavt aktivitetsnivå er forbundet med økt prevalens av type 2-diabetes. Blant annet er det vist at sykdommen har ca. 5-10 ganger høyere prevalens blant personer med fedme enn normalvektige (Kahn et al., 2006, Lin og Sun, 2010). Fra HUNT-data er det tidligere blitt beregnet at den tilskrivbare risikoen forbundet med BMI ≥ 25 kg/m² er ca. 56 % (Midthjell, 2001). Type 2-diabetes rammet tidligere hovedsakelig voksne og ble derfor omtalt som aldersdiabetes. Antallet unge med type 2-diabetes har generelt vært lavt, men i de siste årene har det blitt observert et økende antall unge med type 2-diabetes. Økningen er antatt å ha en sammenheng med den økende prevalensen av fedme og overvekt blant unge (Hannon et al., 2005, Peterson et al., 2007, Han et al., 2010, Badaru og Pihoker, 2012, Tanda og Salsberry, 2012, Midthjell et al., 2013). En stor norsk studie med 109 796 deltakere fant at BMI var den viktigste prediktoren for type 2-diabetes (Hjellvik et al., 2012). En studie med data fra Tromsøundersøkelsen (Jacobsen et al., 2002) fant tilsvarende at BMI er en viktig risikofaktor. Studien pekte også på at serum-triglyserider, HDL, blodtrykk og fysisk aktivitet i fritiden, i tillegg endringer av disse risikofaktorene var prediktorer for utviklingen av type 2-diabetes (Jacobsen et al., 2002). Flere har foreslått en mekanistisk forklaring på assosiasjonen mellom fedme og diabetes 2 (Kahn et al., 2006, Venables og Jeukendrup, 2009). Blant annet er det foreslått at adipocytter frigjør økte mengder av frie fettsyrer, glyserol, hormoner, proinflammatoriske cytokiner og andre faktorer som kan være involvert i utviklingen av diabetes (Kahn et al., 2006). Se også delkapittel 2.3 for en mer detaljert beskrivelse av sammenhengen mellom fedme og type 2-diabetes.

Et høyt kaloriinntak er en bidragsyter i patogenesen av diabetes (Yach et al., 2006). Dette kan eksemplifiseres ved at antall personer som ble diagnostisert med diabetes, falt under andre verdenskrig (Westlund, 1966). Tilsvarende indikerer flere studier at bariatrisk kirurgi kan forbedre glykemisk kontroll hos personer med type 2-diabetes, også med en tilleggs effekt utover vektreduksjon (Carlsson et al., 2012, Dixon et al., 2012, Mingrone et al., 2012, Schauer et al., 2012).

De metabolske symptomene som sees hos personer med type 2-diabetes kan ofte reverseres ved riktig kosthold og fysisk aktivitet. Mange studier har vist en assosiasjon mellom fysisk aktivitet og en redusert risiko for å utvikle type 2-diabetes (Laaksonen et al., 2002, Marcus et al., 2006, Yancey et al., 2006, Ekelund et al., 2009, Rejeski et al., 2012, Andersen et al., 2013), og det er foreslått at sammenhengen mellom fysisk aktivitet og mortalitet synes å være invers lineær (Lee og Skerrett, 2001). Lee og medarbeidere har estimert at fysisk inaktivitet utgjør ca. 7 % av risikoen for type 2-diabetes når tallene er justert for BMI, og for Norge har de estimert befolkningens tilskrivbare andel (PAF) til å være 9,1 % (Lee et al., 2012). Det er indisert at økning i mitokondriell kapasitet etter trening, kan øke det insulinstimulerte glukoseopptaket og dermed bidra til bedre glukoseregulering (Lin og Sun, 2010). I en studie som sammenliknet livsstilsendringer og behandling med det mye brukte antidiabetikumet metformin, viste livsstilsendringer å være mer effektiv enn forebyggende behandling med metformin, med reduksjon av insidens på henholdsvis 58 % og 31 % (Knowler et al., 2002).

2.4.4 Andre risikofaktorer

Risikofaktorene som er nevnt tidligere i dette delkapitlet, er relativt etablerte risikofaktorer for diabetes. I tillegg kommer det stadig litteratur som antyder en mulig sammenheng mellom en gitt eksponering og forekomst av diabetes. Faktorene som gjennomgås i dette delkapitlet er eksempler på faktorer som er foreslått å kunne være mulige risikofaktorer for diabetes, og ikke alle av disse regnes som etablerte risikofaktorer for type 2-diabetes. Dette skyldes blant

annet at den kausale sammenhengen mellom den gitte risikofaktoren og forekomst av diabetes ikke alltid er avklart. Hensikten er derfor å gi et innblikk i noen av de mange faktorene er foreslått som risikofaktorer for utviklingen av type 2-diabetes.

Alder

Det er lite omdiskutert at det er en økt risiko for type 2-diabetes med økende alder (The DECODE Study Group, 2003, Cowie et al., 2006), selv om denne risikofaktoren ikke er modifiserbar. Det er ikke klarlagt hvilken mekanisme som kan forklare sammenhengen, men det er foreslått at de aldrende β -cellene har redusert evne til proliferasjon, som kan spille en sentral rolle (Gunasekaran og Gannon, 2011).

Sosioøkonomisk status

Sosioøkonomisk status er ofte relatert til forekomst av sykdom (Braveman et al., 2005), blant annet diabetes. Dette er faktorer som ikke kan forklares gjennom for eksempel kosthold, BMI, røyking og fysisk aktivitet og ofte benyttes inntekt og utdanningsnivå som mål for sosioøkonomisk status. En metaanalyse konkluderte med at prevalensen av diabetes varierer med sosioøkonomiske forhold (Agardh et al., 2011).

Fødselsvekt

Fødselsvekt benyttes ofte som en markør på intrauterine forhold. Epidemiologiske data har tydet på at både lav og høy fødselsvekt viser en signifikant assosiasjon med utvikling av type 2-diabetes senere i livet, men av ulik årsak (Ong et al., 2000, Boney et al., 2005). En systematisk litteraturgjennomgang fra 2008 der data fra 31 studier ble gjennomgått, støtter hypotesen om at lav fødselsvekt (<2,5 kg) er assosiert med en økt risiko for type 2-diabetes. Gjennomgangen peker på at den inverse assosiasjonen mellom fødselsvekt og type 2-diabetes er den dominerende i de fleste befolkningene (Whincup et al., 2008).

Inntak av ulike matvarer og legemidler

Inntak av ulike matvarer kan også spille en rolle i etiologien av type 2-diabetes, og betydningen av flere matvarer er gjennomgått av Psaltopoulou og medarbeidere (2010). Blant annet har flere studier vist en positiv assosiasjon mellom høyt inntak av total mengde kjøtt og mengde rødt kjøtt, som oppsummert først i en metaanalyse av Aune og medarbeidere (2009). Siden har flere metaanalyser blitt publisert, også nå nylig (Feskens et al., 2013) som omfatter data fra den siste EPIC-InterAct studien som er den største prospektive kohortstudien som til dags dato er blitt gjennomført (The InterAct Consortium, 2013). Studiene viser positiv assosiasjon mellom inntak av kjøtt og type 2-diabetes, også etter justering for mulige konfunderende faktorer (Feskens et al., 2013).

En større metaanalyse foreslår også at inntak av bladgrønnsaker (Carter et al., 2010) og middelhavskosthold kan redusere risikoen for type 2-diabetes (Martínez-González et al., 2008). Et moderat inntak av kaffe er rapportert til å redusere risikoen for type 2-diabetes blant kvinner (van Dam et al., 2006). Ettersom effekten er sett både for koffeinholdig og koffeinfri kaffe, er det foreslått at andre stoffer enn koffein i kaffe, kan virke beskyttende mot type 2-diabetes. Legemidler kan også ha en mulig innvirkning på insidensen av diabetes, for eksempel har pasienter som behandles med høye doser av statiner økt risiko for utvikling av diabetes sammenliknet med personer som behandles med moderate doser av statiner (Preiss et al., 2011).

Røyking og alkohol

Tobakk inneholder over 4500 ulike forbindelser, inklusive stoffer som er funnet å være karsinogene og toksiske (Jaakkola og Jaakkola, 1997). Røyking er forbundet med økt risiko for en rekke sykdommer, deriblant type 2-diabetes (Glantz og Gonzalez, 2012). Dette er blant annet funnet i en studie fra HUNT (Carlsson et al., 2004). En metaanalyse av 25 prospektive kohortstudier som omfattet 1,2 millioner deltakere, viste at risikoen for diabetes for storryktere (≥ 20 sigaretter per dag) er høyere enn for de som røyker mindre, og lavere for tidligere røykere sammenliknet med aktive røykere, og viser følgelig en doseavhengig effekt (Willi et al., 2007). Assosiasjonen er også sett ved passiv røyking (Ko et al., 2011, Zhang et al., 2011). Det er også påvist en assosiasjon mellom inntak av alkohol og diabetes, men sammenhengen er kompleks (Parry et al., 2011). En metaanalyse foreslår at det er en U-formet sammenheng mellom mengde alkohol som inntas og risikoen for type 2-diabetes. Et moderat inntak av alkohol antas å være forbundet med en beskyttende effekt mot type 2-diabetes (Baliunas et al., 2009). Tilsvarende ble også funnet i en studie fra HUNT, som viste at et moderat alkoholinntak er assosiert med en redusert risiko for type 2-diabetes (Rasouli et al., 2013). De fant i tillegg ingen økt risiko for type 2-diabetes ved et høyt inntak av alkohol.

Tarmfloraens sammensetning

Tarmfloraen kan spille en rolle i patogenesen av diabetes. Forskere har funnet at visse phyla av bakterier er mer utbredte hos fete mus, mens andre phyla er mer vanlig i slanke mus (Gravitz, 2012, Qin et al., 2012). Tarmfloraen kan være påvirket av hendelser tidlig i livet, for eksempel fødselsmetode, amming og faktorer senere i livet, blant annet bruk av antibiotika og kosthold (Nolan et al., 2011).

D-vitamin

Vitamin D er assosiert med diabetes og en rekke andre sykdommer (Knekt et al., 2008, Jorde og Grimnes, 2011, Jorde et al., 2012). Vitamin D antas å ha en beskyttende effekt gjennom reguleringen av blant annet immunsystemet og kalsiumhomeostasen, i tillegg til direkte effekter på β -cellene i pankreas (Wolden-Kirk et al., 2011). I enkelte studier er det funnet at et høyt nivå av serum 25-(OH) D-vitamin er forbundet med en lavere risiko for type 2-diabetes hos individer med pre-diabetes. Sammenhengen er imidlertid ikke sett hos de med normal glukosefølsomhet (Forouhi et al., 2008, Deleskog et al., 2012), og andre studier fant ingen signifikante forskjeller (Grimnes et al., 2010). En invers sammenheng mellom type 2-diabetes og vitamin D er imidlertid funnet i en metaanalyse (Pittas et al., 2007).

Psykososiale faktorer

Psykososialt stress er hevdet å kunne spille en rolle i utviklingen av type 2-diabetes. Dette er blant annet blitt funnet i en nylig prospektiv svensk studie av 7251 menn, etter justering for sosioøkonomisk status, BMI og en rekke andre risikofaktorer (Novak et al., 2013). Antallet studier som undersøker psykososiale faktorer og type 2-diabetes er imidlertid ikke mange, og resultatene bør derfor fortolkes med forsiktighet.

Interaksjoner mellom risikofaktorer

Ulike risikofaktorer kan virke sammen. For eksempel er det observert interaksjoner mellom *SLC30A8*-genet og inntak av sink (Kanoni et al., 2011) og mellom inntak av fullkorn og *GCKR*-genet (Nettleton et al., 2010). Snedecker og Hay (2012) foreslår at tarmfloraen kan interagere med miljøforurensninger, og andre studier peker på at det kan være interaksjoner mellom gener og miljøet. Interaksjoner mellom gener og miljø er gjennomgått i flere nylige litteraturgjennomganger (Franks, 2011, Cornelis og Hu, 2012), og en pågående studie ønsker

å detektere slike interaksjoner i en stor nøstet case-kohortstudie (The InterAct Consortium, 2011).

2.4.5 Miljøforurensninger som potensielle risikofaktorer

Det er blitt foreslått at miljøforurensninger kan virke i tillegg til de allerede kjente risikofaktorene (Schwartz og Collins, 2007). Enkelte viser også til at prevalensen av diabetes i USA har økt tilsvarende som produksjonen av syntetiske organiske kjemikalier (Neel og Sargis, 2011). Selv om slike korrelasjoner ikke kan vise en kausal sammenheng, er det en økende mengde studier som støtter en assosiasjon mellom miljøforurensninger og diabetes eller andre former av forstyrrelser av glukosemetabolismen (Longnecker og Daniels, 2001, Carpenter, 2008, Spalding et al., 2009, Patel et al., 2010, Hectors et al., 2011, Thayer et al., 2012). Sammenhengene er sterkest ved høye eksponeringer, for eksempel etter større utslipp av kjemikalier. Det er blant annet observert økt insidens av diabetes etter det store utslippet av dioksiner i Seveso, Italia i 1976 (Bertazzi et al., 2001).

Miljøforurensninger omfatter en stor samling stoffer med ulike fysiske og kjemiske egenskaper. Det er derfor ikke mulig å gjøre en samlet beskrivelse av miljøforurensninger som mulige risikofaktor for diabetes, uten å fokusere på enkeltforbindelser og undergrupper av forurensningsstoffer. Endokrinforstyrrende stoffer utgjør en stor gruppe av forurensningsstoffer som det har vært rettet betydelig fokus mot i de siste tiårene. Stoffene er fryktet å kunne forstyrre hormonbalansen og resultere i utviklings- og reproduktive forstyrrelser (Casals-Casas og Desvergne, 2011). Det er antydning at eksponering til denne gruppen forbindelser (for eksempel gjennom pesticider og plastmyknere), kan påvirke endokrine celler og øke risikoen for utvikling av type 2-diabetes (Nolan et al., 2011). Persistente organiske forurensningsstoffer (POPs) som organoklor-pesticider, dioksiner, polyfluoralkylforbindelser og ikkepersistente forurensningsstoffer som ftalater og bisfenol A er fryktet å være bidragsyttere i etiologien av metabolske forstyrrelser (Casals-Casas og Desvergne, 2011). Et stort antall studier har undersøkt sammenhengen mellom diabetes og andre forstyrrelser av glukosemetabolismen og POPs (Rylander et al., 2005, Vasiliu et al., 2006, Lee et al., 2007a, Lee et al., 2007b, Rignell-Hydbom et al., 2007, Rignell-Hydbom et al., 2009, Turyk et al., 2009, Lee et al., 2010, Airaksinen et al., 2011, Everett et al., 2011, Grandjean et al., 2011, Lee et al., 2011a, Lee et al., 2011b, Ruzzin, 2012, Silverstone et al., 2012). Litteraturen om POPs og diabetes er kompleks, og består i følge en nylig litteraturgjennomgang av National Institute of Environmental Health Science (NIEHS) av rundt 75 epidemiologiske studier som rapporterer hundrevis av funn relatert til diabetes, endret glukosehomeostase, nedsatt insulinfølsomhet eller metabolsk syndrom, der ofte resultater for flere POPs er rapportert i samme studie (Thayer et al., 2012). De konkluderer med en positiv assosiasjon mellom diabetes og visse organoklor POPs. Sterkest assosiasjon fant de for trans-nonachlor, DDT/DDE/DDD og dioksiner/dioksinliknende kjemikalier, herunder også PCBer, men dataene kunne ikke benyttes for å avklare kausalitet (Thayer et al., 2012).

Det er ikke klarlagt mekanismer på hvordan miljøforurensninger kan innvirke på glukosemetabolisme, selv om noe data finnes for enkeltforbindelser. Blant annet har studier vist at bisfenol A påvirker uttrykk av GLUT4-transportørene som fører til økt glukoseopptak og adipogenese. Videre er dioksiner vist å kunne føre til et lavere uttrykk av GLUT4 i de Langerhanske øyene som potensielt kan medføre hyperinsulinemi (Spalding et al., 2009). Det er også sett en assosiasjon mellom diabetes og noen, men ikke alle PCB-kongenere. Blant annet kan enkelte PCBer ha effekter på GLUT4-genet og proteinet, IGF1, NF κ B, TNF α og insulinproduksjon (Everett et al., 2011). Noen POPs er rapportert til å trigge sekresjonen

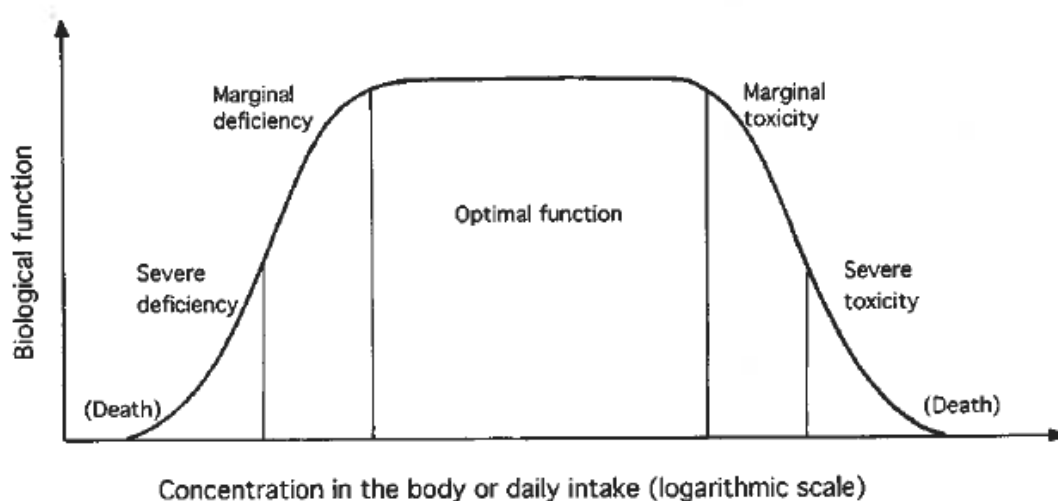
av proinflammatoriske cytokiner og kan medføre en dysregulering av cytokinresponsen (Imbeault et al., 2012).

Luftforurensninger er foreslått å kunne være en risikofaktor for utviklingen av type 2-diabetes. Det er observert økt forekomst av diabetes i områder med mye luftforurensninger, selv om assosiasjonene varierer i styrke (Krämer et al., 2010, Dijkema et al., 2011, Puett et al., 2011, Andersen et al., 2012b). Det for eksempel funnet en kobling mellom prevalensen av diabetes og svevestøv (PM_{2,5}) (Pearson et al., 2010) og nitrogendioksid (NO₂) (Brook et al., 2008). Den mekanistiske sammenhengen mellom diabetes og luftforurensninger er ikke kjent, men en prospektiv studie gjennomført blant kvinner i Ruhr-området fant at inflammasjon kan være et mulig bindeledd (Krämer et al., 2010). Det er også hevdet at partikulært materiale kan indusere nedsatt insulinfølsomhet og endringer i mitokondriefunksjon i adipocytene (Xu et al., 2011). Trafikk-relatert luftforurensning ser også ut til å være assosiert med mortalitet fra diabetes (Raaschou-Nielsen et al., 2013). Videre har partikler fra dieselforbrenning blitt foreslått å være årsak til den økte mortaliteten blant bygningsarbeidere med diabetes i Ontario (Finkelstein, 2008).

3 Sporelementers betydning ved diabetes

3.1 Essensielle og ikke-essensielle sporelementer

Sporelementer har betydning for human helse, og er forbundet med både positive og negative helseeffekter. Noen er essensielle og viktige for opprettholdelse av livsviktige funksjoner, mens andre hovedsakelig er kjent for deres toksiske virkning. Tilstrekkelige mengder med essensielle sporelementer er viktig for et vidt spenn av cellulære og fysiologiske funksjoner og for å unngå mangelsykdommer. De inngår blant annet som kofaktorer i enzymer, sikrer stabilitet av proteiner og er viktig for hormonell funksjon (Peereboom, 1985). For store doser av sporelementer er imidlertid uønsket, uavhengig om sporelementet er essensielt eller ikke. I tråd med utsagn fra toksikologiens «far», Paracelsus (1493-1541) om at et hvert stoff er toksisk bare dosen er stor nok, vil også essensielle sporelementer kunne medføre toksiske effekter (Casarett et al., 2010). Dette gjør at både ikke-essensielle og essensielle sporelementer vil være toksiske ved tilstrekkelig høye doser. Konsentrasjonen av et essensielt sporelement bør derfor ligge innenfor et gitt konsentrasjonsvindu, en situasjon som kan representeres i en dose-responskurve som vist i Figur 4. Ikke-essensielle sporelementer har derimot ikke noe område som omfatter positive helseeffekter, og vil følgelig bare følge den høyresidige delen av doseresponskurven i Figur 4. Hvorvidt et sporelement er til stede i toksiske konsentrasjoner er i virkeligheten komplisert ved at andre faktorer enn bare inntatt dose spiller inn, blant annet kan spesiering, hvilken mat som sporelementet forekommer i eller som inntas samtidig med, alder, kjønn og generell ernæringsstilstand modulere den teoretiske effekten. I tillegg kan det være interaksjoner mellom ulike elementer som fører til en økt eller redusert toksisk effekt (Becking et al., 2007). De toksiske effektene av sporelementer er foreslått å kunne finne sted gjennom flere ulike mekanismer, men initiasjon av radikalreaksjoner eller dekomposisjon av peroksider og andre ustabile molekyler er foreslått å være sentrale nøkkelmekanismer (Fraga, 2005).



Figur 4: Dose-responskurve for essensielle sporelementer. Gjengitt med tillatelse (Flaten, 1997).

Litteraturen er ikke bare noe sprikende i forhold til hva som kan regnes som sporelementer, men også hvilke grunnstoffer som kan regnes som essensielle. Oksygen, karbon, hydrogen og nitrogen utgjør 96 % av biologisk materiale, mens grunnstoffene Na, K, Ca, Mg, S og Cl

utgjør til sammen ca. 3,78 % (Lindh, 2005). Sporelementer utgjør en enda mindre bestanddel av biologiske materie og kan defineres som de grunnstoffene som finnes mindre enn 100 mg/g (0,01 %) i kroppen (Peereboom, 1985). Sporelementer kan også defineres som å være alle grunnstoffer som er naturlig forekommende, foruten de såkalte «major» og «minor» grunnstoffene og edelgassene (Lindh, 2005). Dette gjør at av de 90 naturlig forekommende grunnstoffene, kan rundt 73 grunnstoffer regnes som sporelementer. Av disse foreslår Lindh (2005) at 18 er essensielle: Li, V, Cr, Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Zn, W, Mo, Si, Se, F, I, As, Br og Sn. Fraga (2005) foreslår at 11 grunnstoffer kan regnes som essensielle sporelementer, men beskriver videre at 23 grunnstoffer har kjente biologiske effekter, se Figur 5.

Group	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
Period																		
1	H																	He
2	Li	Be											B	C	N	O	F	Ne
3	Na	Mg											Al	Si	P	S	Cl	Ar
4	K	Ca	Sc	Ti	V	Cr	Mn	Fe	Co	Ni	Cu	Zn	Ga	Ge	As	Se	Br	Kr
5	Rb	Sr	Y	Zr	Nb	Mo	Tc	Ru	Rh	Pd	Ag	Cd	In	Sn	Sb	Te	I	Xe
6	Cs	Ba	L	Hf	Ta	W	Re	Os	Ir	Pt	Au	Hg	Tl	Pb	Bi	Po	At	Rn
7	Fr	Ra	A															

Figur 5: Fraga (2005) foreslår at 11 grunnstoffer kan regnes som essensielle sporelementer (markert med fet skrift), samt at 23 grunnstoffer har biologiske effekter. Gjengitt med tillatelse (Fraga, 2005).

3.2 Sporelementers betydning for helse

Sporelementer spiller viktige roller for opprettholdelse av god helse, og det er mange eksempler som kan illustrere dette. Sporelementenes toksiske effekter har også vært kjent i mange hundre år: Arsen har for eksempel blitt benyttet til forgiftninger av kongelige i renessansen, og kvikksølvforgiftninger blant hattemakere på 18. hundretallet har gitt opphav til begrepet «mad as a hatter» (Tietz et al., 2008). Det har også forekommet metallforgiftninger i nyere tid. På 1950-tallet ble det for eksempel sluppet ut store mengder kvikksølv i Minamata-bukten i Japan som medførte forgiftninger av store deler av befolkningen gjennom inntak av metylkvikksølv fra sjømat (Harada, 1995). Naturlig innhold av metaller i berggrunn kan også medføre problemer: Arsen finnes i berggrunnen i mange land, blant annet i Bangladesh, India, Taiwan, Thailand, Kina, Ungarn, Vietnam, Nepal og Mexico. I flere områder i disse landene er utlekking av arsen fra berggrunnen til drikkevann er et alvorlig folkehelseproblem (Smedley og Kinniburgh, 2005). Arsen i drikkevann er forbundet med flere sykdomstilstander, deriblant hudsykdommer og kreftsykdommer i blant annet hud, lunge, blære og nyre, vaskulær sykdom og høyt blodtrykk (Hopenhayn, 2006). En omfattende litteraturgjennomgang av Kapaj og medarbeidere (2006) gir en oversikt over helseeffekter forbundet med arsen.

Konsentrasjoner av noen metaller er også høyere i urbane strøk og langs trafikkerte veier (Ottesen og Langedal, 2001, Mielke et al., 2004). Særlig har den tidligere bruken av blyholdig bensin ført til forhøyede konsentrasjoner i blod, også hos barn. Studier har rapportert at selv

eksponering for lave konsentrasjoner av bly er implisert å være invers assosiert med ulike mål for kognitiv funksjon, selv etter justering for mulige konfunderende faktorer (Canfield et al., 2003, Miranda et al., 2007).

Metaller kan også spille en rolle i en rekke neurodegenerative sykdommer, blant annet Parkinsons sykdom, amyotrofisk lateralsklerose (ALS) og Alzheimers sykdom (Barnham et al., 2004). For eksempel har mangan lenge vært kjent som et nevrotoksisk grunnstoff og eksponering til høye konsentrasjoner kan forårsake manganisme, en neurologisk sykdom som likner Parkinsons sykdom (Zatta et al., 2003). Hos pasienter med Alzheimers sykdom er det observert en akkumulering av aluminium i hjernen og metaller er derfor blitt mistenkt å være involvert i patogenesen av sykdommen (Flaten, 2001, Gupta et al., 2005, Shcherbatykh og Carpenter, 2007, Rondeau et al., 2009, Zatta et al., 2009, Bondy, 2010). Også essensielle sporelementer er forbundet med negative helsekonsekvenser: Små mengder fluor virker beskyttende mot karies, mens et høyere inntak kan medføre skeletal- og dental fluorose. På verdensbasis er overskudd av fluor antatt å være et større folkehelseproblem enn underskudd av fluor (Bølviken, 2004).

Mangelsykdommer, spesielt mangelsykdommer knyttet til jod, sink og selen, er et viktig folkehelseproblem i mange land. Jod viser store konsentrasjonsvariasjoner, med høye verdier i humusrik jod nær kysten og lavere nivåer i innlandet (Låg og Steinnes, 1976). Utilstrekkelig inntak av jod kan medføre en rekke mangelsykdommer, blant annet struma. Videre kan jodmangel under prenatal utvikling og det første leveåret, resultere i kretinisme, som medfører hemmet vekst og mental retardasjon. Det er estimert at ca. 2 milliarder mennesker er i risiko for jodmangel (Zimmermann et al., 2008). Selenmangel er assosiert med sykdommene Kashin-Beck og Keshan som rammer henholdsvis skjelettet og hjertemuskulatur og er utbredt spesielt i Kina (Fordyce, 2005), mens sinkmangel trolig er den mest utbredte mangeltilstanden i verden (Alloway, 2005). Sinkmangel kan manifesteres på ulike måter, blant annet ved tap av enzymaktivitet til flere sinkinneholdende enzymer, svekket immunfunksjon, dårlig sårtilhelning og redusert vekst (Combs, 2005)

3.3 Sporelementer og diabetes

Sporelementers betydning ved diabetes har vært diskutert i flere tiår (Mooradian og Morley, 1987), og det har etter hvert blitt publisert flere studier som har undersøkt nivå av sporelementer ved diabetes og ulike pre-diabetiske tilstander (Wang et al., 2002, Ekin et al., 2003, Abou-Seif og Youssef, 2004, Aguilar et al., 2007, Kazi et al., 2008, Afridi et al., 2009a, Viktorínová et al., 2009, Kolachi et al., 2011). Flere studier antyder at nivået av enkelte sporelementer er signifikant endret ved hyperglykemi, mens andre studier antyder at enkelte sporelementer kan benyttes for å modulere glukosehomeostasen (Dogukan et al., 2009). Særlig har grunnstoffer som for eksempel kadmium og arsen blitt knyttet til insidensen av type 2-diabetes, og er redegjort for av flere forfattere (Chen et al., 2009, Hectors et al., 2011). Det er foreslått flere mekanismer som sporelementer kan mediere sin virkning gjennom, blant annet gjennom induksjon av oksidativt stress (Forbes et al., 2008). Det har imidlertid tilkommet studier som antyder at sammenhengen mellom diabetes og sporelementer er langt mer kompleks, og at effektene kan medieres gjennom andre mekanismer enn bare gjennom oksidativt stress. Nedenfor følger en beskrivelse av de sporelementene (i alfabetisk rekkefølge) som er foreslått å kunne spille en rolle i diabetes med fokus på tilgjengelig epidemiologisk litteratur og mulige mekanismer som kan foreklare sporelementenes rolle i utviklingen av type 2-diabetes. Det er også gitt en generell beskrivelse av utvalgte forhold

ved det enkelte sporelementet som kan være av relevans for biologiske effekter av sporelementet. Til sammen ble 19 sporelementer identifisert til å kunne ha effekter relevante for utviklingen av type 2-diabetes, og disse sporelementene har vært utgangspunkt for denne masteroppgaven.

3.3.1 Aluminium

Aluminium (Al) er det mest utbredte metallet i naturen, men har ingen kjente biologiske funksjoner (Becaria et al., 2002). I flere land er matvarer der aluminiumforbindelser er benyttet som tilsetningsstoffer, den viktigste kilden til aluminium (Becaria et al., 2002). Aluminium finnes også i vann grunnet vannbehandling og oppløsning fra mineraler, men inntak via vann, står bare for ca. 1 % av det totale daglige inntaket av aluminium (Yokel og McNamara, 2001). Sur nedbør har vært et viktig forurensningsproblem, og er antatt å kunne føre til økt mobilitet av aluminium ved økt frigjøring fra berggrunnen (Smith, 1996). I tillegg er antiperspiranter, vaksiner, antacider, fosfatbindere, dialyse og parenteral næringsløsninger andre kilder til aluminium (Yokel og McNamara, 2001).

Aluminium kan medføre toksiske effekter hos både mennesker og dyr, særlig er sentralnervesystemet, skjelettet og det hematopoetiske systemet utsatt (Yokel og McNamara, 2001). En foreslått mekanisme for aluminiumtoksisitet er at metallet kan fremme oksidativt stress og inflammatoriske prosesser og dermed medføre vevsskade. Aluminium har en kompleks speciering som er antatt å være av betydning for metallens toksiske effekter (Harris et al., 1996, Smith, 1996).

Det er relativt få studier som har undersøkt aluminiums betydning ved diabetes. Enkelte studier rapporterer om høyere aluminiumkonsentrasjoner hos personer med diabetes, mens andre ikke finner denne sammenhengen, som gjennomgått av Greger og medarbeidere (1997). To nylige studier antyder imidlertid at personer med type 2-diabetes har høyere konsentrasjoner av aluminium enn kontroller. Flores og medarbeidere (2011) fant tilsvarende, signifikant høyere serumkonsentrasjoner av aluminium hos personer med type 2-diabetes. Serdar og medarbeidere (2009) fant høyere aluminiumkonsentrasjoner i plasma blant ikke-røykende personer med type 2-diabetes sammenliknet med friske kontroller. De fant også forhøyde nivåer av aluminium blant personer med IFG og IGT.

3.3.2 Arsen

Arsen (As) finnes i mindre mengder i jordskorpen og arsenholdige mineraler kan lett løses opp i grunnvann avhengig av pH, redoksforhold, temperatur og løsningens sammensetning (Nordstrom, 2002). Gruve- og smelteverksarbeid har vært, og er fortsatt en viktig eksponeringskilde for mennesker, selv om også eksponering gjennom støv, jord og vann i omgivelsene kan være betydningsfull (Hopenhayn, 2006). Som tidligere nevnt i delkapittel 3.2 Sporelementers betydning for helse, er eksponering til arsen gjennom drikkevann er et alvorlig folkehelseproblem i mange land (Nordstrom, 2002).

Langvarig, kronisk eksponering til høye konsentrasjoner av arsen i drikkevann er antydnet å medføre økt risiko for type 2-diabetes (Rahman et al., 1998, Navas-Acien et al., 2006). En rekke studier er blitt gjennomført i ulike land, blant annet i Bangladesh (Chen et al., 2010, Islam et al., 2012), Taiwan (Tseng et al., 2000, Wang et al., 2007a), Kypros (Makris et al., 2012), Mexico (Del Razo et al., 2011), Korea (Kim og Lee, 2011), Serbia (Jovanovic et al., 2013) og USA (Meliker et al., 2007, Navas-Acien et al., 2008). Flere studier antyder en mulig

assosiasjon mellom arsen og type 2-diabetes, mens andre studier ikke kan påvise tilsvarende resultater. En studie fra Kypros fant for eksempel ingen signifikant assosiasjon mellom arsenkonsentrasjon og type 2-diabetes etter justering for alder, kjønn, røyking, utdanning og inntak av fisk. Arseneksponeringen var imidlertid lav ($< 50 \mu\text{g/L}$) (Makris et al., 2012). Heller ikke i en studie fra Bangladesh med 11 319 deltakere som var eksponert for drikkevannskonsentrasjoner av arsen $< 300 \mu\text{g/L}$, kunne det påvises en signifikant assosiasjon mellom type 2-diabetes og arsen (Chen et al., 2010).

En nylig NIEHS-workshop gjennomførte en vurdering av epidemiologisk litteratur knyttet til arsen og diabetes. De konkluderte med at en assosiasjon mellom arsen og diabetes kunne sees i områder med høy eksponering, blant annet i Taiwan og Bangladesh der det historisk har vært problemer med arsenforurensninger av drikkevann, men at i områder med lavere eksponering ($< 150 \mu\text{g/L}$ i drikkevann) er sammenhengen vanskeligere å bekrefte (Thayer et al., 2012). En grundigere gjennomgang av assosiasjonen mellom arseneksponering og diabetes fra diskusjonen ved den samme workshopen er gitt av Maull og medarbeidere (2012). Konklusjonen fra workshop-gruppen er i overensstemmelse med en systematisk litteraturgjennomgang av eksperimentelle og epidemiologiske studier som ble gjennomført tidligere (Navas-Acien et al., 2006).

En litteraturgjennomgang av Díaz-Villaseñor og medarbeidere (2007) gir en oversikt over et komplekst sett av mekanismer som kan forklare sammenhengen mellom arsen og type 2-diabetes. Díaz-Villaseñor og medarbeidere beskriver at arsen er blant annet kan modifisere uttrykket av gener som er involvert i insulinfølsomhet i perifere vev, samt påvirke celler til proliferasjon. De antyder også at arsen kan forstyrre glukoseproduksjonen i leveren, føre til reduksjon av syntese og sekresjon av insulin fra β -cellene, i tillegg til å redusere uttrykket av enzymer som fungerer som antioksidanter. Konsekvensen av disse endringene antas å omfatte redusert insulinsekresjon og produksjon, induksjon av oksidativt stress i pankreas, endring av glukoneogenesen, unormal proliferasjon og differensieringsmønster av muskler og adipocytter, i tillegg til nedsatt insulinfølsomhet i perifert vev (Díaz-Villaseñor et al., 2007).

3.3.3 Bly

Bly (Pb) har ingen kjente biologiske funksjoner og er forbundet med betydelige toksiske effekter (Ahamed og Siddiqui, 2007). Metallet finnes spredt om i miljøet grunnet tidligere omfattende bruk, blant annet i blyholdig bensin, maling, keramikk, glass, jakt- og fiskeutstyr og ulike typer tak- og pipebeslag. I dag er bly forbudt i de fleste land, men store mengder bly er fremdeles spredt i miljøet.

Bly er vist å kunne utøve et stort spenn av ulike biokjemiske og fysiologiske effekter (Poręba et al., 2011, Burtis et al., 2012). Lipidrike vev, som for eksempel sentralnervesystemet er spesielt følsom for toksiske effekter fra bly (Burtis et al., 2012), og eksponering for høye konsentrasjoner av bly, er antatt å kunne medføre utviklingsforstyrrelser og reduserte kognitive funksjoner hos barn (Winneke, 2011). I kroppen vil en betydelig fraksjon av bly finnes i erytrocytter og benvev, selv om det vil finnes bly overalt i kroppen etter langvarig eksponering. Toksisitet av bly er foreslått å forløpe gjennom flere mekanismer, blant annet er oksidativ stress foreslått en mulig mekanisme. Resultatene fra disse studiene er kritisert, blant annet fordi de mekanistiske studiene er blitt utført med konsentrasjoner som ikke observeres i den generelle befolkningen, som gjennomgått av Ahamed og Siddiqui (2007).

Sammenhengen mellom blyeksponering og diabetes er lite studert. Det er allikevel enkelte som foreslår en mulig assosiasjon (Bener et al., 2001).

3.3.4 Jern

Jern (Fe) er et essensielt sporelement, og spiller en viktig rolle blant annet for oksygentransport, elektronoverføringer og katalyse hos mennesker (Liu et al., 2009, Rajpathak et al., 2009). Jern kan veksle mellom dets to stabile oksidasjonstilstander Fe^{2+} og Fe^{3+} (Rajpathak et al., 2009) og kan danne reaktive oksygen- eller nitrogenspecier (ROS eller RNS) via Fenton og Haber-Weiss reaksjoner (Liu et al., 2009). Denne egenskapen er viktig for å sikre jerns viktige funksjoner i kroppen, men gjør også at jern kan være skadelig. Kroppen har derfor systemer for å unngå skade, for eksempel ved at jern transporteres og lagres bundet til proteiner (Liu et al., 2009, Rajpathak et al., 2009).

Jern er også foreslått å være forbundet med flere sykdommer for eksempel Alzheimers sykdom (Zecca et al., 2004, Silvestri og Camaschella, 2008, Grünblatt et al., 2011) og andre CNS-relaterte sykdommer (Mills et al., 2009). Flere studier antyder at systemisk overskudd av jern kan bidra til unormal glukosemetabolisme og at jern kan spille en rolle i komplikasjonene ved diabetes (Rajpathak et al., 2006, Swaminathan et al., 2007, Luan et al., 2008, Afkhami-Ardekani og Rashidi, 2009, Ciudin et al., 2010). Swaminathan og medarbeidere (2007) har gitt en oversikt over studier som har studert sammenhengen mellom type 2-diabetes og kjente tilstander med overskudd av jern.

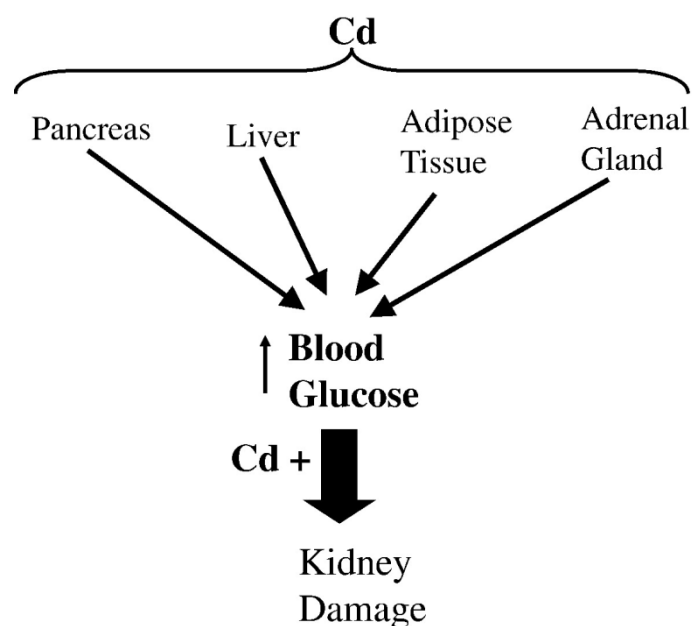
Flere forfattere har gitt en oversikt over litteratur som ønsker å forklare jerns mulige rolle i patogenesen av diabetes (Liu et al., 2009, Rajpathak et al., 2009). Den eksakte mekanistiske forbindelsen mellom type 2-diabetes og jern er ukjent, men det antas at dannelsen av ROS står sentralt både i etiologien av diabetes og ved langtidskomplikasjoner fra diabetes (Swaminathan et al., 2007). Studier antyder imidlertid at jerns rolle i etiologien av diabetes, er langt mer kompleks enn bare dannelse av ROS. For eksempel kan høye jernlagre i leveren indusere nedsatt insulinfølsomhet og redusert suppressjon av hepatisk glukoseproduksjon. Tilsvarende kan jern også svekke insulins virkning, og interferere med glukoseopptaket i adipocytene. I muskler kan økte jernlagre øke oksidasjonen av frie fettsyrer. Den samlede effekten av økte jernlagre, er økt glukoseproduksjon og nedsatt forbruk av glukose. Overskudd av jern kan også forårsake utfelling av jern i β -cellene i pankreas og resultere i nedsatt insulinsekresjon (Liu et al., 2009, Rajpathak et al., 2009). Det er også observert at reduksjon av jernlagre, gjennom blodlating medfører en endringer i insulinsekresjon og insulinfølsomheten (Fernández-Real et al., 2002). Dyrestudier har vist at lavere nivåer av jern medførte forbedring av diabetiske komplikasjoner ved å inhibere oksidativt stress og TGF β -signalveier, samt gjennom opprettholdelse av pankreatiske PPAR β/δ og HIF-1 α -signalveier (Minamiyama et al., 2010).

3.3.5 Kadmium

Toksiske metaller, deriblant kadmium (Cd) er foreslått å være involvert i utviklingen av diabetes og andre sykdommer (Nawrot et al., 2010). Sammenhengen mellom kadmium og diabetes er undersøkt i flere studier, og en litteraturgjennomgang er gitt blant annet av Edwards og Prozialeck (2009). I den tredje "National Health and Nutrition Examination Survey" (NHANES III) blant 8722 voksne ≥ 40 år, ble det påvist en signifikant og doseavhengig sammenhengen mellom kadmium i urin og både IFG og diabetes (Schwartz et al., 2003). Andre studier har imidlertid ikke kunne påvise noen sammenheng, deriblant i studier fra områder som har vist seg å være kontaminert med kadmium. Blant annet er studier blitt gjennomført i Mae Sot-distriktet i det nordvestlige Thailand der sinkgruvedrift har ført til at jorden er blitt forurenset med kadmium. Kontamineringen ble oppdaget i 2005, og etter dette har inntaket av kadmium blitt redusert blant befolkningen. Swaddiwudhipong

og medarbeidere (2010) undersøkte korrelasjonen mellom kadmium i urin og forekomst av diabetes i dette området, men fant først ingen signifikant sammenheng mellom kadmium og diabetes. De gjennomførte imidlertid nylig en oppfølgingsstudie av befolkningen i området. Denne gangen fant de at prevalensen av diabetes var høyere blant personer som fortsatt eksponeres for kadmium, sammenliknet med de som hadde hatt en reduksjon i kadmiumeksponeringen (Swaddiwudhipong et al., 2012).

Det er foreslått mange cellulære og fysiologiske mekanismer på hvordan kadmium kan påvirke glukosekonsentrasjonen i blod, der noen er gjengitt i Figur 6. Kadmium er antatt å ha effekter på en rekke organer, deriblant pankreas, leveren, fettvev og binyrene (Edwards og Prozialeck, 2009). Blant annet er kadmium antatt å kunne mimikere insulins virkning ved en post-reseptor/kinase-mekanisme (Ezaki, 1989). I rottestudier er det også vist at eksponering til kadmium resulterer i nedsatt glukosefølsomhet ved nedregulering av GLUT4-uttrykk i adipocytter (Han et al., 2003), i tillegg til nekrose og degradering av β -cellene i pankreas (Kanter et al., 2003). Yamamoto og medarbeidere (1986) har rapportert at kadmium stimulerer glukosemetabolismen i adipocytterne hos rotter. Kadmium kan også spille en rolle i utviklingen av langtidskomplikasjoner og andre sykdommer assosiert til diabetes ved å inhibere aktiviteten av enzymer som virker som antioksidanter, som blant annet katalase, kobber-sink superoksid dismutase (CuZnSOD) og mangan superoksid dismutase (MnSOD). Inhiberingen er foreslått å finnes sted gjennom ulike mekanismer (Casalino et al., 2002).



Figur 6: Noen mulige cellulære og fysiologiske mekanismer som kadmium kan utøve effekter som kan påvirke glukosekonsentrasjonen i blodet. Kadmium kan i tillegg virke potenserende på diabetisk nefropati. Gjengitt med tillatelse (Edwards og Prozialeck, 2009).

Kadmium er i tillegg mistenkt å kunne potensere diabetisk nefropati (Buchet et al., 1990) som er en av langtidskomplikasjonene ved diabetes, se delkapittel 2.2 Symptomer og langtidskomplikasjoner.

Albumin og β_2 -mikroglobulin benyttes ofte som markører for nyreskade. Albumin benyttes som et mål på glomerulær skade, mens β_2 -mikroglobulin indikerer skade av proksimale tubuli (Cohen-Bucay og Viswanathan, 2012). Kadmiumkonsentrasjoner over 2 $\mu\text{g/g}$ kreatinin er funnet til å være assosiert med forhøyede nivåer av albumin/kreatinin ratio (ACR) i urin (Haswell-Elkins et al., 2008). Tilsvarende resultater er også funnet i en studie blant svenske kvinner (Åkesson et al., 2005). Chen og medarbeidere (2006a) fant derimot ingen signifikant

assosiasjon mellom kadmiumnivåer og albumin i urin. De argumenterer imidlertid for at kadmiumnivåene trolig ikke var tilstrekkelig høye for å potensere glomerulær skade, men at den positive assosiasjonen de så mellom β_2 -mikroglobulin og kadmium i urin antyder at eksponering for lave nivåer av kadmium kan spille en viktig rolle i utviklingen av diabetisk nefropati. Potensering av diabetisk nefropati kan være særlig aktuelt for personer som eksponeres til kadmium for eksempel gjennom sjømat (Haswell-Elkins et al., 2008) eller grønnsaker som er dyrket i nærheten av industri (Staessen et al., 1994). I tillegg er røykere særlig utsatt for økt kadmiumeksponering ved at sigaretter inneholder typisk 1-2 μg kadmium (Bernard og Lauwerys, 1984).

3.3.6 Kobber

Kobber (Cu) er et essensielt metall som inngår som kofaktor for en rekke redoksenzymer som inngår i respiratorisk oksidasjon, syntese av neurotransmittere og andre prosesser (Van Den Berghe og Klomp, 2009). I biologiske systemer finnes kobber i oksidasjonstilstandene +1 og +2 (Burtis et al., 2012), og er en viktig katalysator for syntese av hem og for absorpsjon av jern (Barceloux, 1999b). Kobber kan også delta i dannelsen av frie radikaler, og derfor finnes det et omfattende system for binding og transport inne i cellene som beskytter genomet fra skade fra kobber-induserte radikaler (Linder, 2001, Linder, 2012). Kobberkonsentrasjonene i blodet og ulike organer holdes ved svært konstante nivåer, noe som indikerer at kroppen har robuste mekanismer for å opprettholde kobberhomeostasen (Linder, 2012).

Flere studier har antydnet en assosiasjon mellom type 2-diabetes og kobber, ved at det er påvist forhøyde konsentrasjoner av kobber i plasma hos personer med diabetes (Zargar et al., 1998). Det er også observert en mulig antagonistisk interaksjon mellom molybden og kobber som er hypotetisert å kunne spille en rolle i utviklingen av diabetiske komplikasjoner (Flores et al., 2011). Det er imidlertid ikke avklart hvordan kobber kan delta i patogenesen av diabetes, men musestudier antyder at kobber og ROS-nivåene er høyere hos db/db diabetiske mus, sammenliknet med ikke-diabetiske mus. Det er også observert at når de diabetiske musene ble behandlet med chelatoren tetratiomolybdat, ble det funnet en samtidig reduksjon av både kobberkonsentrasjonen i serum og ROS (Tanaka et al., 2009).

3.3.7 Kobolt

Kobolt (Co) er et essensielt sporelement for mennesker og er nødvendig for dannelsen av B₁₂-vitamin (hydroksokobalamin) som blant annet er viktig for syntese av metionin, metabolisme av puriner og folater og for dannelsen av metylmalonsyre (Barceloux, 1999a).

Det foreligger lite litteratur om kobolt ved diabetes: En studie fant imidlertid i hårprøver fra kvinner med type 2-diabetes en signifikant lavere koboltkonsentrasjon sammenliknet med kontroller (Skalnaya og Demidov, 2007). Kobolt er imidlertid foreslått å kunne ha glukosesenkende egenskaper i dyrestudier (Ybarra et al., 1997), og effektene er tilskrevet økt uttrykk av GLUT1 (Ybarra et al., 1997) og nedsatt glukoneogenese (Saker et al., 1998). Det er også observert at dersom streptozotocin-diabetiske rotter behandles med kobolt fører til dette til en reduksjon av glykogen i leveren og av glukosekonsentrasjonen i blodet (Nomura et al., 2005). Tilsvarende resultater er også funnet i andre studier (Vasudevan og McNeill, 2007). Dyrestudier av fete og hypertensive rotter med type 2-diabetes har også foreslått at kobolt kan virke beskyttende for renal skade (som er en mulig langtidskomplikasjon ved diabetes, se 2.2 Symptomer og langtidskomplikasjoner) (Ohtomo et al., 2008). Effektene som

er sett i rotteforsøk har ført til at kobolt har blitt foreslått som mulig behandlingsmiddel ved diabetes. Bruk av kobolt i terapeutiske sammenhenger er imidlertid komplisert av toksiske effekter, ved for stort inntak (Clyne et al., 2001, Karovic et al., 2007).

3.3.8 Krom

Krom (Cr) er et av de mest studerte sporelementene ved diabetes. Krom er et av de vanligste grunnstoffene i jordskorpen og i sjøvann og eksisterer i seks oksidasjonstrinn, der treverdig (+3) og seksverdig (+6) har betydning i helsesammenheng (Flaten, 1988). Treverdig krom finnes i de fleste matvarer og kosttilskudd og er et essensielt element med svært lav toksisitet. Seksverdig krom dannes ved oksidasjon av treverdig krom, og er en sterk oksidant som kan medføre vevsskade (Cefalu og Hu, 2004). Seksverdig krom vil imidlertid normalt reduseres til treverdig krom ved kontakt med innholdet i magesekken (Burtis et al., 2012). Det har vært stor interesse for kromtilskudd helt siden 1950-tallet da det ble foreslått at kromtilskudd i form av ølgjær (brewer's yeast), inneholdt en glukosetoleransefaktor (GTF). GTF er vist å medføre en signifikant reduksjon av glukosekonsentrasjonen i plasma hos diabetiske mus, i tillegg å forhindre diabetes i dyreforsøk. GTF ble senere foreslått å være en biologisk aktiv form av trivalent krom (Cefalu og Hu, 2004, Kleefstra et al., 2007, Vincent, 2010).

Mekanistiske studier foreslår en rekke mulige effekter av krom. En nylig litteraturgjennomgang av Hua og medarbeidere (2012) gir en sammenfatning av mulige cellulære reaksjonsveier som er påvirket av krom. En av kroms mulige virkningsmekanismer har vært kjent siden 1980-årene da Wada og medarbeidere identifiserte kromodulin, eller også kalt low-molecular weight chromium-binding substance (LMWCr) (Yamamoto et al., 1987). Det er funnet at kromodulin binder fire Cr^{3+} og øker effekten av insulin ved å binde seg nært insulinreseptoren (Burtis et al., 2012). Andre studier antyder at krom også kan øke aktiviteten av GLUT4-transportproteinene, medføre økt AMPkinase og p38MAPkinase-aktivitet, økt reseptorfosforylering, økt mRNA av insulinreseptorer, i tillegg til økt syntese av IGF-reseptorer, som gjennomgått av Wiernsperger og Rapin (2010).

Utilstrekkelig inntak av krom via kostholdet er blitt foreslått å være en risikofaktor for utvikling av diabetes (Dogukan et al., 2009). Det finnes en rekke studier, både humane studier og dyreforsøk, som indikerer positive effekter av tilskudd av krom gjennom forbedring av type 2-diabetes og andre hyperglykemiske tilstander (Wang et al., 2007b, Sreejayan et al., 2008, Dogukan et al., 2009, Sharma et al., 2011), samt at inntak av krom kan beskytte mot langtidskomplikasjoner grunnet diabetes (Vrtovec et al., 2005). I andre studier kan det ikke påvises noen effekt (Kleefstra et al., 2006, Kleefstra et al., 2007, Ali et al., 2011, Król et al., 2011).

En metaanalyse av 41 studier påviste ingen signifikant effekt av krom på lipid- eller glukosemetabolisme hos personer uten diabetes (Balk et al., 2007). Hos personer med diabetes førte kromtilskudd til en signifikant forbedring av den glykemiske kontrollen. Blant deltakere med type 2-diabetes, forbedret kromtilskudd glykosylert hemoglobinnivå med -0,6 % (95 % KI -0,9 til -0,2) og fastende glukosekonsentrasjon med -1,0 mmol/L (-1,4 til -0,5), men det ble ikke påvist noen effekter på lipidmetabolismen. Metaanalysen fant også indikasjoner på doseeffekter og forskjeller mellom ulike formuleringer av krom. Det ble imidlertid bemerket at større effekter var oftere observert i studier av lav kvalitet (Balk et al., 2007). Wang og medarbeidere har foreslått at personenes fenotype er svært viktig når man skal vurdere den kliniske responsen til krom, ettersom de fant at fenotype så ut til å kunne forklare nesten 40 % av variasjonen i den kliniske responsen til krom (Wang et al., 2007b). Dette er også diskutert i en litteraturgjennomgang av Wang og Cefalu (2010).

3.3.9 Kvikksølv

Kvikksølv (Hg) er et tungmetall som har kjente toksiske effekter ved høyere doser, mens den kliniske betydningen av lavere doser er omdiskutert. Kvikksølv finnes i flere kjemiske former og de ulike formene har ulike toksiske effekter; uorganisk kvikksølv som omfatter metallisk kvikksølv og kvikksølv damp (Hg^0), eller salter av Hg_2^{2+} eller Hg^{2+} , og organisk kvikksølv (Bernhoft, 2012). Hjernen er det viktigste målorganet for inhalert kvikksølv damp, Hg^{2+} og Hg_2^{2+} skader først og fremst nyrene og magetarmsystemet, mens metylkvikksølv akkumuleres i hele kroppen hvor ulike toksiske effekter kan utøves (Bernhoft, 2012). Den viktigste eksponeringen til kvikksølv er generelt gjennom amalgamfyllinger i tennene, men også inntak av fisk kan være en betydelig kilde til kvikksølv i områder der befolkningen spiser mye fisk (Clarkson et al., 2003, Bernhoft, 2012).

Både organiske og uorganiske kvikksølvforbindelser kan indusere skader i ulike celler, deriblant β -cellene i pankreas. I cellestudier er kvikksølv funnet å kunne føre til endret kalsiumhomeostase og insulinsekresjon (Chen et al., 2009), og hos personer fra Minamata-katastrofen er det funnet forhøyet glukosekonsentrasjoner i urin ((Uchino et al., 1995) som gjengitt i (Chen et al., 2009)). Toksisiteten antas å være nært knyttet til oksidativt stress (Chen et al., 2009, Karagas et al., 2012), ved at kvikksølv har høy affinitet til svovelholdige grupper. Kvikksølv har derfor potensiale til å inaktivere et stort antall enzymatiske reaksjoner og svovelholdige antioksidanter, som fører til redusert forsvar mot oksidativt stress (Houston, 2011). Metylkvikksølv er observert å kunne indusere oksidativt stress, apoptose og dysfunksjon av β -cellene i pankreas (Chen et al., 2006b).

3.3.10 Litium

Litium (Li) er et sporelement som blant annet benyttes i behandling av bipolare lidelser, men den kliniske anvendelsen av grunnstoffet er vanskelig på grunn av smalt terapeutisk område og fare for toksiske effekter (Livingstone og Rampes, 2006, McKnight et al., 2012). Det er lite litteratur knyttet til litiumkonsentrasjoner hos personer med type 2-diabetes, selv om det er utført en del celle- og dyrestudier knyttet til litiums effekter på reguleringen av glukose. Blant annet har det lenge vært kjent at litium har effekter på glukosehomeostasen og kan øke opptaket av glukose (Bhattacharya, 1959, Bhattacharya, 1961). Senere studier har vist at litium kan inhibere GSK3 (Henriksen et al., 2003, Macko et al., 2008), som er et nøkkelenzym i reguleringen av glykogennivåene i vevene (Eldar-Finkelman og Kaidanovich, 2002). Rodriguez-Gill og medarbeidere (2000) har foreslått at litium kan påvirke glykogenmetabolismen i leveren på to måter: Den ene er knyttet til endringer i insulinkonsentrasjonen, og den andre til direkte effekter av litium på nøkkelenzymer i glukosemetabolismen i leveren. Rottestudier har vist at litium kan stimulere syntesen av glykogen fra glukose (Nyfeler et al., 1981). Litium er også foreslått å kunne redusere oksidativt stress i vev og senke glukosekonsentrasjonen i blodet (Hu et al., 1999). I tillegg er det rapportert om forbigående diabetes hos pasienter slutter med litiumpreparater (Okosieme et al., 2006).

3.3.11 Magnesium

Magnesium (Mg) er i følge definisjonen av Lindh (2005) strengt talt ikke et sporelement, men er derimot et av de mest utbredte ionene i celler og plasma (Paolisso og Barbagallo, 1997). Magnesium er en essensiell kofaktor for mange enzymer i karbohydratmetabolismen og er viktig for enzymaktiviteten av mange fosforyleringsreaksjoner (Kirii et al., 2010).

Hos friske voksne er konsentrasjonen av magnesium i blod svært konstant. Lavere konsentrasjoner enn normalnivå er imidlertid sett hos personer med diabetes og hos de med høyt blodtrykk (Paolisso og Barbagallo, 1997). Det har etter hvert kommet flere studier som påviser lavere magnesiumkonsentrasjoner hos personer med type 2-diabetes enn i resten av befolkningen (Zargar et al., 1998, Kirii et al., 2010, Rosanoff et al., 2012), selv om det også er rapportert bare lav eller ingen assosiasjon mellom risiko for diabetes og serumkonsentrasjon av magnesium i andre studier (Kao et al., 1999). De lavere magnesiumkonsentrasjonene er sett i flere biologiske prøvetyper, blant annet i plasma, erytrocytter og trombocytter (Corica et al., 1996). Det er også studier som antyder at hypomagnesemi oftere er sett blant personer med dårlig regulert type 2-diabetes, som gjennomgått av Paolisso og medarbeidere (1990). Hypomagnesemi hos personer med diabetes er også påvist av en større metaanalyse som omfattet 13 prospektive kohortstudier med 536318 deltakere og 24516 cases. Metaanalysen detekterte en signifikant invers assosiasjon mellom inntak av magnesium og risiko for diabetes, $RR=0,78$ (95 % KI 0,73-0,84). Studien konkluderte også med at magnesiuminntak og risiko for type 2-diabetes ser ut til være doseavhengig (Dong et al., 2011).

Magnesiumstatus ser også ut til å være forbundet med langtidskomplikasjoner ved diabetes. Blant annet er det foreslått at magnesiummangel kan spille en nøkkelrolle i økt trombocyttraktivitet og dermed økt risiko for vaskulær sykdom (Nadler et al., 1992). En studie gjennomført av Walter og medarbeidere (1991), undersøkte magnesiumstatus blant personer med diabetes med og uten langtidskomplikasjoner. De fant at plasmakonsentrasjonen av magnesium var lavest blant personer med diabetes og høyt blodtrykk, retinopati og makrovaskulær sykdom sammenliknet med diabetikere uten disse komplikasjonene og kontrollpersoner. En oversikt over de mulige effektene av magnesiummangel ved type 2-diabetes er gitt av flere, blant annet av Chaudhary og medarbeidere (2010).

Årsaken til de reduserte konsentrasjonene av magnesium blant personer med type 2-diabetes er trolig sammensatt. Det har lenge vært kjent at personer med diabetes har en signifikant høyere ekskresjon av magnesium gjennom urin (Fort et al., 1977). Det er flere hypoteser hvorfor dette er tilfelle, blant annet antas det at økt ekskresjon av magnesium skyldes osmotisk diurese (Rude og Singer, 1981) og redusert tubulær reabsorpsjon av magnesium (Barbagallo et al., 2003) er viktige bidragsyttere til økt ekskresjon. Det er også studier som antyder at hypomagnesemi kan skyldes redusert absorpsjon av magnesium fra tarmen hos diabetikerne (Miller og Schedl, 1976).

De viktigste kildene til magnesium er melkeprodukter, fullkorn, bladgrønnsaker, nøtter, kjøtt, fisk, bønner og soyaprodukter (Sales og Pedrosa, 2006). Enkelte har spekulert hvorvidt et lavere inntak av magnesiumholdige matvarer kan øke risikoen for diabetes. Ettersom det moderne vestlige kostholdet er preget av et høyt inntak av mettet fett og hvetemel, og lavt inntak av frukt, grønnsaker og fullkorn, er dette foreslått å kunne resultere i et lavt inntak av sporelementer, deriblant magnesium (Popkin, 2001). En studie fra Iowa Women's Health Study har undersøkt denne sammenhengen. De fulgte 39 345 kvinner ≥ 45 år i gjennomsnittlig 6 år og fant en signifikant reduksjon av relativ risiko (RR) for diabetes blant kvinner som hadde et høyere inntak av fullkorn og andre matvarer rike på magnesium (Song et al., 2004). Ettersom Song og medarbeideres studie bare omfattet kvinner, kunne den observerte sammenhengen skyldes en kjønnsavhengig effekt. Lopez-Ridaura og medarbeidere (2004) undersøkte imidlertid sammenhengen i en større kohort av 42872 menn og 85060 kvinner, og fant tilsvarende sammenheng både for menn og kvinner. Begge studiene påviste en invers sammenheng mellom inntak av magnesium og risiko for diabetes, selv etter justering for en rekke potensielle konfoundere. Andre studier har også foreslått at

et høyt inntak av magnesium kan redusere risikoen for metabolsk syndrom hos unge voksne (He et al., 2006).

Det er foreslått flere mekanismer for å forklare magnesiums mulige betydning i patogenesen av diabetes, blant annet at magnesium kan ha innvirkninger på sekresjon, binding og virkning av insulin (Lopez-Ridaura et al., 2004). I tillegg er magnesium viktig som kofaktor i enzymer i glukosemetabolismen (Saris et al., 2000). Det er også foreslått at hypomagnesemi kan være et mulig bindeledd mellom stress, inflammasjon og metabolsk sykdom, ved at mangeltilstanden fører til en aktivering av kalsium. Aktivering av kalsium er en del av inflammasjonsprosessen som normalt utløses av skade eller patogene agens. Dersom aktiveringen skjer ved magnesiummangel kan dette resultere i uønskede og potensielle skadelige prosesser i kroppen (Rosanoff et al., 2012).

3.3.12 Mangan

Mangan (Mn) finnes i flere oksidasjonstilstander, men bare to, Mn^{2+} og Mn^{3+} , finnes i biologiske systemer. Mangan er et essensielt sporelement som er nødvendig for normal vekst, utvikling og reproduksjon, dannelse av bein- og bindevev, i karbohydrat- og lipidmetabolismen og for absorpsjon av kalsium (Fitsanakis et al., 2010, Bowman et al., 2011, Burtis et al., 2012).

Flere studier har rapportert at diabetespasienter har lavere konsentrasjoner av mangan i blod enn friske kontroller (Ekin et al., 2003, 2008, Kazi et al., 2008, Afridi et al., 2009a, 2009b). Det er imidlertid ikke avklart hvilken rolle mangan har i patogenesen av diabetes eller hvorfor disse endringene er sett. Det er allikevel flere implikasjoner som antyder at mangan har en viktig rolle i karbohydratmetabolismen og i forvaret mot oksidativt stress. Selv om manganavhengige-enzymene fungerer dersom mangan substitueres med for eksempel kobber og magnesium, finnes det også noen manganavhengige-enzymene som ikke kan erstattes av andre metaller. Dette gjelder for eksempel enkelte enzymer som er nødvendig for funksjon av neuronene og gliacellene, i enzymet mangan-superoksid dismutase (MnSOD) og pyruvat dekarboksylase. I det sistnevnte enzymet er mangan en viktig del av strukturen av enzymet som er en nøkkelreaksjon i den hepatiske syntesen av glukose. I enzymet MnSOD har mangan en katalytisk viktig rolle i forsvaret mot ROS. MnSOD katalyserer nedbrytningen av superoksidradikalet til O_2 og H_2O_2 som deretter fjernes av andre enzymer (Abreu og Cabelli, 2010, Bowman et al., 2011, Burtis et al., 2012). Mangan er derfor antatt å spille en nøkkelrolle i håndteringen av oksidativt stress (Aguirre og Culotta, 2012) som er antatt å være en mulig mekanisme i utviklingen av diabetes, som beskrevet i delkapittel 2.3 Foreslåtte patofysiologiske mekanismer bak type 2-diabetes.

3.3.13 Molybden

Molybden (Mo) er et essensielt sporelement for mennesker, planter, dyr og bakterier (Rajagopalan, 1988), og finnes naturlig i fem oksidasjonstilstander, fra +2 til +6, der fire- og seksverdig molybden er de mest stabile tilstandene i biologiske systemer (Barceloux, 1999c). Den seksverdige formen MoO_4^{2-} har høy biotilgjengelighet (Mendel og Bittner, 2006, Burtis et al., 2012) og er den dominerende formen av molybden som finnes i vann og jord (Barceloux, 1999c). Molybdens finnes i et stort spenn av metalloenzymer som er regnet for å være grunnstoffets viktigste biologiske funksjon. Molybden-avhengige enzymer er essensielle for liv og inngår i biogeokjemiske redokssykluser for nitrogen, karbon og svovel og som enzymer i organismer (Mendel og Kruse, 2012). Ofte befinner molybden seg som en del av

det aktive setet av enzymene, der det kan veksle mellom de tre oksidasjonstilstandene +4, +5 og +6. Grunnstoffet må imidlertid koordineres av en pyranopterin og danner en prosterisk gruppe for at det skal oppnå biologisk aktivitet (Schwarz et al., 2009a). I alt er mer enn 50 enzymer er regnet å være molybden-avhengige. Av disse er bare fire funnet hos mennesker; sulfitt-oksidasase og nitrat-reduktase som overfører oksygen til eller fra et substrat, samt xanthine-oksidasase og aldehyd-oksidasase står for oksidativ hydroksylering av aldehyder og aromatiske forbindelser (Barceloux, 1999c, Mendel, 2005).

Det er relativt lite litteratur angående molybdens rolle ved diabetes. Flores og medarbeidere (2011) målte konsentrasjonen av en rekke sporelementer hos diabetespasienter og fant en mulig antagonistisk interaksjon mellom molybden og kobber. De har hypotetisert at interaksjonen kan tenkes å være involvert i utviklingen av komplikasjoner forbundet med diabetes (Flores et al., 2011). Molybden er antatt å ha lav toksisitet hos mennesker, men i dyrestudier har toksiske effekter av molybden vist tilsvarende klinisk bilde som kobbermangel, noe som støtter teorien om en antagonistisk interaksjon mellom kobber og molybden (Barceloux, 1999c). Det finnes også flere celle- og dyrestudier som antyder at molybden kan ha effekter som kan være av betydning i glukosehomeostasen. Dyrestudier har indikert at molybdat kan føre til en forbedring av glukose- og lipidmetabolismen hos diabetiske rotter ved å øke effekten av insulin (Li et al., 1995, Ozcelikay et al., 1996). Hos ob/ob mus har tilskudd av molybdat vist å kunne føre til forbedret glukosehomeostase gjennom en insulinliknende effekt (Reul et al., 1997). Videre har studier vist at molybdat kan øke den glykolytiske fluksen (Fillat et al., 1992), øke fosforyleringen av insulinreseptoren (Mooney og Bordwell, 1992) og ha en stimulerende effekt på glukosetransporten i rotteadipocytter (Goto et al., 1992).

3.3.14 Nikkel

Nikkel er et essensielt sporelement og har betydning for struktur av membraner, hormonelle kontrollmekanismer, dannelsen av RNA og DNA, pigmentering og som kofaktor for noen enzymer (Yarat et al., 1992). Mat og delvis drikkevann regnes som de viktigste kildene til nikkel for den generelle befolkningen (Barceloux, 1999d).

I likhet med flere av de andre sporelementene er ikke litteraturen om diabetes og sporelementer omfattende, selv om noen enkeltstudier er gjennomført. Yarat og medarbeidere (1992) undersøkte serumnivå av nikkel blant personer med enten type 1 eller type 2-diabetes og friske, men fant ikke noen signifikant forskjell mellom personer med diabetes og friske. I en annen studie ble det derimot funnet en signifikant høyere konsentrasjon av nikkel i plasma blant ikke-røykende personer med type 2-diabetes enn blant kontrollpersoner (Serdar et al., 2009). Kazi og medarbeidere (2008) har rapportert om høyere nikkelkonsentrasjoner hårprøver fra diabetespasienter, men kunne ikke påvise noen forskjeller i nikkelkonsentrasjoner i blod mellom friske og personer med type 2-diabetes. Dyrestudier gir indikasjoner på at nikkel kan ha effekter på glukosehomeostasen. Det er blant annet observert at administrasjon av høye doser av nikkel fører til en forbigående økning i glukosekonsentrasjonen i plasma (Horak og Sunderman Jr, 1975a, Horak og Sunderman Jr, 1975b, Cartaña og Arola, 1992).

3.3.15 Selen

Selen (Se) har vært anerkjent som et essensielt sporelement siden 1950-årene da Schwarz og Foltz (1957) identifiserte at små mengder med selen virket beskyttende mot levernekrose hos

rotter med E-vitaminmangel. Selen har mange viktige funksjoner: Selen finnes inkorporert i selenoproteiner som har et stort spenn av pleiotropiske effekter, fra å være en antioksidant og inneha antiinflammatoriske egenskaper, til å delta i produksjonen av aktive tyroidhormoner (Rayman, 2012). Det ser også ut som at selen kan redusere toksisiteten av flere metaller ved å danne inerte metall-selen komplekser. Det er blant annet observert at kvikksølv og metylkvikksølv i sjømat tenderer til å kombinere med selen, som dermed kan beskytte mot kvikksølvtoksisitet (Rayman, 2000). De viktigste kildene til selen i kostholdet er generelt kjøtt, fisk og korn. Frukt og grønnsaker inneholder derimot bare lave nivåer av selen, mens egg og melkeprodukter bare bidrar med mindre mengder. Interindividuelle forskjeller i kosthold kan derfor gi signifikante forskjeller i inntak av selen. Dette medfører at det også er betydelige forskjeller mellom ulike land. De fleste amerikanere har for eksempel et seleninntak i området 60-220 µg/dag, mens befolkningen i land som Norge som ligger nært kysten tenderer til å ha et høyere inntak av selen grunnet et høyere inntak av fisk. En omfattende redegjørelse av blant annet kilder til selen og variasjoner i selenstatus mellom ulike land er gitt av Combs (2001).

Selen har betydninger for human helse, og generelt er lav selenstatus assosiert med økt mortalitet, dårlig immunfunksjon og redusert kognitiv funksjon (Rayman, 2012). Sammenhengen mellom type 2-diabetes og selenstatus er undersøkt av flere, men resultatene fra epidemiologiske studier kontra celle- og dyrestudier gir et sprikende inntrykk. Selen har blitt foreslått å kunne ha en beskyttende effekt mot diabetes og ha positive effekter på glukosehomeostasen (Mueller og Pallauf, 2006, Erbayraktar et al., 2007). Studier har for eksempel vist at natrium-selenat har insulinliknende effekter (McNeill et al., 1991) forbedrer glukosefølsomheten og hjertefunksjon (Battell et al., 1998) og reverserer unormalt uttrykk av glykolytiske og glukoneogene leverenzymmer i STZ-diabetiske rotter (Becker et al., 1996). I tillegg har selen viktige funksjoner som antioksidant (Erbayraktar et al., 2007, Battin og Brumaghim, 2009). *In vitro* er selen vist å kunne inhibere hyperglykemi eller hyperinsulinemi-indusert uttrykk av adhesjonsmolekyler via reduksjon i p38MAPkinase. Det er også vist at selen reduserer NFκB, og dermed inflammasjon, CRP og løselig L-selektin (Wiernsperger og Rapin, 2010). Steinbrenner og medarbeidere (2011) har gitt en mer dyptgående oversikt over hvordan selen kan innvirke på karbohydratmetabolismen.

Epidemiologiske studier gir derimot til dels motstridende resultater. En tverrsnittstudie med tall fra NHANES III (1988-1994) med data fra 8876 voksne påviste en positiv assosiasjon mellom høye selenkonsentrasjoner i serum og prevalensen av diabetes (Bleys et al., 2007). Tilsvarende resultat ble også funnet i en tverrsnittstudie med 917 voksne ≥ 40 år der tall fra NHANES-data, innsamlet i 2003-2004 ble benyttet (Laclaustra et al., 2009). Laclaustra og medarbeidere (2009) fant at høye serum-selenkonsentrasjoner er assosiert med høyere prevalens av diabetes og høyere plasma-glukose og glykosylert hemoglobin. Den positive assosiasjonen mellom diabetes og høyt seleninntak ble også funnet i en prospektiv studie fra Nord-Italia med 7182 kvinner (Stranges et al., 2010). En prospektiv studie blant eldre i en fransk befolkning fant en signifikant sammenheng hos menn, men ikke blant kvinner, som foreslår en mulig kjønnsavhengig effekt av høyere selenstatus (Akbaraly et al., 2010). Selen er også blitt målt i tånegler, men her har studier vist at personer med høyere selenkonsentrasjoner har lavere risiko for type 2-diabetes (Park et al., 2012). Ettersom selentilskudd har vist positive effekter i observert i celle- og dyrestudier, har det blitt gjennomført randomiserte studier (RCT) for å undersøke om selentilskudd kan anvendes for å redusere risikoen for type 2-diabetes (Rayman, 2012). Det ble imidlertid funnet at tilskudd av selen kan øke risikoen for diabetes, istedenfor å redusere risikoen (Stranges et al., 2007). Heller ikke blant personer med lav selenstatus, ser selen ut til å kunne beskytte mot type 2-diabetes: Rayman og medarbeidere (2012) undersøkte 473 deltakere med lav selenstatus, men fant ingen effekter etter tilskudd med selen etter 6 måneder.

Det er foreslått at kanskje en U-formet assosiasjon mellom selenoproteiner og risiko for type 2-diabetes kan forklare noe av de tilsynelatende motstridende resultatene som er observert for selen (Rayman, 2012). Rayman (2012) har argumentert for at lav selenstatus hos personer med diabetes, kan være en konsekvens av sykdommen, for eksempel på grunn av inflammasjon. Økt risiko for utvikling av type 2-diabetes ved høyt inntak av selen foreslås videre å kunne forklares ved at selen innvirker på insulinsignaliseringen.

3.3.16 Silisium

Silisium (Si) er et essensielt sporelement og er viktig blant annet for dannelsen av kollagen og glykosaminoglykaner i brusk og benvev (Maehira et al., 2011).

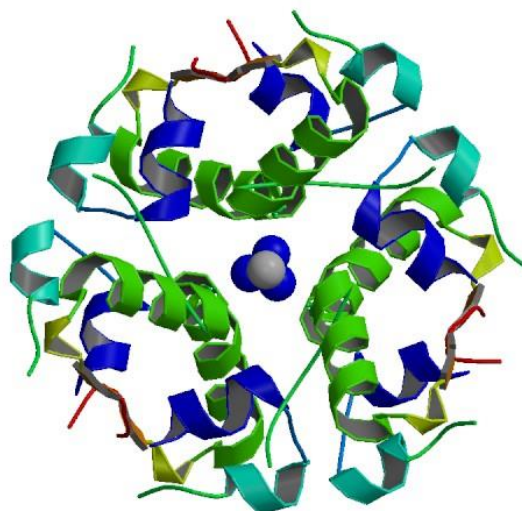
Metabolske effekter av silisium er lite studert, og det finnes bare noen få enkeltstudier som antyder mulige effekter av silisium som er av relevans for utviklingen av type 2-diabetes. Det er rapportert at silisium kan ha anti-diabetiske effekter gjennom effekter på PPAR γ (Maehira et al., 2011). PPAR γ er en ligand-aktivert transkripsjonsfaktor og er medlem av superfamilien nukleære hormonreseptorer og spiller en viktig rolle i glukosehomeostasen (Kersten et al., 2000). De er også reseptor for thiazolidinedione som benyttes som legemiddel ved diabetes (Spiegelman, 1998). Maehira og medarbeidere (2011) fant i deres studie, at silisium økte mRNA-uttrykket av PPAR γ mot normale nivå, samtidig som de så en samtidig reduksjon av glukosekonsentrasjonen i blodet hos diabetiske mus. De antyder at normalisering av PPAR γ fører til en forbedring av glukosefølsomheten i β -cellene i pankreas og et redusert uttrykk av insulin.

3.3.17 Sink

Sink (Zn) er etter jern det mest utbredte overgangsmetallionet i levende organismer, men gjennomgår ikke redoksreaksjoner grunnet oppfylt d-skall. Sink er kofaktor i mer enn 300 enzymer, og sink-bindende motiver finnes i et stort antall proteiner, deriblant enzymer som inngår i signaliseringsveier i cellene, i tillegg til transkripsjonsfaktorer. Det er et biologisk essensielt sporelement og er nødvendig for blant annet cellevekst, utvikling, differensiering, vekst av bindevev og reparasjon, DNA-syntese, RNA-transkripsjon, funksjon av immunsystemet, produksjon av prostaglandiner, benmineralisering, koagulasjon, kognitiv funksjon og deltar i reguleringen av glukagonproduksjonen i pankreas, føtal vekst og sædproduksjon. Sink er også antatt å spille en viktig rolle i patogenesen i en rekke sykdommer, blant annet Alzheimers sykdom, kreft, aldring, diabetes, depresjon og Wilsons sykdom. Sinks mange roller i human fysiologi og patologi er gjennomgått av flere (Tapiero og Tew, 2003, Vasto et al., 2007, Wijesekara et al., 2009, Chasapis et al., 2012).

Det har lenge vært observert lavere sinkkonsentrasjoner i blod blant personer med type 2-diabetes (Kinlaw et al., 1983), og i løpet av de siste årene har flere studier vist tilsvarende resultater (Ekin et al., 2003, Abou-Seif og Youssef, 2004, Kazi et al., 2008, Viktorínová et al., 2009, Basaki et al., 2012). Det er også sett en økende forekomst av sinkmangel i utviklingsland (Black, 2003) hvor prevalensen av type 2-diabetes er raskt økende (Shaw et al., 2010). Det kan derimot tenkes at sinkmangelen hos personer med diabetes, snarere er en konsekvens av sykdommen enn en årsak. Hypersinkuri eller økt utskillelse av sink via urin er ofte sett hos personer med diabetes, og er en effekt av sykdommen som har vært kjent i flere tiår (Pidduck et al., 1970a).

De lavere sinkkonsentrasjonene av sink som er observert blant personer med diabetes, har ført til at en rekke studier der sinktilskudd foreslått som mulig behandling. Både molekylære og epidemiologiske studier har antydnet at sink har en viktig rolle for insulin syntesen og de påfølgende virkningene av insulin på metabolismen: En rekke epidemiologiske studier har vist at sink kan ha nyttige effekter for diabetespasienter (Singh et al., 1998, Anderson et al., 2001, Faure, 2003, Sakurai og Adachi, 2005, Jansen et al., 2009). Også dyrestudier har indikert positive effekter av sinktilskudd for diabetes (Liu et al., 2012). Det finnes imidlertid andre epidemiologiske studier som indikerer ingen effekt av sink på glukosehomeostasen (Zargar et al., 1998, Roussel et al., 2003, Arnaud et al., 2012). En Cochrane-litteraturgjennomgang fra 2007 som sammenfattet resultater fra 192 studier, fant bare én studie som møtte oppsatte inklusjonskrav, og denne studien kunne ikke vise noen statistisk signifikans som favoriserer deltakere som tar sinktilskudd sammenliknet med placebo, for å forebygge type 2-diabetes. Denne ene studien som var av tilfredsstillende kvalitet, bestod imidlertid bare av 56 kvinner med normal glukoseregulering og høy BMI ($36,2 \pm 2,3 \text{ kg/m}^2$, med oppfølging etter bare fire uker (Beletate et al., 2007). En nyere systematisk litteraturgjennomgang og metaanalyse konkluderte med at sinktilskudd har nyttige effekter på glykemisk kontroll og lipidverdier (Jayawardena et al., 2012).



Figur 7: Sinkioner binder insulin i en heksamerisk struktur. Gjengitt med tillatelse (Ciszak og Smith, 1994).

På et molekylært nivå er sink antatt å ha en rekke effekter som kan være av betydning for glukosemetabolismen. Blant annet er sink involvert i syntese, lagring, sekresjon og signaliseringen av insulin (Zalewski et al., 1994, Taylor, 2005, Wijesekara et al., 2009), og i reguleringen av utskillelsen av glukagon (Ishihara et al., 2003, Zhou et al., 2007). Sinkioner binder insulin i en heksamerisk krystallinsk struktur, se Figur 7. Dette gjør at sinkkonsentrasjonen i pankreas er blant de høyeste i kroppen, og pankreas er et av få vev som viser reduserte sinkkonsentrasjoner ved sinkmangel (Taylor, 2005, Egefjord et al., 2010). Sinktransporterne ZnT8, som bare finnes i de Langerhanske øyene, er også blitt foreslått å ha en mulig rolle i kontroll av insulinsekresjon og risiko for utvikling av type 2-diabetes (Chimienti et al., 2006, Rutter, 2010, Wijesekara et al., 2010). Det antas også at et adekvat nivå av sink, kan være nødvendig som beskyttelse mot oksidativt stress (Taylor, 2005). Det er også foreslått at sink kan være en viktig regulator av K_{ATP} -kanaler som er involvert i den glukosestimulerte insulinsekresjonen (Taylor, 2005), men denne effekten er omdiskutert (Wijesekara et al., 2009). Sink ser også ut til å ha direkte insulinliknende effekter, som kan skyldes inhibering av GSK3 som virker glykogenregulerende. Det er også foreslått flere andre

mekanismer der sink kan ha indirekte effekter for glukosemetabolismen, blant annet ved stimuleringen av postreseptorproteinene Akt og PI-kinase, reduksjon av IL-1 β og NF κ B, eller ved induksjon av metallothioneinsyntesen (Wiernsperger og Rapin, 2010).

3.3.18 Vanadium

Vanadium (V) finnes i lave konsentrasjoner i miljøet, har en kompleks kjemi og finnes i en rekke oksidasjonstilstander. I biologiske systemer finnes vanadium hovedsakelig i oksidasjonstilstandene +IV og +V og i blodet er ca. 90 % er bundet til proteiner som transferrin og albumin. Vanadium har vist seg å ha en rekke effekter på glukosemetabolismen; stimulere opptaket av glukose ved å øke uttrykket av GLUT4 i skjelettmuskelceller (Mohammad et al., 2002), virke beskyttende på β -cellene (Cam et al., 1999), samt øke omdanningen av glukose til glykogen og inhibere glukoneogenesen i leveren (Barceloux, 1999e, Zorzano et al., 2009, Wiernsperger og Rapin, 2010). Enkelte beskriver at vanadium har insulinliknende effekter (Goldwasser et al., 2000, Sakurai et al., 2003). Andre, som for eksempel Cam og medarbeidere (2000) argumenterer imidlertid for at vanadium hovedsakelig virker gjennom å øke effekten av insulin.

De første rapportene om at vanadium kunne benyttes i behandlingen av diabetes kom for over 100 år siden, som gjengitt av Thompson og Orvig (2006). Ulike forbindelser av vanadium har siden da blitt undersøkt (Srivastava, 2000, Wang et al., 2001, Kato et al., 2004, Niu et al., 2007, Thompson et al., 2009, Zorzano et al., 2009, Baquer et al., 2011) og flere har gitt en oversikt over ulike vanadium forbindelsers betydning ved diabetes (Thompson, 1999, Sakurai, 2002, Rehder, 2003, Thompson og Orvig, 2006). En systematisk litteraturgjennomgang har undersøkt tilgjengelig data for effektiviteten til vanadiumforbindelser. Smith og medarbeidere (2008) identifiserte 151 studier, men fant bare fem studier som møtte oppsatte inklusjonskriterier. I disse fem studiene ble det funnet signifikante effekter ved behandling med vanadiumforbindelser, men Smith og medarbeidere advarer at studiekvaliteten av disse studiene ikke er tilfredsstillende. Det er til dags dato ikke publisert resultater fra noen randomiserte kontrollerte forsøk av vanadiumforbindelser ved diabetes.

Det er knyttet noe bekymring til toksiske effekter ved bruk av vanadiumforbindelser til behandling av diabetes (Domingo, 2002). Bekymringen er først og fremst knyttet til langtidseffekter av vanadium, som akkumulering i vevene (Domingo et al., 1995) og noe lav spesifisitet av forbindelsene, som kan medføre uønskede effekter og bivirkninger (Domingo, 2000).

3.3.19 Wolfram

Wolfram (W) har en kompleks kjemi, og kan finnes i en rekke oksidasjonstilstander, fra -2 til +6, med en rekke koordinasjonstill, og i kompleks med en rekke ligander (Koutsospyros et al., 2006). Wolfram forekommer ofte i valenstilstanden +6 (WO_3 , WO_4^{2-}), der WO_4^{2-} er den mest utbredte formen i biologiske systemer (Domingo, 2002).

Wolframforbindelser har de siste tiårene tiltrukket seg oppmerksomhet som mulige antidiabetika, delvis fordi wolframat er et oksyanion som har likheter til vanadat som lenge har vært kjent for å ha antidiabetiske effekter, se forrige delkapittel, 3.3.18 Vanadium. Wolfram kan i likhet med insulin utøve mange effekter, blant annet gjennom å normalisere glukosekonsentrasjonen hos STZ-diabetiske rotter (Barberà et al., 2001, Muñoz et al., 2001)

og øke insulins virkning i adipocytter (Li et al., 1995). Hos STZ-diabetiske rotter førte inntak av wolframat til en normalisering av nivåene av GLUT4, men ingen endringer av GLUT-nivåene. Dette indikerer at opptak av glukose fra muskelcellene er en mulig virkningsmekanisme for wolframat (Girón et al., 2003). Det er i tillegg foreslått at wolframat kan ha beskyttende effekter på β -cellene i pankreas (Heidari et al., 2008, Yaghmaei et al., 2008).

Også andre wolframforbindelser enn wolframat ser ut til å ha antidiabetiske effekter. Topic og medarbeidere (2010) undersøkte wolframforbindelsene wolframfosforsyre og et kompleks av wolframfosforsyre og alanin, i tillegg til wolframat. De konkluderte med at lave konsentrasjoner av disse tre forbindelsene er gode kandidater som antidiabetika.

Wolfram er generelt antatt å ha lav toksisitet selv ved langvarig bruk (Barberà et al., 2001). Dette gjør wolframforbindelser attraktive som potensielle antidiabetika, men en omfattende redegjørelse for wolframs toksisitet er nødvendig for å avklare hvorvidt wolframforbindelser er egnet som legemiddel (Domingo, 2002).

4 Analyse av sporelementer

Konsentrasjonen av mange sporelementer er lav i biologiske prøver, og dette stiller strenge krav til valg av analysemetode. Dette kapitlet er ment som en kort bakgrunn i valg av prøvemateriale og analysemetode, med spesielt fokus på ICP-MS som ble benyttet som analysemetode i denne masteroppgaven.

4.1 Valg av prøvemateriale

Vevsprøver regnes generelt for å være de mest riktige og representative prøvene som kan benyttes for å vurdere kroppens nivå av sporelementer. Slike prøver er imidlertid lite aktuelt å benytte i humanmedisinske og epidemiologiske studier, blant annet fordi referanseverdier sjeldent er tilgjengelig og prøvetaking av vev ikke er etisk forsvarlig. Det er derfor vanligere å undersøke sporelementnivå i for eksempel serum/plasma, fullblods- eller urinprøver fordi prøvetakingen er enkel og blodet antas å være i likevekt med vevene som dermed gir en refleksjon av sporelementstatus i kroppen. Det er også gjennomført analyse av sporelementer i hår i flere studier (Skalnaya og Demidov, 2007, Stupar et al., 2007, Suliburska, 2011, Suliburska et al., 2011), men enkelte sporelementer er mindre egnet å måle i hårprøver blant annet grunnet kontaminasjon fra omgivelsene (Hsiung et al., 1997). Hår er spesielt egnet for longitudinale studier av nivå av enkelte sporelementer, ettersom ulike segmenter av et hårstrå kan reflektere sporelementnivå gjennom hårets vekstperiode (Gellein et al., 2008). Ikke-biologiske prøver kan også benyttes for å gi en indikasjon på sporelementnivå i befolkningen. For eksempel er vannprøver blitt benyttet til økologiske studier av spormetaller og diabetes i Polen (Bunio et al., 2010).

4.2 Metoder for sporelementbestemmelse

Konsentrasjonene av mange sporelementer i biologiske væsker er svært lave, noe som stiller strenge krav til valg av analysemetode. Generelt må metoden som velges være tilstrekkelig følsom, spesifikk, i tillegg til å vise tilfredsstillende presisjon og riktighet. Dersom mange sporelementer skal bestemmes, bør metoden være rask å utføre. Analytiske metoder for bestemmelse av sporelementer omfatter i hovedsak spektrofotometri, atomabsorpsjon, ICP-OES, ICP-MS, nøytronaktivering, XRF, og ulike varianter av voltammetriske teknikker med tilstrekkelig følsomhet (for eksempel ved bruk av pulsteknikker og stripping voltammetri) (Burtis et al., 2012).

Spektrofotometriske metoder egner seg generelt dårlig for sporelementanalyse, ettersom metodene ofte benytter kompleksdannende substanser for dannelsen av komplekser som absorberer i den målbare delen av spekteret. Disse substansene er sjelden spesifikke nok for et gitt metall, og i tillegg er metodene utsatt for interferens som ofte finnes i biologiske prøver, for eksempel fra hemolyse, ikterus og lipider. Nøytronaktiveringsmetoder krever en radioaktiv strålekilde, og metoden er derfor lite praktisk anvendelig (Burtis et al., 2012). Voltammetriske teknikker er ofte tidkrevende, og kan ofte ikke måle så mange grunnstoffer samtidig. Teknikkene er imidlertid nyttige for bestemmelse av enkeltgrunnstoffer, og

innføring av stripping metodikk, samt pulsteknikker har ført til at ultralave konsentrasjoner kan bestemmes (Wang, 2006). XRF kan hovedsakelig benyttes bare til tynne vevsbiter, og ikke til vandige prøvedier (Burtis et al., 2012).

Før ICP-MS (Induktivt koplet plasma massespektrometri) ble utviklet, ble elementanalyse utført ved flamme- eller grafittovnatomabsorpsjonspektrometri (AAS) eller ICP med optisk emisjonsspektroskopi (OES). AAS, særlig grafittovn AAS har lave deteksjonsgrenser, men metoden kan bare benyttes for bestemmelse av et grunnstoff av gangen og er derfor lite anvendelig for multigrunnstoff-analyse. ICP-OES tillater multigrunnstoff-analyse, men har ofte ikke tilstrekkelige lave deteksjonsgrenser for analyse av biologiske prøver (Beauchemin, 2010).

4.2.1 Induktivt koplet plasma massespektrometri (ICP-MS)

ICP-MS er regnet som den best egnede metoden for multigrunnstoffanalyse i biologiske materialer på grunn av rekke egenskaper: lave deteksjonsgrenser, man kan analysere mange grunnstoffer på kort tid, man kan gjennomføre isotopratiomålinger, metoden har et bredt lineært dynamisk område og systemet kan kobles med kromatografiske enheter (Marchante-Gayón, 2004, Beauchemin, 2010, Careri og Mangia, 2011). Dersom ICP-MS kombineres med kromatografiske enheter, kan dette benyttes for informasjon om speciering (Gellein et al., 2007, Burtis et al., 2012). ICP-MS er blitt benyttet i en rekke studier for sporelementanalyser i biologiske prøver (Nixon og Moyer, 1996, Ekmekcioglu et al., 2001, Forrer et al., 2001, Marchante-Gayón, 2004, Heitland og Köster, 2006, Kruger et al., 2012).

En ICP-MS benytter en ICP som en ionekilde. Prøven introduseres vanligvis som en løsning, gjennom et prøveintroduksjonssystem som består av en førstøver, som omdanner løsningen om til en aerosol, og et spraykammer som fjerner store dråper (Thomas, 2001b, Thomas, 2001a, Beauchemin, 2010). Fra spraykammeret blir aerosolen injisert inn i plasmaet, hvor prøven omdannes fra en aerosol, til faste partikler og deretter til en gass. En spole omgir toppen av plasmafakkelen og er koblet til en radiofrekvens (RF)-generator som forårsaker et sterkt elektromagnetisk felt på toppen av fakkelen. Mens argongass strømmer gjennom fakkelen, antennes gassen, og fører til at noen av elektronene rives ut fra argonatomen. Elektronene fanges opp og akselereres i det magnetiske feltet og kolliderer med andre argonatomer. Dette resulterer i en kjedereaksjon som bryter ned gassen til argonatomer, argonioner, og elektroner og danner det som er kjent som «induktivt koplet plasma» (Thomas, 2001c). Ionene som genereres i plasmaet, passerer gjennom prøve-conen og skimmer-conen (Thomas, 2001d), og føres deretter gjennom et ionefokuserende system før ionene kan detektere i massespektrometeret. Det ionefokuserende systemet er plassert mellom skimmer-conen og massespektrometeret, har som oppgave å transportere analyttioner fra conene til massespektrometeret, samtidig som andre komponenter (for eksempel matrisekomponenter og andre specier som ikke tilhører analytten) ekskluderes (Thomas, 2001e). Ionene separeres etter deres masse til ladnings ratio (m/z) i massespektrometeret og måles av en detektor.

Biologiske prøver kan være problematiske å analysere ved hjelp av ICP-MS, ettersom de inneholder store mengder organiske komponenter og uorganiske salter, som kan føre til interferenser (Hsiung et al., 1997). Dette gjør det nødvendig med fortykning eller nedbrytning av prøvematerialet før analyse (Marchante-Gayón, 2004). Interferenser kan stamme fra kombinasjonen av argon fra plasmaet, hydrogen og oksygen fra vann (fra prøveløsningen), karbon (fra oppløst CO₂ og organiske komponenter i prøvematrixene) og andre komponenter fra prøvematrixen, deriblant reagenser som benyttes for tillagning av

prøven. Disse ionene kan interferere dersom de overlapper med analyttens isotoptopper (Beauchemin, 2010). Generelt er det flere metoder for å unngå interferenser, a) matematisk korrigering, b) løsemiddel eller matrise-eliminering (deproteinisering, elektrotermisk fordampning, laserablasjon), c) endringer i plasmaforhold, d) bruk av kollisjon og reaksjonsceller og e) bruk av dobbeltfokuserende instrumenter (Becker og Dietze, 1998, Marchante-Gayón, 2004, Łobiński et al., 2006).

I denne masteroppgaven ble det benyttet et dobbeltfokuserende ICP-MS, også kalt høyoppløselig ICP-MS (HR-ICP-MS). Et HR-ICP-MS benytter både et elektrostatisk felt og et magnetisk felt for å separere ioner (Beauchemin, 2010). Det magnetiske feltet er dispergerende med hensyn til ionenes energi og masse, mens den elektrostatiske analysatoren (ESA) er bare dispergerende med hensyn til ionenes energi. Ved å skanne det magnetiske feltet under ulike inngangs- og utgangsspalteåpninger oppnås varierende oppløsning. Lav oppløsning oppnås når vide spalteåpninger benyttes, mens høyere oppløsning oppnås ved smalere spalter (Thomas, 2001f). Den viktigste fordelene med disse instrumentene sammenliknet med kvadropol-instrumenter har vært at HR-ICP-MS gir bedre oppløsning, (Marchante-Gayón, 2004).

5 Kvalitetssikring av sporelementanalyser

Sporelementanalyser er utsatt for blant annet matriseeffekter og spesielt kontaminering av prøvene. Det har derfor vært nødvendig å iverksette en rekke kvalitetssystemer for å gjøre analysene så gode som mulig. Kvalitetssikring omfatter derfor kontroll av prosessene fra prøvetakning til endelig svar av analysen foreligger, og omfatter arbeidsaktivitetene i preanalytisk, analytisk og postanalytisk fase.

5.1 Preanalytisk fase

Det er mange faktorer som kan påvirke analyseresultatene til sporelementanalyser fra før prøven tas, til den er klar for analysering. Den preanalytiske fasen omfatter arbeidet som blir utført fra prøven blir rekvirert til prøven er klar for analysering, og det er hevdet at opptil 80% av feilene tilhører denne fasen (Husøy, 2005). Riktig prøvetakning og korrekt prøvebehandling er avgjørende for å sikre korrekte analyseresultat, og omfatter identifikasjon av pasient, korrekt merking av prøveglass, bruk av korrekt prøvetakingsutstyr, riktig glassrekkefølge, korrekt oppfylling av glassene, vending, og korrekt etterbehandling av prøvene som henstand, sentrifugering og lagring. Prøver som ikke tas ved analyselaboratoriet må sendes, og forhold ved forsendingen av prøvene er mulige faktorer som kan innvirke på resultatene som oppnås ved analyse (Tietz et al., 2008).

Det er utarbeidet flere grundige retningslinjer for prøvetakning og minimalisering av preanalytiske feil for sporelementanalyser, og for detaljerte beskrivelser henvises det til følgende referanser (Cornelis et al., 1996, Lockitch et al., 1997). Ved prøvetaking til sporelementanalyse, er det viktig å benytte prøverør som er beregnet for sporelementanalyser. Prøverørene er imidlertid ikke helt fri fra sporelementer, ettersom materialet som benyttes i produksjon kan inneholde forurensninger og det kan være forurensninger til stede under produksjonen. Kanylene som benyttes ved prøvetakning er ofte av rustfritt stål, og er generelt ikke egnet for prøvetakning til sporelementanalyse. Enkelte grunnstoffer er spesielt utsatt for kontaminasjon fra kanylene, primært Cr, Co, Ni og Mn. Dersom man ønsker å analysere for disse sporelementene, kan det være aktuelt å vurdere om prøven kan tas via en veneport ved hjelp av en kanyle av polypropen (Cornelis et al., 1996). Dersom man allikevel ønsker å benytte venøse prøver, anbefales det at prøverøret for sporelementanalyse tas til slutt (etter at minst tre prøverør er tatt), for å sikre tilstrekkelig utvasking av nålen som minimaliserer kontaminasjon fra prøvetakingen (Burtis et al., 2012).

Fullblod og plasma må tilsettes antikoagulanter for å forhindre koagulasjon av prøvematerialet. Dette er ikke helt uproblematisk ettersom de fleste antikoagulantene er polyanionisk (for eksempel heparin) eller en metallionchelator (for eksempel EDTA og citrat) (Minoia et al., 1992, Cornelis et al., 1996, Lockitch et al., 1997). EDTA regnes som den foretrukne antikoagulanten dersom prøvene ikke skal analyseres innen 36 timer, men blir lett kontaminert med metallioner under fabrikasjon av prøverørene. Heparin er mindre utsatt for kontaminering, men er generelt vurdert til å være mindre egnet som antikoagulant ved lengre tidsperioder (24-36 timer). Hver lot av prøverør bør ideelt sjekkes for spesifikke kontaminasjonsproblemer før prøvene analyseres (Lockitch et al., 1997). Dersom serum benyttes, er det viktig å sikre standardisering av henstand og separasjonsprosedyrene, samt er

det viktig å unngå hemolyse, ettersom noen sporelementer har høyere konsentrasjoner i erythrocytter enn i plasma (Cornelis et al., 1996, Ekmekcioglu et al., 2001)

Det er i tillegg viktig å være oppmerksom på at biologiske faktorer kan gi opphav til variasjon i prøveresultatene. Langvarig sengeleie, trening, fysisk aktivitet, døgnrytme og menstruasjonssyklus, er noen faktorer som generelt kan medføre biologisk variasjon (Minoia et al., 1994, Kristiansen et al., 1997, Tietz et al., 2008). Inntak av legemidler kan også ha en effekt på analyttene som skal bestemmes. Det er for eksempel vist at inntak av metformin som blant annet benyttes i behandling av diabetes mellitus, kan ha en effekt på sporelementkonsentrasjon (Doşa et al., 2011). Forskjell mellom kjønn er også observert for sporelementer (Arnaud et al., 2012, Olsen et al., 2012). Tilstedeværelse av andre sykdommer kan også ha betydning. For eksempel er det vist at pasienter med kronisk nyresykdom har en endring i fordelingen av sink, uavhengig av tilstedeværelse av diabetes (Batista et al., 2006). En systemisk inflammasjon vil også kunne påvirke konsentrasjonen av sporelementer. Ved inflammasjon vil permeabiliteten av kapillærer øke, og dette medfører at transportproteiner og metallioner bundet til dem kan gå fra systemisk sirkulasjon til det interstitielle rom. I tillegg vil inflammasjon kunne medføre økt hepatisk syntese av akutt-fase reaktanter, der flere av disse virker som transportproteiner for metallioner (Burtis et al., 2012).

5.2 Analytisk fase

I den analytiske fasen er det viktig med god kontroll av potensielle kilder til kontaminering, spesielt under forbehandlingen av prøvene før analyse. Videre må den analytiske kvaliteten av analysen sikres, gjennom kalibreringer og bruk av kontroller og blankprøver.

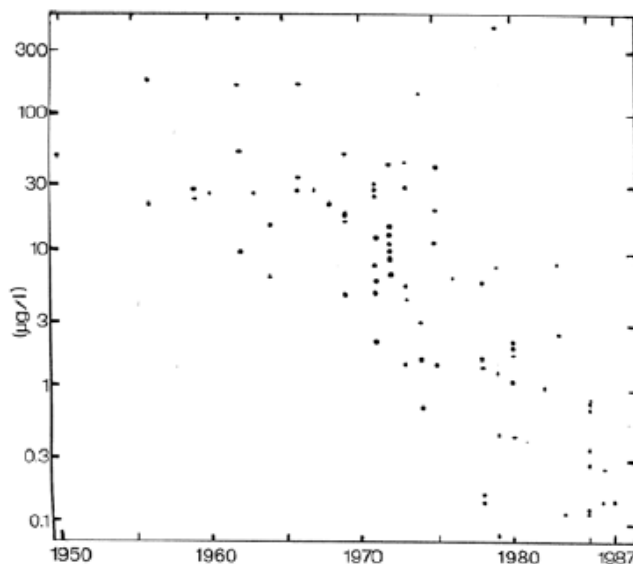
5.2.1 Kontaminering og bruk av blankprøver

Prøvene kan kontamineres allerede ved prøvetaking, og oppmerksomhet bør rettes mot denne fasen. I tillegg vil oppslutning av prøver som forbehandling før analyse, representere en betydelig fare for kontaminering. Laboratoriet består av bygningsmaterialer som inneholder sporelementer, for eksempel kan støv fra betong inneholde Cr og Ni, mens rør av aluminium kan frigjøre Al og Zn (Gellein, 2008). Dersom prøvene eksponeres for slikt støv kan dette føre til langt høyere konsentrasjoner av sporelementer enn det som er forventet.

Kontaminering har endret vårt syn på konsentrasjonene av mange sporelementer i biologiske prøver. Det er blitt observert at konsentrasjonen av for eksempel Cr har falt dramatisk de siste 60 årene, og den mest sannsynlige årsaken for denne reduksjonen er erkjennelsen av kontaminering som et analyseproblem (Flaten, 1988), se Figur 8. For å minimalisere kontamineringsfaren er det nødvendig å sikre minimal eksogen kontaminasjon ved å benytte rene syrer og bruk av rent-rom. Ultrarent vann må også benyttes og prøvebeholdere bør vaskes med syre før bruk.

Blankprøver bør alltid inkluderes ved sporelementanalyser, og skal ideelt gjennomgå de samme forhandlingene som prøvene gjennomgår. Blankprøven kan for mange sporelementer være den begrensende faktoren i bestemmelse av ultra-lave konsentrasjoner. Andre blankprøver kan benyttes for å sjekke for eksempel metallinnhold i den ultrarene syren. Syreblanker bør tillages for hver ny flaske/lot for å sikre tilstrekkelig renhet av syren. Differansen mellom metallinnhold i syreblank og de ordinære blankprøvene, gir da en

indikasjon på metaller som stammer fra forbehandlingen av prøvene. Blankprøvens verdi benyttes for å bestemme deteksjonsgrensen for analysen, og settes ofte lik 3x standardavviket av blanksignalet (Beauchemin, 2010), mens kvantifiseringsgrensen ofte settes lik 10x standardavviket (Thoresen, 2008).



Figur 8: Konsentrasjon av krom i humant fullblod har tilsynelatende falt med flere tierpotenser mellom 1950 og 1987. Gjengitt med tillatelse (Flaten, 1988).

5.2.2 Forbehandling av prøver til ICP-MS

Det er nødvendig med forbehandling av blodprøver før de kan analyseres ved hjelp av ICP-MS. Prøvene må fortynnes for å unngå matriseeffekter og for å oppnå en homogen løsning, må det organiske materialet i prøvene brytes ned. Dette gjøres ved at syrer tilsettes og at prøvene varmes opp (Bolann et al., 2007). Salpetersyre, HNO_3 , benyttes ofte for oppløsning av biologiske prøver, ettersom dette introduserer lavere grad av interferens enn en del andre syrer (Ashoka et al., 2009). Oppvarmingen kan skje på ulike måter. Tidligere ble oppvarming utført på varmeplater, men var lite egnet grunnet lang oppløsningsstid, potensielt tap av flyktige grunnstoff, potensiell kontaminering fra reagenser og lang kontaktid med materialene i beholderne (Kingston og Walter, 1998). Et alternativ til dette er oppvarming ved bruk av mikrobølgeovn. Denne metoden er foretrukket for humane prøver ettersom metoden tar kortere tid og er mer reproducerbar enn oppvarming på varmeplater (Št'astná et al., 1999). Nedbrytningen skjer da under høyt trykk som sikrer hurtig nedbrytning uten tap av sporelementer (Kingston og Walter, 1998). Det bemerkes imidlertid at enkelte laboratorier utfører analyser av blodprøver uten annen forbehandling enn fortynning (Kalfoss, 2008). Det er publisert en rekke ulike forbehandlingsprosedyrer for blodprøver for ICP-MS analyser, som gjengitt blant annet av de Boer og medarbeidere (2004).

5.2.3 Kalibrering

Riktig kalibrering og bruk av kontrollmaterialer er avgjørende for å kvalitetssikre analyseresultater. Generelt er det ønskelig at en analyse skal vise både god presisjon og god

riktighet. Riktighet gir et mål på resultatenes nærhet til sann verdi, mens presisjon kan videre deles inn i to komponenter; repeterbarhet (innen-serie presisjon) og reproduserbarhet (mellom-serie presisjon). Det viktigste verktøyet for å undersøke analysens riktighet bestemmes er å benytte et sertifisert referansemateriale. Dette er en kontrollprøve som har en kjent, oppgitt verdi. Mens resultater som viser liten riktighet er en indikasjon på systematiske feil, er lav presisjon et tegn på spredning i resultatene og et tegn på tilfeldige feil (Thoresen, 2008).

Kalibrering av analyser er viktig for å justere målesystemet for å kunne gi korrekte måleresultater. Ekstern kalibrering tar utgangspunkt i kjente verdier av standardprøvene og benyttes til å fremstille en standardkurve, som senere brukes til bestemmelse av konsentrasjon av sporelementer i pasientprøver. Generelt finnes det flere ulike måter å kalibrere en metode på, og valg av type kalibrering som gjennomføres avhenger av type analyse som gjennomføres og hvordan kvalitetskontrollene vurderes. Kalibreringsløsninger bør ha samme matrise og verdier i tilsvarende måleområde som prøvene som ønskes analysert (Tietz et al., 2008). Kalibreringsløsningene, standardene, bør tillages av enten nitrat- eller oksidsalter, alternativt kan kommersielle kalibreringsløsninger benyttes. Dersom prøver med komplekse matriser skal analyseres, kan det være nødvendig med matrisematching. Dette innebærer å tillage standardløsninger som har tilnærmet samme sammensetning og konsentrasjon av grunnstoffene som er tilstede i prøvene (Taylor, 2001).

Fullblodsprøver er en komplisert matrise, og inneholder mange forbindelser som potensielt kan interferere. En måte å korrigere for matriseeffekter er å inkludere interne kalibreringsløsninger. Ved intern kalibrering tilsettes en kjent mengde kalibreringsløsning til alle prøver, og metoden benyttes for å korrigere for matrikseffekter i prøven og for å kompensere for variasjoner i forbehandlingsprosessen. Tilsetninger av interne kalibreringsløsninger til prøver representerer en potensiell kontamineringsfare (Taylor, 2001). Det finnes derfor systemer for automatisk tilsetning av interne kalibreringsløsninger på ICP-MS instrumentene, som for eksempel prepFAST® som ble benyttet i denne studien. En slik tilsetning vil imidlertid bare kunne benyttes for korrigerende for matriseeffekter, men gir ikke en indikasjon på variasjoner under forbehandling av prøvene.

5.2.4 Kvalitetskontroller

Kontrollprøver er stabile løsninger som optimalt skal ha samme biologisk sammensetning som de andre prøvene i analysen. Kontrollmaterialene skal holde seg homogene, være stabile og kunne sammenliknes med prøvematerialet som benyttes i analysen. Det skilles typisk mellom to typer kvalitetskontroller; interne og eksterne. Interne kvalitetskontroller benyttes for å sjekke presisjonen av analysen over tid, mens de eksterne kvalitetskontrollene er viktige for å sjekke riktig nivå av analysene (Tietz et al., 2008, Schoeff et al., 2010).

Den interne kontrollprøven benyttes for å verifisere standardkurven, og benyttes som regel i tre nivåer; lav, normal og høye verdier. Optimal kvalitetskontroll skal ideelt detektere både systematiske og tilfeldige feil. For at kontrollprøven skal kunne godkjennes må kontrollprøvens konsentrasjon befinnes seg innenfor sertifisert konsentrasjonsområde. Det finnes en rekke kontrollregler for vurdering av resultatene av interne kvalitetskontroller, for eksempel benyttes ofte kontrollregelen ± 2 standardavvik fra fasitverdi. Ved å benytte denne kontrollregelen oppstår det en falsk alarm for hver 20. kontrollprøve. Dersom mange analyser skal kontrolleres og hver analyse har flere kontroller, innebærer dette at det relativt ofte oppstår falske alarmer. Ulike laboratorier kan benytte ulike regler for når kontrollprøver skal godkjennes. Westgaard-regler benyttes av noen laboratorier for å skille mellom falske og

faktiske alarmer. Kontrollresultatene som oppnås ved analysering bør presenteres slik at man får en oversikt over hvordan kontrollene varierer over tid, for eksempel kan resultatene presenteres i et Shewhart-diagram, der kontrollresultatene plottes mot dagens dato på x-aksen, med innlagt grenser for 2SD og 3SD (Steensland, 1992, Thoresen, 2008).

Ekstern kvalitetskontroll benyttes for å undersøke nivå av analysen. Ved å delta i nasjonale eller internasjonale kvalitetskontrollprogrammer kan man vurdere laboratoriets kvalitet i forhold til andre laboratorier. Typisk vil også verdier for laboratorium som benytter samme metode være oppgitt. På denne måten kan laboratoriet følge analysekvaliteten av enkeltanalyser over tid, og har også mulighet til å oppdage systematiske avvik i analyseprosedyrene (Taylor et al., 2002).

Pasientkontroller benyttes ofte i tillegg til ordinære kontroll-løsninger. Pasientkontroller kan være en enkeltprøve eller en sammenslått blanding av flere pasientprøver, og benyttes ofte i sykehuslaboratorier. Pasientkontrollene har fordelen at matrisen er den samme som prøvene, og konsentrasjonen av analytter ligger i måleområdet. Prøvene er imidlertid ikke like stabile som ordinære kontroll-løsninger og den «sanne verdien» for analytten er ikke kjent.

Et annet alternativ til kontrollprøver er å benytte gjennomsnittlig pasientverdi som kvalitetskontroll. Målet er å oppdage variasjoner som man normalt ikke kan detektere med interne kvalitetskontroller. Ved å benytte pasientprøver innenfor referanseområdene, bestemmes en gjennomsnittsverdi av pasientmassens analyseverdier. Denne gjennomsnittsverdien er for mange analyser konstant gjennom hele året, og ved mange sykehuslaboratorier benyttes derfor gjennomsnittlige pasientverdier i tillegg til andre kontrollprøver. Dersom man ønsker å benytte gjennomsnittsverdi av pasientdata som en del av kvalitetskontroll er det imidlertid to forhold som bør være gyldige: Pasientmassen som benyttes for tillagning av gjennomsnittlig pasientverdi bør være mest mulig uniform fra periode til periode og antallet pasientresultater bør være høyt (Steensland, 1992).

5.3 Postanalytisk fase

Postanalytisk variasjon er knyttet til hvordan analyseresultatene valideres, hvordan svarene formidles til rekvirent og til slutt hvordan resultatene tolkes. Begrepet benyttes derfor hovedsakelig i klinisk sammenheng der prøveresultatene skal benyttes i diagnostisering og videre oppfølging av pasientene (Husøy, 2005). Det kan blant annet, kanskje spesielt i kliniske sammenhenger, være nødvendig å etablere alarmgrenser for kritisk høye og lave verdier, og rutiner for kontakt med klinikere/kunder. Dette kan også tenkes å være nødvendig for laboratorier som blant annet analyserer prøver for miljøovervåking, for eksempel kan deteksjon av potensielle uhellsutslipp kreve umiddelbar aksjon.

Enkelte analysemetoder krever omfattende bearbeiding av rådata. Dette er blant annet tilfelle for ICP-MS analyser, der rådataene må korrigeres for blankverdier, drift av baselinje og interferenser. Videre er det nødvendig å sjekke om følsomheten har vært tilfredsstillende under hele analyseringen. Stabiliteten kan sjekkes ved hjelp av argonsignalet eller signalet fra intern standard, og plutselige fall i følsomhet bør tas hensyn til. Bearbeidingen av rådata kan i noen tilfeller være svært omfattende, og enkelte laboratorier har derfor rutiner for at de endelige resultatene skal sjekkes av medarbeider før resultatene frigis.

6 Materiale og metode

6.1 Helseundersøkelsen i Nord-Trøndelag

I denne studien ble data og blodprøver hentet fra Helseundersøkelsen i Nord-Trøndelags (HUNT) tredje gjennomføring (HUNT3). HUNT-studiene er et samarbeidsprosjekt mellom HUNT forskningscenter (Det medisinske fakultet, Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet NTNU), Nord-Trøndelag fylkeskommune, Helse Midt-Norge og Nasjonalt folkehelseinstitutt.

HUNT er i dag en av verdens største befolkningsbaserte helseundersøkelser. Nord-Trøndelag hadde per 1. januar 2012 133 390 innbyggere fordelt på fylkets 23 kommuner: Syv av disse har kystlinje mot Norskehavet (Leka, Vikna, Nærøy, Fosnes, Namsos, Namdalseid og Flatanger), åtte ligger ved Trondheimsfjorden (Verran, Steinkjer, Inderøy, Verdal, Levanger, Leksvik, Frosta og Stjørdal). De andre kommunene regnes som innlandskommuner uten vesentlig kystlinje (Røyrvik, Namsskogan, Høylandet, Grong, Overhalla, Snåsa, Lierne og Meråker). Seks av kommunene har byer med bystatus: Nærøy (Kolvereid), Namsos, Steinkjer, Verdal, Levanger og Stjørdal, se Figur 9 (Nord-Trøndelag fylkeskommune, 2012a). Populasjonen er relativt homogen med mindre enn 3 % ikke-kaukasier og det er lite inn- og utflytting (bortsett fra for unge voksne) (HUNT, 2009, Krokstad et al., 2012). Området regnes for å være relativt godt representativt for Norge med hensyn til geografiske, demografiske og yrkesmessige strukturer. Sosioøkonomiske forskjeller i mortalitet regnes også for å være på samme nivå som i resten av landet (Krokstad og Westin, 2002).



Figur 9: Befolkningen i Nord-Trøndelag er utgangspunkt for Helseundersøkelsen i Nord-Trøndelag (HUNT) (Nord-Trøndelag fylkeskommune, 2012b).

Til sammen har tre HUNT-studier blitt gjennomført, og omfatter samlet informasjon fra ca. 126 000 ulike personer (HUNT, 2009). Den første HUNT-studien ble gjennomført i 1984-1986 der alle innbyggere eldre enn 20 år ble invitert til studien. Undersøkelsen hadde stor oppslutning der hele 75 000 (88 %) av de inviterte deltok i studien. HUNT 2 (1995-97) var mer omfattende enn den første undersøkelsen, og her ble også ungdom i alderen 13-19 år invitert i studien. Fremmøtet var ca. 74 000 (70 %). HUNT 3 ble gjennomført i 2006-2008 med fokus på mer omfattende innsamling av biologisk materiale, og selv om HUNT3 var omfattende og tidkrevende for deltakerne, ble det oppnådd en fremmøteandel på 60 %. Data for de tre HUNT-undersøkelsene er samlet inn på samme måte: Det er gjennomført en egenrapportering ved hjelp av utfylling av et spørreskjema som omfattet spørsmål knyttet til helsetilstand, medisinbruk, sosiale forhold, sykdommer osv. Kliniske undersøkelser som omfattet høyde, vekt, blodtrykk og puls ble utført for alle deltakerne. Større eller mindre utvalg av befolkningen gjennomgikk i tillegg andre kliniske undersøkelser som for eksempel beintetthetsmålinger, lungefunksjon, hørsels- og synsundersøkelser. I tillegg gjennomgikk en del deltakere intervju med hensyn til opplysninger knyttet til yrke, kvinnehelse, samt validering av enkelte spørsmål. Blodprøver og urinprøver er også blitt samlet inn, for analyse av blant annet glukose, lipider, kreatinin og mikroalbumin (HUNT, 2009, Krokstad et al., 2012). HUNT3 hadde tilsvarende studiedesign som HUNT2 og en detaljert beskrivelse av HUNT2 er gitt blant annet av Holmen og medarbeidere (2003).

Til sammen ble 46 567 menn og 47 293 kvinner fra 20 år og oppover invitert til HUNT3-studien, hvorav 23 049 (49,5 %) menn og 27 758 (58,7 %) kvinner besvarte minst et av spørsmålene i det første spørreskjemaet. Laveste deltakerrate var blant aldersgruppene 20-39 år, samt 80+ år (Langhammer et al., 2012).

6.1.1 Sporelementer i HUNT3

I forbindelse med HUNT3-undersøkelsen, ble det besluttet å samle inn en egen blodprøve for analyse av sporelementer og andre forbindelser som kan indikere eksponering til miljøgifter blant befolkningen i Nord-Trøndelag. Denne blodprøven ble tatt som siste av i alt fem blodprøverør, for å minimalisere kontaminasjon fra kanylen så mye som mulig. Blodet ble samlet i Na-heparin Vacutainer-rør spesielt beregnet for sporelementanalyse. Blodprøven ble deretter delt opp i til sammen syv 0,8 ml alikvoter, der seks er blitt lagret ved -80 °C og en i flytende nitrogen ved HUNT's biobank. Sporelementprøvene ble samlet inn i utvalgte områder i perioden november 2006 til november 2007, i kommuner langs kysten, i landbrukskommuner og i mer urbane områder. Til sammen ble 27 962 sporelementprøver samlet inn under HUNT3, se Tabell 1 for oversikt over prøveinnsamling i de ulike kommuner. Etersom leverandøren av sporelementrør gikk tom for sporelementrør under innsamlingen, ble to ulike prøverør for sporelementanalyse benyttet, med henholdsvis 26 358 og 1604 prøver fordelt på hver av de to typene sporelementrør.

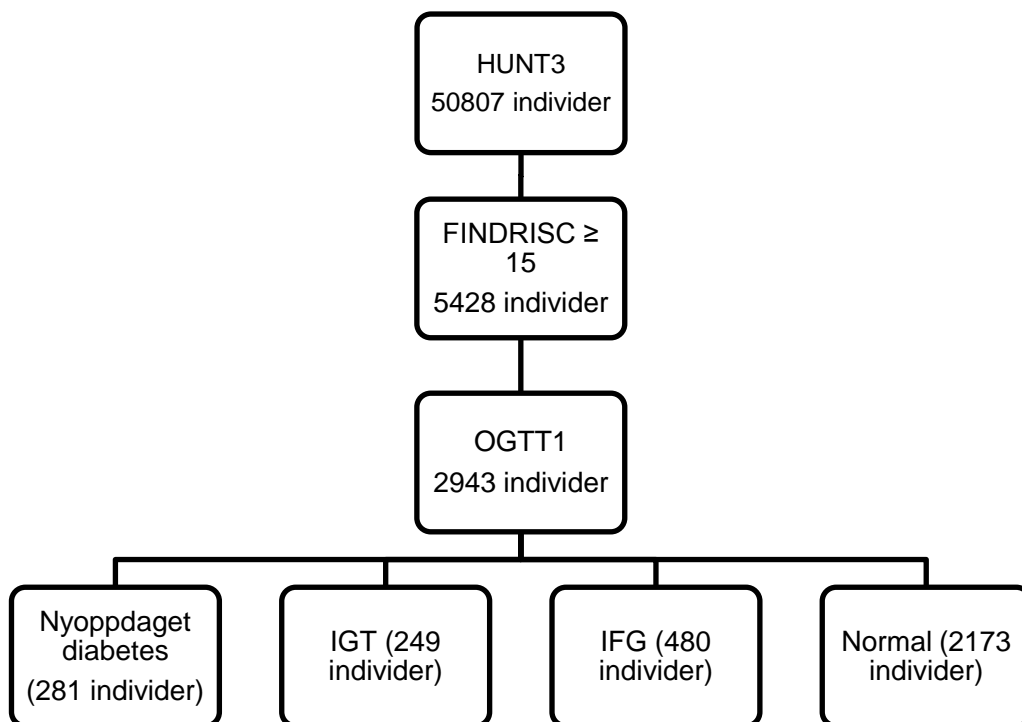
Tabell 1: Oversikt over innsamlede sporelementprøver i Nord-Trøndelag. For 358 av prøvene finnes det ingen informasjon om kommune. Mosvik ble slått sammen med Inderøy i 2012.

Kommuner	Blodglasstype		Total
	Type 1	Type 2	
Steinkjer	4906	257	5163
Namsos	1882	112	1994
Meråker	400	98	498
Stjørdal	3360	178	3538
Frosta	519	45	564
Leksvik	656	42	698
Levanger	3648	186	3834
Verdal	2911	215	3126
Mosvik	169	23	192
Verran	488	34	522
Namdalseid	431	19	450
Inderøy	1078	60	1138
Snåsa	497	39	536
Lierne	440	26	466
Røyrvik	139	7	146
Namsskogan	273	12	285
Grong	618	41	659
Høylandet	357	19	376
Overhalla	844	48	892
Fosnes	140	12	152
Flatanger	289	9	298
Vikna	670	34	704
Nærøy	1135	60	1195
Leka	150	7	157
Ikke oppgitt			358
Totalt	26000	1583	27583

6.2 Datagrunnlag

Diabetes har vært en sentral del av de tre gjennomførte HUNT-studiene og personer med diabetes, personer med forhøyede nivå av glukose eller andre risikofaktorer er derfor godt beskrevet. HUNT-diabeteskohorten består av til sammen 6827 cases fordelt på de tre HUNT-studiene og omfatter blant annet kliniske og genetiske data, i tillegg til laboratoriedata. HUNTs diabeteskohort har tatt del i en rekke understudier. En av disse understudiene er den europeiske multisenterstudien «Diabetes in Europe – Prevention through Lifestyle, Physical Activity and Nutrition» (DE-PLAN), hvor forebyggende tiltak som livsstilsendringer, råd om fysisk aktivitet og ernæring ble undersøkt. Totalt ble 5428 HUNT-deltakere inkludert i DE-PLAN-prosjektet. Deltakerne hadde FINDRISC score ≥ 15 som betegner en høyrisikotilstand for diabetes. FINDRISC ble utviklet for å identifisere personer med høy risiko uten behov for laboratorietester, og testen omfatter derfor kriterier som alder, BMI, midjemål, bruk av antihypertensive legemidler, tidligere historie av hyperglykemi, fysisk aktivitet og kostvaner (Lindström et al., 2008, Schwarz et al., 2009b). Se vedlegg eller Lindström (2008) for en detaljert beskrivelse for beregning av FINDRISC. Deltakerne ble tilbudt å delta i til sammen fire glukosebelastningstester (OGTT) fordelt over 2 år: Ca. 3000 personer deltok i den første OGTT (OGTT1), som ble gjennomført like etter HUNT. Videre ble tre OGTT gjennomført etter ½ år, 1 år eller 2 år. De fleste individene med tidligere ukjent diabetes eller IGT/IFG ble diagnostisert ved første undersøkelse like etter HUNT, men noen ble også diagnostisert ved de påfølgende OGTT.

I denne studien er bare de som ble diagnostisert ved OGTT1 inkludert, ettersom de som ble diagnostisert senere hadde fått råd om kosthold, vektreduksjon og fysisk aktivitet, ev. også behandling for diabetes i henholdsvis ½ år, 1 år eller 2 år. Blant de 2943 deltakerne som deltok i den første OGTT, ble 281 diagnostisert med diabetes, 249 med IGT, 480 med IFG, mens 2173 hadde normale OGTT etter WHO's definisjoner (WHO, 2006), se Figur 10.



Figur 10: Av HUNT3s 50807 deltakere ble ca. 5500 deltakere med FINDRISC ≥ 15 invitert til å delta i HUNTs understudie for diabetes (HUNT DE-PLAN). Av de 2943 som deltok ble 281 diagnostisert med diabetes.

6.2.1 Studiedesign

Denne studien er utformet som en nøstet case-kontrollstudie. Case-kontrollstudier har lenge vært betydningsfull innenfor epidemiologisk forskning (Broders, 1920, Mantel og Haenszel, 1959). Dette skyldes blant annet at disse studiene er langt mindre tidkrevende og mer kostnadseffektiv enn kohortstudier (Breslow, 1982, Schulz og Grimes, 2002). I en case-kontrollstudie sammenliknes cases og kontroller ut fra informasjon knyttet til tidligere eksponering, ofte gjennom intervjuer eller spørreundersøkelser. Casene representer personer med en gitt sykdom, mens kontrollene er personer uten den gitte sykdommen, men som ellers bør være sammenliknbare til casene. Kontrollene bør i tillegg stamme fra et tilfeldig utvalg fra populasjonen som er i risiko for å utvikle den gitte sykdommen. Det sentrale er at kontrollene skal være representative for populasjonen som casene hentes fra, og fungere som en indikator for hvilken fordeling eksponeringen har i befolkningen (Breslow, 1982, Kestenbaum, 2009).

En måte for å forsikre at cases og kontroller stammer fra samme underliggende populasjonen, er ved å velges cases og kontroller fra en større kohortstudie (Kestenbaum, 2009). Slike studier kalles nøstede case-kontrollstudier. Videre benytter ofte case-kontrollstudier matching som en måte for å øke graden av likhet mellom cases og kontrollsubjekter. Dette reduserer muligheten for at andre faktorer kan forklare assosiasjonen mellom eksponering og utfall (Jekel, 2007).

6.2.2 Valg av cases

Følgende inklusjons- og eksklusjonskriterier ble benyttet for valg av cases til prosjektet:

Inklusjonskriterier

- Besvart «Nei» til spørsmålet «har du hatt/ har du diabetes?»
- Diagnostisert med diabetes i HUNT-DE-PLAN prosjektets første OGTT etter WHO's definisjon (WHO, 2006), dvs. fastende serum-glukosekonsentrasjon $\geq 7,0$ mmol/L og/eller 2 timers glukosekonsentrasjon $\geq 11,1$ mmol/L.
- Anti-GAD $< 0,08$
- Blodprøver til sporelementanalyser innsamlet i Vacutainer type 1

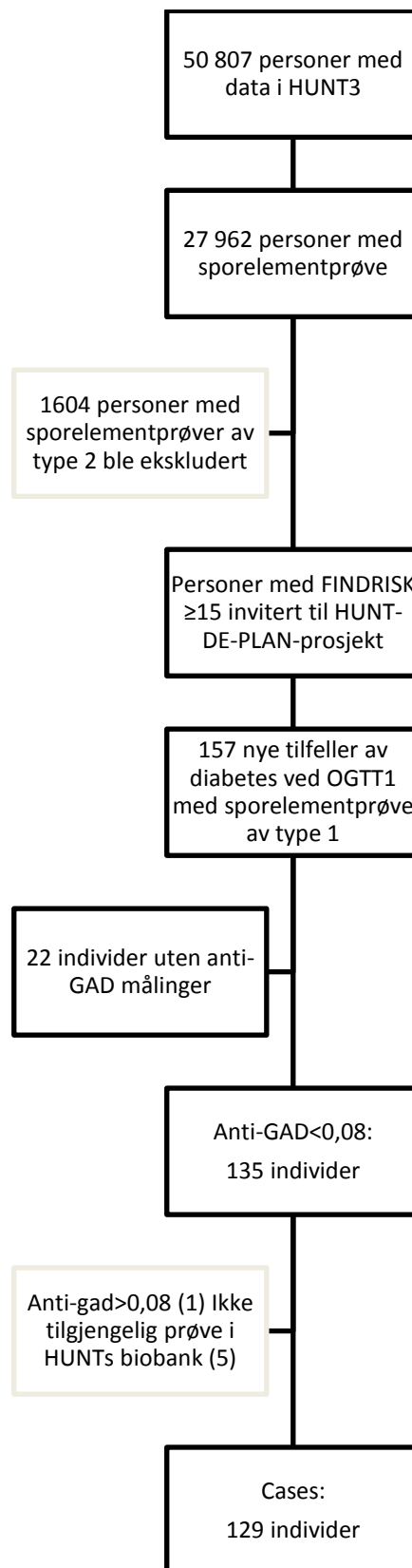
Eksklusjonskriterier

- Gravid (besvarte “ja” eller “vet ikke” på spørsmålet “er du gravid?”)
- Manglet blodprøve for sporelementanalyse i HUNT's biobank
- Tapt eller for lite prøvemateriale for analyse
- C-peptid < 150 pmol/l

281 individer ble diagnostisert med diabetes i HUNT-DE-PLAN prosjektet. Av disse tilfredsstilte 129 individer de overnevnte inklusjons- og eksklusjonskriteriene.

Utvelgelsesprosessen er oppsummert i Figur 11.

Oversikt over utvelgelsesprosessen for casene



Figur 11: Oversikt over hvordan casene til studien ble valgt. De ca. 28000 individene som hadde blodprøve for sporelementanalyse i HUNTTs databank har vært utgangspunktet for denne studien. Det var ingen individer som ble ekskludert fordi det var gravide, grunnet tap av eller for lite prøvemateriale til analyse eller C-peptidmålinger <150 pmol/L.

6.2.3 Valg av kontroller

Følgende inklusjons- og eksklusjonskriterier ble benyttet:

Inklusjonskriterier

- Besvarte «Nei» til spørsmålet «har du hatt/har du diabetes?»
- Blodprøver til sporelementanalyser samlet i Vacutainer type 1
- Inngår i den pågående referanseverdistudien for sporelementer i Nord-Trøndelag

Eksklusjonskriterier

- Gravid (besvarte “ja” eller “vet ikke” på spørsmålet “er du gravid?”)
- Diagnostisert med diabetes i HUNT-DE-PLAN
- Diagnostisert med IFG i HUNT-DE-PLAN
- Diagnostisert med IGT i HUNT-DE-PLAN
- Manglet blodprøve for sporelementanalyse i HUNT's biobank.
- Tapt eller for lite prøvemateriale for analyse

Kontrollene ble frekvensmatchet til casene for alder (5-års intervaller) og kjønn. Alle potensielle kontroller som var tilgjengelig gjennom den pågående referanseverdistudien for sporelementer ble benyttet som kontroller, derav varierende antall kontroller per case, som indikert i Tabell 2.

763 individer tilfredstilte de overnevnte inklusjons- og eksklusjonskriteriene.

Tabell 2: Oversikt over kjønns- og aldersfordeling for cases og kontroller. * ingen cases i denne alderskategorien. Kontrollene ble frekvensmatchet til casene, som forklarer det varierende antallet kontroller per case.

Kjønn	Aldersintervall	Kontroller	Cases
Kvinner	35-39 år	47	1
	40-44 år*	0	0
	45-49 år	42	4
	50-54 år	48	8
	55-59 år	44	8
	60-64 år	46	9
	65-69 år	39	6
	70-74 år	41	7
	75-79 år	35	9
	80-84 år	23	7
	85-89 år	2	1
Menn	35-39 år*	4	0
	40-44 år	38	1
	45-49 år	43	1
	50-54 år	44	6
	55-59 år	44	13
	60-64 år	47	12
	65-69 år	42	16
	70-74 år	27	6
	75-79 år	38	8
	80-84 år	11	5
	85-89 år	58	1
Totalt		763	129

6.2.4 Styrkeberegninger

Generelt er det nødvendig å undersøke hvor mange cases og kontroller som må inngå i en studie for å påvise en ønsket forskjell. Ettersom denne studien benytter alle individer med «nylig» diagnostisert type 2-diabetes, som tilfredsstillter inklusjons- og eksklusjonskriteriene i avsnitt 6.2.2 Valg av cases, er det ønskelig å heller beregne hvilke forskjeller som kan påvises, enn å bestemme hvor mange individer som bør inkluderes i studien.

Kalkulatorer for styrkeberegninger er tilgjengelig blant annet gjennom ulike universitets nettsider. For beregningene under, er ”Power sample size calculator” på Institutt for statistikk ved University of British Columbia sitt nettsted blitt benyttet (Division of Biostatistics-University of British Columbia). Disse gir en forenklet vurdering om hvilke forskjeller som kan påvises i studien. Det bemerkes at beregningen gir en vurdering av hvilke forskjeller som kan påvises i en t-test, og ikke gir et anslag på antall individer som må inkluderes for å kunne påvise en assosiasjon i en kondisjonell logistisk regresjon. Generelt benyttes det ofte som en tommelfingerregel at det minst må være 10 cases per variabel som inkluderes i modellene for logistisk regresjon.

Det inkluderes imidlertid her to eksempler for styrkeberegninger for sink og kvikksølv (eksempel på henholdsvis essensielt og toksisk, ikke-essensielt sporelement) for å gi en indikasjon på hvilke forskjeller som kan påvises mellom to grupper med 129 cases.

Styrkeberegning for sink

Normalverdier for sink i fullblod er bestemt til å være ca. 6 mg/L med et standardavvik lik 0,9 mg/L (Bárány et al., 2002). I en umatchet studie med 129 cases og 129 kontroller vil det kunne påvises en forskjell på 0,31 mg/L med ca. 80 % styrke.

Styrkeberegning for kvikksølv

Gjennomsnittlig kvikksølvnivå er i en svensk studie rapportert å være 1,2 µg/L med et standardavvik lik 0,6 µg/L (Bárány et al., 2002). Dersom disse verdiene benyttes, vil man kunne påvise en forskjell på 0,21 µg/L mellom diabetespasientene og kontrollene med 80 % styrke.

6.3 Statistikk

6.3.1 Kondisjonell logistisk regresjon

I en case-kontrollstudie er utfallsvariabelen binær, det vil si at utfallet indikerer case/kontroll status. Logistisk regresjon benyttes ofte for statistisk analyse av case-kontrollstudier, ettersom det er mulig å ta hensyn til konfundere i vurderingen av en mulig sammenheng mellom utfallsvariabelen og den forklarende variabelen (Schulz og Grimes, 2002). I denne studien er utfallet «nylig diagnostisert type 2-diabetes», mens de forklarende variablene er konsentrasjonen av de enkelte sporelementene.

I denne studien bestemmer den logistiske regresjonen «oddsen» for type 2-diabetes som er assosiert med økende sporelementkonsentrasjoner. Ettersom konsentrasjonene av sporelementene ble inndelt i kvartiler/tertiler uttrykker OR i denne studien «odds» av forekomst av diabetes assosiert med en økning av tertil/kvartil av konsentrasjon av sporelementene i forhold til den laveste kvartilen/tertilen.

Generelt finnes det to alternative sannsynlighetsmaksimeringsestimater (SME) som kan benyttes for å estimere odds ratio (OR) i en logistisk modell; den ukondisjonelle og den kondisjonelle. Den kondisjonelle logistiske regresjonsmodellen er spesielt utformet for matchede case-kontrollstudier og er den varianten som er blitt benyttet i denne studien.

Den generelle formen av en slik SME er gitt i likning (1):

$$L_{\text{con}} = \frac{\prod_{j=1}^{n_1} \exp(\beta' x_j)}{\sum_1 \prod_{j=1}^{n_1} \exp(\beta' x_j)} \quad (1)$$

der n_1 er antallet cases og β er regresjonskoeffisienter.

6.3.2 Valgte modeller

Det har blitt tillaget flere modeller for å undersøke sammenhengen mellom forekomst av type 2 diabetes og sporelementer. Sammenhengen mellom forekomst av type 2 diabetes og sporelementer ble vurdert både i modeller bare justert for faktorer relatert til studiedesignet (alder og kjønn). I tillegg er det blitt tillaget multivariable modeller som justerer for potensielle konfunderende faktorer, som har blitt identifisert gjennom litteratursøk. Kausale diagram er brukt som retningsledende for hvorvidt faktorene kan antas å være en potensiell konfunder. Bare variabler som er assosiert både eksponeringen (sporelementkonsentrasjon) og utfallet («nylig» diagnostisert type 2-diabetes) ble vurdert som potensielle konfunderende faktorer. Videre ble variabler tilgjengelig gjennom HUNT's databank, benyttet som utgangspunkt for hvilke variable det kunne justeres for.

Det ble valgt å benytte en felles multivariabel modell for alle sporelementene bestående av variablene BMI, liv-hofte-ratio, daglig røyking, områdetilhørighet, familiehistorie for diabetes og yrke. En detaljert beskrivelse av de valgte variablene er gitt i under.

P-verdi for trend over kategoriene (kvartilene/tertilene) ble beregnet ved å lage en variabel der alle observasjonene i hver kvartil/tertil ble tilegnet dens medianverdi. Variabelen ble deretter tatt med i den kondisjonelle logistiske regresjonen som en kontinuerlig variabel, og p-verdi for trend over kategoriene ble bestemt. Presisjonen av de estimerte assosiasjonene er indikert med 95 % konfidensintervaller (KI). Dersom ikke annet er beskrevet er $p < 0,05$ regnet som statistisk signifikant. Valg av kontroller og cases, samt noe deskriptiv statistikk ble gjennomført ved bruk av SPSS 19 (IBM, 2010). Kondisjonell logistisk regresjon ble utført ved bruk av Stata 12 (StataCorp 2013).

6.3.2.1 Utfallsvariabel

Diagnostisert type 2-diabetes ved første OGTT under HUNT's understudie for diabetes (HUNT-DE-PLAN prosjektet) ble definert som utfallsvariabel. Informasjon om tilstedeværelse av type 2-diabetes ble vurdert ut fra tidligere inklusjons- og eksklusjonskriterier for cases og kontroller, som beskrevet under 6.2 Datagrunnlag. Den diktotome variabelen var kodet 0 for kontroller og 1 for personene som ble diagnostisert med type 2-diabetes ved OGTT1 (cases).

6.3.2.2 Eksponering

Konsentrasjon av sporelementene ble målt ved hjelp av HR-ICP-MS, som beskrevet i avsnitt 6.4.3 Sporelementanalyser HR-ICP-MS Verdier under deteksjonsgrensen ble erstattet med verdier tilsvarende deteksjonsgrensen delt på to (Cut-off/2), se Tabell 8 for deteksjonsgrenser. Antallet individer med konsentrasjoner under deteksjonsgrensen er gitt under resultatene for de enkelte sporelementene. Sporelementkonsentrasjonene ble behandlet som kvartiler eller tertiler for de sporelementene som hadde en relativt stor andel individer under deteksjonsgrensen. Cut-offs for kvartilene/tertilene ble tillaget ut fra kontrollpersonenes fordeling av sporelementkonsentrasjoner. Laveste kvartil/tertil ble satt som referansegruppe.

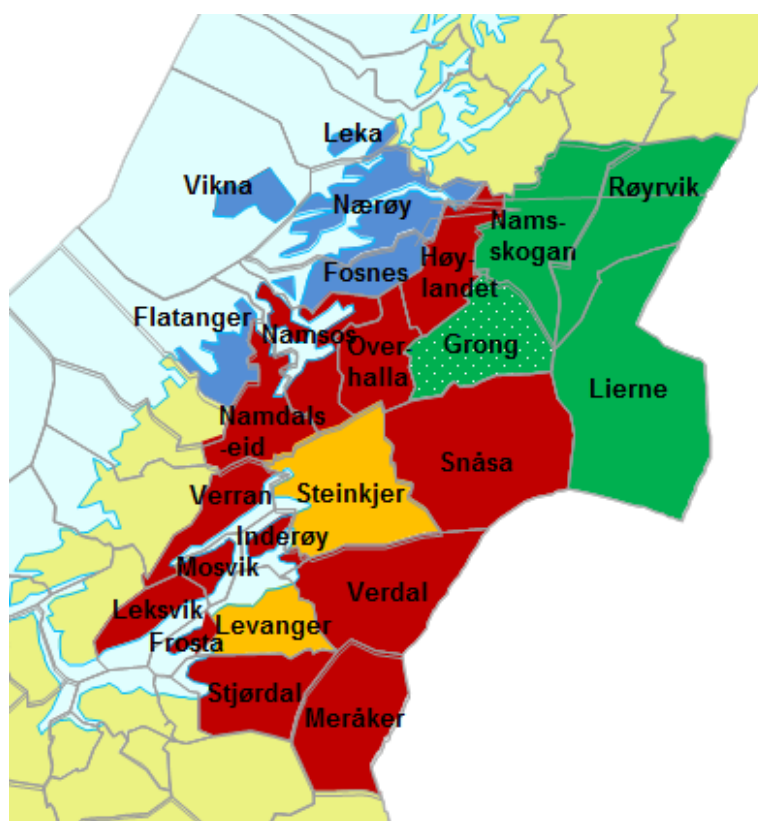
6.3.2.3 Potensielle konfunderende faktorer inkludert i modellene

Variablene BMI, liv-hofte-ratio, daglig røyking, områdetilhørighet, familiehistorie for diabetes og yrke inkludert i multivariable modeller som konfunderende faktorer. I tillegg ble videre justeringer for inntak av sjømat, alkoholinntak, fysisk aktivitet og nærhet til E6 undersøkt for noen av sporelementene, i tillegg til enkelte sporelements spesifikke faktorer. Under gjennomgås en beskrivelse av disse variablene.

Variablene BMI, hofte- og livvidde er tilgjengelig gjennom HUNT's databank. Variabelen BMI var allerede kalkulert i datasettet fra HUNT som vekt (i kg) delt på kvadratet av høyden (i cm). Variabelen for BMI ble videre inndelt i tre kategorier med utgangspunkt i WHO's fire BMI klasser: Undervekt ($< 18,5 \text{ kg/m}^2$), normalvekt ($\geq 18,5$ og $< 25 \text{ kg/m}^2$), overvekt (≥ 25 og $< 30 \text{ kg/m}^2$) og fedme ($\geq 30 \text{ kg/m}^2$). Ettersom det var få individer i klassen undervekt, ble personene i denne kategorien slått sammen med personene i kategorien for normalvekt. BMI ble derfor inkludert i den multivariable modellen som en tredelt, kategorisk variabel, med følgende inndeling: Undervekt og normalvekt ($< 25 \text{ kg/m}^2$), overvekt (≥ 25 og $< 30 \text{ kg/m}^2$), fedme ($\geq 30 \text{ kg/m}^2$). Variabelen liv-hofte-ratio ble kalkulert livvidde dividert på hoftevidde.

Livvidde-hofte-ratio ble deretter behandlet som en tredelt, kategorisk variabel, basert på tertiler i kontrollpersonenes fordeling av livvidde-hofte-ratio. Følgende inndeling ble benyttet: kategori 1 ($\leq 0,88$), kategori 2 ($> 0,88$ og $< 0,94$) og kategori 3 ($\geq 0,94$).

HUNT3-databasen inneholder informasjon om yrkesstatus til deltakerne, klassifisert i forhold til «Standard for yrkesklassifisering» (STYRK). Yrkesstatus ble benyttet som indikator for sosioøkonomisk status ved å reklassifisere det første sifferet i «STYRK-klassifiseringen» til kategorier som tilnærmer Erikson Goldthorpe portocarero (EGP) skjema for sosiale klasser, etter beskrivelser om yrkesstatus og sosioøkonomiske forhold (Erikson og Goldthorpe, 1992, Krokstad og Westin, 2002, Slåstad et al., 2010). Den følgende inndelingen ble derfor benyttet i de multivariable modellene: Teknikere, fagarbeidere og personer med andre yrker uten spesielle krav til utdanning (STYRK-klassifisering kode 8 og 9) ble valgt som referansegruppe. Bønder og håndverkere (klassifisert som henholdsvis STYRK-gruppe 6 og 7) ble klassifisert som gruppe 1. Videre ble yrker med kode 0,1,4,5 i STYRK-klassifiseringen, som omfatter militære yrker, administrative ledere og politikere, kontor- og kundeserviceyrker, salgs-service og omsorgsyrker, kodet til gruppe 2. Gruppe 3 omfattet akademiske yrker og høyskoleyrker (kodet som henholdsvis 2 og 3 i STYRK-klassifiseringen). Blant casene og kontrollene hadde 72 individer manglende informasjon for STYRK-variabelen. Av disse ble 40 individer manuelt klassifisert til å tilhøre enten gruppe 0, 1, 2 eller 3 ut fra svar om yrkessituasjon ved intervju ved oppmøte for screeningsundersøkelser. Variabelen for yrke ble videre behandlet som en firedeelt kategorisk variabel i de multivariable modellene.



Figur 12: Inndeling av områder, som mål for sosioøkonomisk status. Organsje indikerer byområder, grønn innland, blå kyst, mens rødt indikerer kommunene som ikke er antatt å tilhøre noen av disse områdene. Enkelte av valgkretsene i Grong tilhører innlandsområdene, mens resten av kommunen tilhører området markert med rødt.

Variabelen områdetilhørighet ble inkludert i de multivariable modellene, ettersom det kan tenkes at både sporelementkonsentrasjoner og sosioøkonomisk status kan være forskjellig i ulike områder i fylket. Det er kjent at ulike aspekter ved folkehelse fordeler seg ulikt i fylket, og antas å være delvis forklart ut fra sosioøkonomiske forhold (Krokstad og Knudtsen, 2011). I denne studien ble områdetilhørighet inndelt i følgende områder: Kyst, innland, bykommuner og et referanseområde (se Figur 12 for detaljer). Områdetilhørighet ble inkludert i de multivariable modellene som en kategorisk variabel.

Røyking ble inkludert i de multivariable modellene som dikotom variabel for daglig røyking (ja/nei). Variabelen ble tillaget ved å slå sammen observasjonene som besvarte «ja, sigaretter daglig» eller «ja, sigarer/sigarillos/pipe daglig» på spørsmålet «Røyker du selv?» i HUNT's spørreskjema.

Familiehistorie for diabetes ble vurdert ut fra svar i HUNT's spørreskjema: «Har du foreldre, søsken eller barn som har, eller har hatt, følgende sykdommer: Diabetes?». Personer som besvarte spørsmålet med «nei» eller «vet ikke» ble klassifisert som referansegruppe, mens personer som besvarte spørsmålet med «ja» ble kodet som 1.

Videre ble inntak for fisk, fysisk aktivitet, alkoholinntak, bosted nær E6, inntak av vitamin- og mineraltilskudd vurdert som potensielle konfundere, men ble ikke inkludert i de multivariable modellene.

- Inntak av fisk ble tilsvarende inkludert i aktuelle modeller som dikotom variabel med følgende inndeling: Spiser fisk 0-3 ganger i måneden (kodet som 0) og spiser fisk mer enn 3 ganger i måneden (kodet som 1). Variabelen ble tillaget ut fra spørsmål i HUNT's spørreskjema: «Hvor ofte spiser du vanligvis disse matvarene? – Fet fisk (laks, ørret, sild, makrell, uer som pålegg/middag)» med svaralternativene «0-3 ganger i måneden», «1-3 ganger per uke», «4-6 ganger per uke», «1 gang per dag» eller «2 eller flere ganger per dag».
- Fysisk aktivitet ble vurdert ved å benytte en dikotom variabel med følgende inndeling: 0 for personer som oppga at de trente aldri eller mindre enn en gang per uke, og 1 for de som oppga at de trente mer enn en gang per uke etter følgende spørsmål «Hvor ofte driver du med mosjon?».
- Inntak av vitamin- og mineraltilskudd ble behandlet som en dikotom variabel for daglig inntak av vitamin- og mineraltilskudd ut fra svaret «ja, daglig» på spørsmålet «Bruker du følgende kosttilskudd? Vitamin- og/eller mineraltilskudd». For få individer i datasettet gjorde det umulig å vurdere denne variabelen.
- Betydningen av alkoholinntak ble vurdert ved å tillage to dikotome variabler 1) variabel for moderat alkoholinntak, dvs. for både de som drikker alkoholholdige drikkevarer mer enn en gang per uke og 2) variabel for å undersøke effekt av et høyere alkoholinntak, dvs. inntak av alkohol 4-7 ganger i uka.
- Den dikotome variabelen for bosted nært E6 ble tillaget ved å velge ut valgkretser der E6 går gjennom eller nært ved.
- Variabelen mikroCRP finnes i HUNT-databasen, og ble inkludert i enkelte multivariable modeller som en kontinuerlig variabel.

6.4 Sporelementanalyse

6.4.1 Reagenser og kontrollprøver

Reagenser

En oversikt over reagenser benyttet i denne masteroppgaven, er gjengitt i Tabell 3.

Tabell 3: Oversikt over reagenser benyttet i denne masteroppgaven.

Produktnavn	Kjemisk formel	Konsentrasjon	Kvalitet	Leverandør
Argon	Ar		>99,999 %	Yara Praxair, Oslo, Norge
Salpetersyre*	HNO ₃	65 % (m/m)	Supur ultrapure	Merck Darmstadt, Tyskland, NTNU
Ionefritt vann	H ₂ O		>18 MΩ	Elga Purelab Option Q
Hydrogenperoksid	H ₂ O ₂	30 % (m/m)	Suprapur	Merck Darmstadt, Tyskland, NTNU
Svovelsyre	H ₂ SO ₄	98 % (m/m)	Emsure	Merck Darmstadt, Tyskland, NTNU

*Ultraren salpetersyre ble laget av Syverin Lierhagen ved å destillere salpetersyre (pro analysis) fra Merck med destillasjonsapparatet Supur fra Milestone.

Kontrollprøver

Seronorm Trace Elements Whole blood 1 (Sero, Norge, heretter kalt Seronorm 1), lotnr. MR4206x, ble tillaget som spesifisert av leverandør: Hvert glass med frysetørket kontrolløsning ble tilsatt 5 g MilliQ vann. Vannet ble tilsatt dråpevis og kontrollmaterialet ble løst på vippe ved romtemperatur i ca. 2 timer. Åtte glass med ferdig oppløst kontrollmateriale ble slått sammen til en enkelt enhet (i en 100 mL Teflon flaske), som deretter ble fordelt i to ulike batcher. De to batchene med Seronorm 1 kontrollmateriale ble oppbevart i kjøleskap ved ca. + 4 °C under prosjektiden.

Som pasientkontrollmateriale ble det benyttet fullblod fra én person, prøvetatt på 18 plastrør tilsatt Na-heparin for sporelementanalyse fra Vacutainer. De 18 rørene med fullblod ble slått sammen til en enkelt enhet som deretter ble fordelt i to mindre batcher. Batchene ble oppbevart i kjøleskap ved ca. +4 °C under prosjektiden.

I tillegg de overnevnte kontrollene, ble det også tillaget ekstra kontroll-løsninger av Seronorm Trace Elements Whole blood 1 (lotnr. MR4206x), kalt Seronorm NY1 og Seronorm NY2. Tørrstoffet «Chicken» (lotnr. GBW 10018) ble også benyttet som kontrollmateriale.

Alle kontrolløsninger ble tillaget i LAF-benk med ULPA-filer. Oversikt over resultater fra kontrollprøvene finnes i Tabell 9 og Tabell 10.

6.4.2 Forbehandling av prøver for ICP-MS analyse

Vasking av UltraClave-rør og fortynningsrør (ICP-MS-rør)

«Metallfrie» 15 ml polypropen-rør fra VWR (Europeisk katalognr: 525-0461, batchnr. 142CB) ble tilsatt 15 ml 0,6 M HNO₃ ultraren syreløsning og satt til lagring i flere uker. Ultraclaverør ble vasket med 3 ml 50 % v/v HNO₃ tre ganger i UltraClave før bruk. Før bruk ble både UltraClave-rør og fortynningsrør vasket to ganger med MilliQ-vann i LAF-benk. Mellom analyseseriene ble UltraClave-rørene lagret med 5 ml ca. 20 % v/v HNO₃.

Oppslutning av prøver og kontroller til ICP-MS analyse

Prøver ble tatt ut fra HUNT's biobanks fryserer 18.11.12 og overført til -20 °C fryser ved Institutt for kjemi, NTNU, hvor prøvene ble oppbevart inntil oppslutningstidspunkt. Ca. 0,7 g av Seronorm 1/pasientkontroll/prøver ble pipettert over i 18 ml TFM PTFE UC-rør, og nøyaktig vekt ble registrert ved hjelp av analysevekt fra SartoCollect med automatisk registrering av vekt. Vekt ble konvertert til volum blod ved å benytte blods tetthet 1,06 g/ml. Analysevekten ble kontrollert hver dag ved hjelp av kontroll-lodd fra Mettler Toledo. 1 ml konsentrert ultraren HNO₃ ble tilsatt prøver/kontroller/blanker fra dispenser (Seastar High Purity Bottle-top dispenser, type BT-BL, bare Teflon i kontakt innholdet). Pipettespisser (Bioclean) ble vasket med MilliQ-vann før bruk, og renhet ble sjekket ved tillagning av pipetteblanker. Hver analyseserie besto av til sammen 80 prøver, herunder 73 prøver fra cases/kontroller, 4 blankprøver, 2 pasientkontrollprøver samt 1 kontrollprøve av Seronorm 1. Prøvene var fordelt på to sett av 40 UC-rør. Blanker/kontrollprøver hadde en roterende posisjon i de ulike seriene. Samme batch av MilliQ-vann og ultraren HNO₃ ble benyttet for hver serie, og syreblanker ble tillaget for hver ny batch av syre som ble tatt i bruk. Pipetteringer til UC-rør og tilsetning av syre ble utført i rentrom.

Mikrobølgebehandling i UltraClave

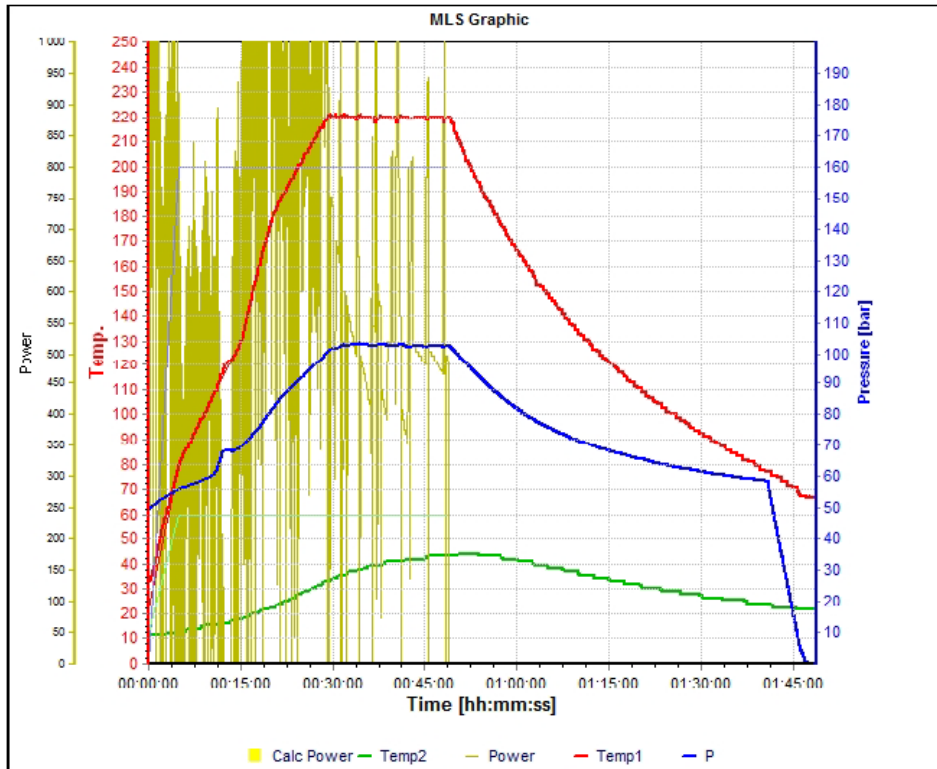
Milestones standardprogram for fullblod ble benyttet for oppslutning i UC. Program for behandling i UltraClave, se Tabell 4 og Figur 13. Baseload til UltraClave ble tillaget ved at 300 ml av baseload-løsningen (300 ml MilliQ-vann tilsatt 2 ml H₂SO₄) ble tilsatt 30 ml H₂O₂ før hver runde i UltraClave. For hver tiende runde ble baseload-løsningen byttet.

Tabell 4: Oversikt over parametere for mikrobølgeprogram for blodprøvene.

Step	Tid (tt:mm:ss)	Temperatur 1 (° C)	Temperatur 2 (° C)	Trykk (bar)	Mikrobølge effekt (Watt)
1	00:05:00	80	60	160	1000
2	00:10:00	130	60	160	1000
3	00:05:00	180	60	160	1000
4	00:09:00	220	60	160	1000
5	00:20:00	220	60	160	1000
Nedkjøling	00:40:00				

Fortynning av prøver

Etter mikrobølgebehandlingen i UltraClave ble prøver og kontroller overført fra UC-rørene over til 15 ml fortynningsrør (fra VWR, Europeisk katalognr. 525-0461, batchnr. 142CB). UC-rørene ble deretter fylt med 13,5 ml (3*4,5 ml) Milli-Q-vann som deretter ble overført til fortynningsrørene. HNO₃-matrise og forbruk av syre ble sjekket ved å veie prøvene etter oppslutning (vekt etter oppslutning var i området 1,4 til 1,6 g). Vekt etter fortynning ble også registrert. Fortynning av prøver ble utført i rentrom.



Figur 13: Temperatur- og trykkprofil for UltraClave-programmet som ble benyttet i oppslutningen av fullblodsprøvene.

6.4.3 Sporelementanalyser HR-ICP-MS

HR-ICP-MS analyser ble utført ved å benytte et Thermo Finnigan Element 2 instrument (Bremen, Tyskland). Effekten av radiofrekvensen ble satt til 1350 W. Prøvene ble introdusert ved å benytte prepFAST prøveintroduksjonssystem. Instrumentet var utstyrt med en konsentrisk PFA-ST forstøver koblet til et Quartz cyclonic micro mist spraykammer, sample og skimmer cones av aluminium, og en demountable fakkel av kvarts med en guard-elektrode, se Tabell 5 for spesifikasjoner av noen instrumentelle parametere. Instrumentet ble kalibrert ved å benytte kalibreringsløsninger levert av ESI fra to ulike produsenter, hvor den ene ble benyttet som kalibreringsløsning og den andre som kvalitetskontroll. Fire ulike fortyninger av kalibreringsløsningen PS-70 (inneholder 70 grunnstoffer) ble benyttet for å dekke konsentrasjonsområdet for prøvene. Disse var matrisematched med hensyn til syrestyrke (ca. 0,6 M HNO₃) og natrium (160 mg/L) og kalium (115 mg/L), tillaget fra 10 000 ppm standardløsninger fra Spectra pure. For å korrigere for drift i instrumentet, ble en av multigrunnstoff-standardene med kjent metallkonsentrasjon analysert for ca. hver 20. prøve. Riktighet av metoden ble verifisert ved repeterte analyser av referansematerialet Seronorm 1 og pasientkontroll. Rhenium (Re) ble benyttet som intern standard og tilsatt vha prepFAST. Stabilitet av instrumentet ble sjekket ved inspeksjon av argon- og rheniumsignalet. Alle korreksjoner ble utført manuelt etter analyse. For å minimalisere interferenser, ble grunnstoffene bestemt i tre ulike oppløsninger: LR (400), MR (5500) og HR (10 000), se Tabell 6. Sporelementbestemmelsen ble utført av Syverin Lierhagen.

Tabell 5: Instrumentparametere for ICP-MS ved analyse.

Instrumentspesifikasjoner	Innstillinger/type
Cooling gas	15,5 L/min
Auxiliary gas	1,23 L/min
Sample gas 1 (nebulizer)	Ca. 0,77 L/min
Sample gas 2 (T-connection)	0,55 L/min
Tilleggsgass (ca. 10 % metan i argongass)	0,010 L/min
Autosampler	SC2 DX (med ULPA-filter)
Prøveintroduksjonssystem	prepFAST
Spraykammer	Quartz cyclonic micro mist spraykammer
Injektor	Quartz
Fakkel	Demountable fakkel av kvarts
Radiofrekvens effekt på spole	1350 W
Sample/skimmer cones	Aluminium
X-skimmer cones	Aluminium type X-skimmer

Målte isotoper

Tabell 6: Oversikt over målte isotoper, gjennomsnittlig RSD (relativt standardavvik) for pasientprøvene og hvilken oppløsning som ble valgt å benytte for konsentrasjonsbestemmelse av sporelementene. Utbredelse av isotoper er hentet fra SI Chemical data (Aylward og Findlay, 2008).

Sporelement	Målt isotop	Utbredelse i %	Oppløsning	Gjennomsnittlig RSD for pasientprøvene
Aluminium (Al)	Al27	100	MR	3,7 %
Arsen (As)	As75	100	HR	7,2 %
Bly (Pb)	Pb208	52,4	LR	2,0 %
Jern (Fe)	Fe57	2,2	MR	2,4 %
Kadmium (Cd)	Cd114	28,7	LR	9,1 %
Kobber (Cu)	Cu63	69,2	MR	2,2 %
Kobolt (Co)	Co59	100	MR	18,7 %
Krom (Cr)	Cr52	83,8	MR	4,4 %
Kvikksølv (Hg)	Hg202	29,8	LR	3,4 %
Litium (Li)	Li7	92,5	MR	6,4 %
Magnesium (Mg)	Mg25	10,0	MR	2,7 %
Mangan (Mn)	Mn55	100	MR	2,7 %
Molybden (Mo)	Mo98	24,1	MR	11,6 %
Nikkel (Ni)	Ni60	26,2	MR	14,5 %
Selen (Se)	Se78	23,8	HR	3,1 %
Silisium (Si)	Si30	3,1	MR	3,3 %
Sink (Zn)	Zn66	27,9	MR	1,9 %
Vanadium (V)	V51	99,8	MR	11,4 %
Wolfram (W)	W182	26,3	LR	21,1 %

Blankprøver

Tabell 7 gir en oversikt over analyseverdier for blankprøvene i analyseserien.

Tabell 7: Oversikt over blankprøver i analysen. Alle verdier for ufortynnede løsninger. Verdier ble utelatt fra beregningene dersom de ble antatt å være avvikere. Vurdering av hvorvidt verdiene var avvikere ble gjort ved hjelp av z-test og Q-test, og verdier med $p < 0,05$ ble antatt å være avvikere i datasettet. Tabellen gir også et estimat for gjennomsnittlig kontaminering av pasientprøvene under analysearbeidet, ved å oppgi ratio mellom blankprøve og gjennomsnittlig pasientverdi (ukorrigert).

Sporelement	Antall blankprøver (avvikere)	Gjennomsnitt ($\mu\text{g/L}$)	Median ($\mu\text{g/L}$)	Variasjonsbredde ($\mu\text{g/L}$)	Standardavvik (SD) ($\mu\text{g/L}$)	Ratio blankprøve og gjennomsnitt av cases og kontrollprøver (ukorr)
Aluminium (Al)	63 (1)	0,096	0,083	0,040 til 0,281	0,051	10,0 %
Arsen (As)	64	0,004	0,001	0,000 til 0,046	0,008	1,8 %
Bly (Pb)	64	0,002	0,000	-0,001 til 0,037	0,005	0,2 %
Jern (Fe)	64	1,7	1,0	0,1 til 14,1	2,2	< 0,01 %
Kadmium (Cd)	64	0,000	0,000	0,000 til 0,002	0,000	< 0,01 %
Kobber (Cu)	64	0,01	0,00	-0,01 til 0,10	0,02	0,02 %
Kobolt (Co)	64	0,0003	0,0002	0,0000 til 0,0018	0,0003	4,8 %
Krom (Cr)	64	0,007	0,006	-0,001 til 0,043	0,007	13,2 %
Kvikksølv (Hg)	64	0,001	0,001	-0,001 til 0,002	0,001	0,6 %
Litium (Li)	64	0,001	0,001	0,000 til 0,003	0,001	1,6 %
Magnesium (Mg)	64	0,10	0,06	0,01 til 2,07	0,25	<0,01 %
Mangan (Mn)	64	0,003	0,002	0,000 til 0,051	0,007	0,7 %
Molybden (Mo)	63 (1)	0,005	0,003	0,000 til 0,031	0,007	10,2 %
Nikkel (Ni)	62 (2)	0,005	0,004	0,000 til 0,023	0,004	12,5 %
Selen (Se)	64	0,11	0,08	0,00 til 0,58	0,11	2,3 %
Silisium (Si)	64	31	23	8 til 118	25	50,8 %
Sink (Zn)	64	0,06	0,05	0,00 til 0,32	0,06	0,02 %
Vanadium (V)	64	0,0030	0,0023	-0,0001 til 0,0238	0,0035	25 %
Wolfram (W)	64	0,004	0,003	0,000 til 0,0026	0,0004	31 %

Oversikt over deteksjonsgrense og «cut-off» for statistisk analyse

Tabell 8 gir en oversikt over deteksjonsgrenser, forslått ut fra blankverdier, tidligere bestemte instrumentelle deteksjonsgrenser, samt foreslåtte nye deteksjonsgrenser for enkelte sporelementer. Tabellen gir også en oversikt over hvilke cut-off-verdi som ble benyttet i den statistiske analysen.

Tabell 8: Oversikt over deteksjonsgrenser basert på blankverdier, tidligere bestemte instrumentelle deteksjonsgrenser (tidligere satt av Syverin Lierhagen) og foreslåtte nye IDL-grenser (basert på verdier fra 50 % RSD). Blankverdi og IDL-verdi (enten tidligere bestemte grenser eller nye foreslåtte grenser). *Høy grad av kontaminering for bestemmelse av silisium, grense tilhørende instrumentell deteksjonsgrense og deteksjonsgrense satt ut fra blankverdiene.

Sporelement	3SD av blankverdi (celler uten innhold <IDL) (µg/L)	IDL25 % ufortynnet ferskvann (tidligere bestemte grenser) (µg/L)	IDL for fullblod 50% RSD (foreslåtte nye deteksjonsgrenser) (µg/L)	Valgte «cut-off» for statistisk analyse (antatt 20x fortykning) (µg/L)
Aluminium (Al)*	0,153	0,20	0,150	3
Arsen (As)		0,025	0,011	0,22
Bly (Pb)		0,0020	-	0,4
Jern (Fe)		0,120	-	2,4
Kadmium (Cd)		0,0020	-	0,04
Kobber (Cu)		0,030	-	0,6
Kobolt (Co)		0,0040	-	0,08
Krom (Cr)	0,020	0,0050	0,0042	0,4
Kvikksølv (Hg)		0,0010	-	0,02
Litium (Li)		0,030	-	0,6
Magnesium (Mg)		0,35	-	7
Mangan (Mn)	0,020	0,0060	-	0,4
Molybden (Mo)	0,020	0,020	-	0,4
Nikkel (Ni)	0,011	0,015	0,0088	0,22
Selen (Se)		0,150	-	3
Silisium (Si)	75	4,0	-	1500/80*
Sink (Zn)		0,025	-	0,5
Vanadium (V)	0,0061	0,0030	-	0,12
Wolfram (W)		0,0010	0,0008	0,016

Kontrollprøver: Seronorm 1

Tabell 9: Oversikt over resultater for analyse av kontrollprøven Seronorm 1. Merknader: 1) Sertifisert verdi. Det antas at sann verdi for Li7 er ca. 0,7 µg/L, etter tidligere målinger 2) beregnet ut fra sann konsentrasjon lik 0,7 µg/L. 3) Alle verdiene er utenfor 95 % KI for sertifisert verdi. 4) en ekstremverdi utelatt fra beregningene. 5) to ekstremverdier utelatt fra beregningene.

Spor-element	Gjennom- snitt (µg/L)	Variasjons-bredde (µg/L)	Standard- avvik (SD) (µg/L)	Sertifisert verdi (95 % KI) (µg/L)	% Avvik
Aluminium (Al)	35,4	13,2 til 60,3	14,3	17,1 (13,0 til 21,2)	107
Arsen (As)	2,137	1,829 til 2,889	0,235	1,8 (1,4 til 2,2)	19
Bly (Pb)	27,9	26,8 til 31,5	0,9	27,6 (26,2 til 29,0)	1,1
Jern (Fe)	410153	388261 til 426251	11677	432000 (404000 til 460000)	5
Kadmium (Cd)	0,644	0,599 til 0,717	0,023	0,74 (0,68 til 0,80)	12,8
Kobber (Cu)	603	570 til 654	20	564 (531 til 597)	7
Kobolt (Co)	0,130	0,092 til 0,189	0,020	0,15 (0,10 til 0,20)	13
Krom (Cr)	0,44 ⁵⁾	0,16 til 0,92 ⁵⁾	0,22 ⁵⁾	0,60 (0,42 til 0,78)	26 ⁵⁾
Kvikksølv (Hg)	2,239	2,113 til 2,390	0,071	2,2 (2,0 til 2,4)	2
Litium (Li)	0,79	0,65 til 0,93	0,06	4,9 (4,0 til 5,8) ¹⁾	13
Magnesium (Mg)	18721	17546 til 20757	689	19600 (18500 til 20700)	4
Mangan (Mn)	11,5	10,6 til 12,4	0,4	10,6 (10,0 til 11,2)	9
Molybden (Mo)	0,55	0,36 til 1,00	0,16	0,50 (0,45 til 0,55)	11
Nikkel (Ni)	0,97 ⁴⁾	0,72 til 1,37 ⁴⁾	0,81	1,6 (1,0 til 2,2)	39
Selen (Se)	78,941	74,968 til 84,185	2,444	79,8 (74,4 til 85,2)	1
Silisium (Si)	1346	591 til 3422	763	520 (440 til 600)	159
Sink (Zn)	5494	5169 til 5844	162	5500 (5200 til 5800)	0
Vanadium (V)	0,52	0,45 til 0,66	0,05	0,32 (0,27 til 0,37)	63
Wolfram (W)	0,197	0,168 til 0,296	0,029	0,06 (0,03 til 0,09)	128

Kontrollprøver

Tabell 10: Oversikt over ekstra kontrollprøver benyttet i analyseserien. n=6 for hver type prøve. Merknader: *verdien er ikke sertifisert, men oppgis som «infoverdi».

	Seronorm NY1, gjennomsnitt (SD) (µg/L)	Sertifisert verdi (% Avvik fra sertifisert verdi) (µg/L)	Seronorm NY2, gjennomsnitt (SD) (µg/L)	Sertifisert verdi (% avvik fra sertifisert verdi) (µg/L)	Chicken, gjennomsnitt (SD) (µg/L)	Sertifisert verdi (% Avvik fra sertifisert verdi)
Aluminium (Al)	15,1 (1,3)	17,1 (11,7 %)	14,2 (1,2)	17,1 (17,0 %)	57,1 (5,7)	160 (64,3 %)
Arsen (As)	2,023 (0,158)	1,8 (12,3 %)	1,939 (0,183)	1,8 (7,7 %)	0,124 (0,008)	0,109 (13,8 %)
Bly (Pb)	27,2 (0,4)	27,6 (1,4 %)	27,2 (0,4)	27,6 (1,4 %)	0,052 (0,004)	0,11 (52,7 %)
Jern (Fe)	442097 (10795)	432000 (2,3 %)	439888 (7858)	432000 (1,8 %)	24,4 (3,4)	31,0 (21,3 %)
Kadmium (Cd)	0,657 (0,036)	0,74 (11,2 %)	0,625 (0,023)	0,74 (15,5 %)	0,0037 (0,0002)	0,005* (6,4 %)
Kobber (Cu)	640 (19)	564 (13,5 %)	630 (14)	564 (11,7 %)	1,42 (0,06)	1,46 (2,7 %)
Kobolt (Co)	0,134 (0,019)	0,15 (10,6 %)	0,120 (0,020)	0,15 (20 %)	0,0066 (0,0007)	0,01* (0,3 %)
Krom (Cr)	0,42 (0,14)	0,60 (30 %)	0,29 (0,23)	0,60 (51,7 %)	0,31 (0,12)	0,59 (47,5 %)
Kvikksølv (Hg)	2,247 (0,113)	2,2 (2,1 %)	2,283 (0,067)	2,2 (3,8 %)	0,0016 (0,0008)	0,0036 (55,6 %)
Litium (Li)	0,66 (0,05)	4,9 (86,5 %)	0,66 (0,04)	4,9 (86,5 %)	0,029 (0,003)	0,034 (14,7 %)
Magnesium (Mg)	19559 (363)	19600 (0,2 %)	19343 (484)	19600 (1,3 %)	1311 (48)	1280 (2,4 %)
Mangan (Mn)	10,7 (0,2)	10,6 (0,9 %)	10,4 (0,2)	10,6 (1,9 %)	1,42 (0,06)	1,65 (13,9 %)
Molybden (Mo)	0,42 (0,10)	0,50 (16 %)	0,33 (0,09)	0,50 (34 %)	0,104 (0,005)	0,110 (5,5 %)
Nikkel (Ni)	1,00 (0,14)	1,6 (37,5 %)	0,93(0,15)	1,6 (41,9 %)	0,10 (0,06)	0,15 (33,3 %)
Selen (Se)	78,473 (2,152)	79,8 (1,7 %)	78,411 (2950)	79,8 (1,7 %)	0,52 (0,05)	0,49 (6,1 %)
Silisium (Si)	2299 (750)	520 (342 %)	896 (77)	520 (72,3 %)	35 (23)	130* (73,1 %)
Sink (Zn)	5608 (135)	5500 (2,0 %)	5661 (54)	5500 (2,9 %)	27,1 (1,0)	26,0 (4,2 %)
Vanadium (V)	0,40 (0,03)	0,32 (25 %)	0,35 (0,03)	0,32 (9,4 %)	0,009 (0,001)	0,06* (85 %)
Wolfram (W)	0,091 (0,030)	0,06 (51,7 %)	0,037 (0,009)	0,06 (38,3 %)	0,003 (0,002)	Ikke sertifisert

6.5 Etisk godkjenning

Denne studien ble godkjent av Regionale komiteer for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk (REK) under godkjenningen for Anica Simićs PhD-prosjekt «Sporelementer og persistente organiske forurensninger (POPs) i blodprøver fra Helseundersøkelsen i Nord-Trøndelag, og sporelementers rolle i type 2 diabetes» (referanse 2010/2947). Studien tar utgangspunkt i data fra HUNT3 som er godkjent av REK og Datatilsynet.

7 Resultater

7.1 Karakteristikker for cases og kontroller

Tabell 11: Oversikt over egenskaper ved studiepopulasjonen fordelt på studiens valgte cases og kontroller. Plus-minus verdier er gjennomsnittsverdi \pm SD, eller median (25 persentil, 75 persentil). P-verdier er funnet ved hjelp av Student t-test, Wilcoxon rank-sum test (Mann-Whitney) eller χ^2 -kvadrattest. Definisjon av variablene er gitt under materiale og metode: Familiehistorie for diabetes; søsken, barn eller foreldre. Røyker herunder både sigaretter, sigarer og pipe. Inntak av vitamintilskudd daglig. Inntak av fisk mer enn 3 ganger i mnd. Fysisk aktivitet: binær variabel mer enn 1 gang i uka. Inntak av hamburger/pølser som dikotom variabel for inntak en eller flere ganger i uka. Alkoholinntak mer enn 2 ganger i uka.

	Kontroller	Cases	p-verdi
n	763	129	
Kjønn	% kvinner (n)	48 % (367)	46,5 % (60)
	% menn (n)	52 % (396)	53,5 (69)
Alder (år)	61,4 \pm 14,1	65,2 \pm 10,3	<0,001
Vekt (kg)	78,9 \pm 14,0	89,9 \pm 13,9	<0,001
Høyde (cm)	169,7 \pm 8,6	169,5 \pm 8,5	0,82
Livvidde (cm)	94,9 \pm 11,3	104,9 \pm 9,7	<0,001
Hoftevidde (cm)	104,0 \pm 7,8	108, \pm 7,4	<0,001
Liv-hofte ratio	0,91 \pm 0,07	0,97 \pm 0,07	<0,001
BMI (kg/m²)	27,4 \pm 4,1	31,2 \pm 6,0	<0,001
FINDRISC	9 (7,12)	17 (15,19)	<0,001
S-glukose	5,5 \pm 0,9	7,9 \pm 2,1	<0,001
HbA_{1c} (%)	Ikke målt	6,3 (5,9,6,8)	
Mikro-CRP(mg/L)	1,3 (0,7,2,7)	2,4 (1,6, 5,5)	<0,001
Tidligere påvist høyt blodsukker (%)	22 (2,9 %)	51 (39,5 %)	<0,001
Familiehistorie for diabetes, førstegrads (%)	143 (18,7 %)	71 (55,0 %)	<0,001
Røykestatus			0,34
	Hver dag	150 (20,1 %)	22 (18,6 %)
	Av og til	53 (7,1 %)	6 (5,1 %)
	Tidligere (sluttet)	236 (31,7 %)	47 (39,8 %)
	Aldri	306 (41,1 %)	43 (36,5 %)
Daglig inntak av vitamin- og mineraltilskudd	201 (42,6 %)	28 (34,6 %)	0,37
Alkoholinntak (ofte enn 2x uka)	19 (15,6 %)	103 (13,8 %)	0,60
Inntak av pølser og burgere	200 (38,4 %)	30 (33,3 %)	0,53
Inntak av fisk	519 (69,6 %)	89 (73,0 %)	0,45
Område			<0,001
	Referanse	95	49
	Innland	212	6
	Byområder	241	56
	Kyst	215	18
Fysisk aktivitet	590 (79,1 %)	90 (72,0 %)	0,08

Tabell 11 viser egenskaper for studiepopulasjonen gruppert for personer med tidligere udiagnostisert type 2-diabetes (cases) og personer uten type 2-diabetes (kontroller). Sammenlikningen viser at personer med type 2-diabetes var gjennomsnittlig 3,8 år eldre enn personene uten diabetes ($p < 0,001$). En høyere andel av casene som tidligere har fått påvist høyere blodsukker og flere har en familiehistorie for diabetes. Personene diagnostisert med type 2-diabetes har høyere vekt, liv-hofte-ratio og BMI enn personer fra den generelle befolkningen. Både personene diagnostisert med type 2-diabetes og resten av befolkningen har relativt høye gjennomsnittsverdier for BMI. Personene med tidligere udiagnostisert type 2-diabetes hadde også høyere mikro-CRP verdier ($p < 0,001$). Det ser ikke ut til å være noen vesentlige forskjeller i inntak av undersøkte matvarer, heller ikke for daglig inntak av vitamin- og mineraltilskudd, eller for røykestatus eller alkoholinntak. Det kan se ut til at kontrollene er noe mer fysisk aktive enn personene med udiagnostisert diabetes ($p = 0,08$).

7.2 Sporelementkonsentrasjoner hos cases og kontroller

Tabell 12 gir en oversikt over sporelementkonsentrasjoner blant personene med diabetes (cases) og hos den generelle befolkningen (kontroller).

Tabell 12: Tabellen oppgir medianverdi for sporelementkonsentrasjoner funnet blant individene i studiepopulasjonen, fordelt på personene med udiagnostisert diabetes og kontroller. Alle verdier i $\mu\text{g/L}$.

Sporelement	Kontroller		Udiagnostisert type 2-diabetes	
	Median ($\mu\text{g/L}$)	10 %, 90 % percentil ($\mu\text{g/L}$)	Median ($\mu\text{g/L}$)	10 %, 90 % percentil ($\mu\text{g/L}$)
Aluminium (Al)	3,31	<LOD 9,99	4,06	<LOD, 10,21
Arsen (As)	2,90	0,90, 11,22	3,38	1,02, 12,12
Bly (Pb)	19,90	10,80, 37,66	19,41	11,03, 37,19
Jern (Fe)	542 050	477 077, 600 782	559 786	499 111, 620 724
Kadmium (Cd)	0,35	0,16, 1,31	0,40	0,19 til 1,24
Kobber (Cu)	1008	865, 1171	1011	890, 1204
Kobolt (Co)	0,097	<LOD, 0,225	0,102	<LOD, 0,213
Krom (Cr)	0,59	<LOD, 1,77	0,79	<LOD, 2,38
Kvikksølv (Hg)	3,18	1,36, 4,31	3,47	1,86, 7,27
Litium (Li)	1,42	0,99, 4,31	1,52	1,07, 4,44
Magnesium (Mg)	39 504	35 191, 44 374	40 194	35 891, 45 566
Mangan (Mn)	9,06	6,62, 13,32	8,86	6,47, 13,70
Molybden (Mo)	0,81	0,51, 1,48	0,88	0,50, 1,59
Nikkel (Ni)	0,49	<LOD, 1,46	0,61	0,23, 1,50
Selen (Se)	101,43	80,39, 125,29	101,17	80,34, 124,41
Silisium (Si)	276	<LOD, 2050	361	<LOD, 1652
Sink (Zn)	7541	6294, 8837	7985	6746, 8813
Vanadium (V)	0,184	<LOD, 0,310	0,143	<LOD, 0,341
Wolfram (W)	0,021	<LOD, 0,038	0,023	<LOD, 0,057

7.3 Assosiasjon mellom diabetes og sporelementer

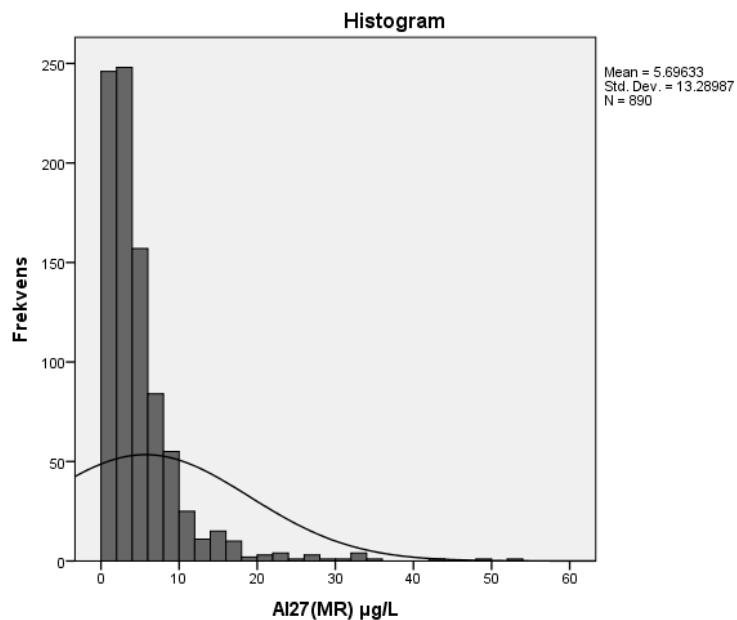
Tabell 13 gir en oversikt over alders- og kjønnsjusterte og multivariable modeller for de enkelte sporelementene og deres assosiasjon til type 2-diabetes. Tabellen oppsummerer hovedfunnene av resultatene fra den kondisjonelle logistiske regresjonen som gjennomgås i de påfølgende delkapitlene. Tabellen viser odds ratio for forekomst av type 2-diabetes i øverste tertil/kvartil sammenliknet med referansegruppen (laveste tertil/kvartil).

Tabell 13: Oversikt over resultatene fra kondisjonell logistisk regresjon, OR (justert for alder og kjønn) og multivariabel OR (justert for alder, kjønn, yrke, områdetilhørighet, BMI, liv-hofte-ratio, daglig røyking og familiehistorie for diabetes, i tillegg til sporelements-spesifikke konfunderende faktorer). OR=Odds ratio. KI=konfidensintervall.

Sporelement	Alders- og kjønnsjustert OR		Multivariabel OR	
	OR (95 % KI)	<i>p</i> -verdi (trend)	OR (95 % KI)	<i>p</i> -verdi (trend)
Aluminium (Al)	1,74 (1,09 til 2,80)	0,044	1,24 (0,69 til 2,25)	0,68
Arsen (As)	0,83 (0,45 til 1,54)	0,40	0,71 (0,31 til 1,61)	0,35
Bly (Pb)	0,58 (0,32 til 1,02)	0,07	1,14 (0,54 til 2,39)	0,72
Jern (Fe)	5,60 (2,58 til 12,14)	<0,001	3,72 (1,45 til 9,54)	0,008
Kadmium (Cd)	1,10 (0,60 til 2,02)	0,65	2,24 (0,98 til 5,12)	0,017
Kobber (Cu)	0,81 (0,42 til 1,56)	0,47	0,87 (0,39 til 1,97)	0,62
Kobolt (Co)	1,26 (0,78 til 2,02)	0,15	1,58 (0,86 til 2,88)	0,054
Krom (Cr)	2,20 (1,32 til 3,67)	0,003	2,27 (1,22 til 4,24)	0,009
Kvikksølv (Hg)	1,53 (0,79 til 2,97)	0,66	1,63 (0,69 til 3,84)	0,80
Litium (Li)	2,78 (1,47 til 5,25)	0,030	2,06 (0,84 til 5,04)	0,86
Magnesium (Mg)	1,71 (0,96 til 3,02)	0,047	1,10 (0,55 til 2,21)	0,85
Mangan (Mn)	1,09 (0,64 til 1,87)	0,86	0,88 (0,44 til 1,78)	0,62
Molybden (Mo)	0,99 (0,56 til 1,78)	0,91	1,13 (0,54 til 2,37)	0,64
Nikkel (Ni)	1,93 (1,09 til 3,41)	0,008	1,82 (0,91 til 3,64)	0,049
Selen (Se)	0,79 (0,44 til 1,41)	0,38	0,96 (0,46 til 2,01)	0,79
Silisium (Si)	1,17 (0,73 til 1,88)	0,35	1,09 (0,59 til 2,00)	0,84
Sink (Zn)	3,86 (1,93 til 7,70)	<0,001	2,28 (1,00 til 5,21)	0,06
Vanadium (V)	0,91 (0,58 til 1,44)	0,58	0,94 (0,51 til 1,76)	0,80
Wolfram (W)	1,59 (0,98 til 2,56)	0,06	1,01 (0,56 til 1,83)	0,97

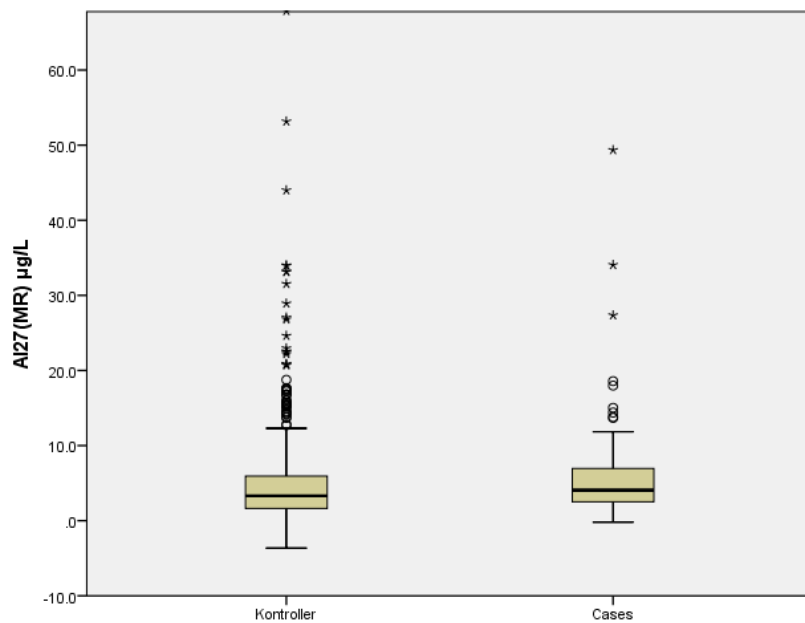
7.3.1 Aluminium

Fordeling av aluminiumkonsentrasjoner



Figur 14: Fordeling av aluminiumkonsentrasjoner i studiepopulasjonen (blant personer med diabetes og kontroller). Verdier over 65 µg/L er ikke synlig i histogrammet.

Box-plott



Figur 15: Box-plott for aluminiumkonsentrasjoner for kontroller og personer med diabetes (cases). Verdier over 65 µg/L er ikke synlig i diagrammet.

Kondisjonell logistisk regresjonTabell 14: Forekomst av udiagnostisert type 2-diabetes med FINDRISC \geq 15 over tertiler av aluminiumkonsentrasjoner, justert for potensielle konfoundere.

	Tertiler aluminiumkonsentrasjoner			p-verdi (trend)	Modell R ²
	1	2	3		
Cut-off verdier ($\mu\text{g/L}$)	≤ 3	>3 og $\leq 4,76$	$>4,76$		
Cases/kontroller (n)	36/343	37/147	48/248		
Alders- og kjønnsjustert OR (95 % KI)	1,00 (referanse- gruppe)	2,25 (1,35 til 3,74)	1,74 (1,09 til 2,80)	0,044	0,02
Alder, kjønn og BMI- justert OR (95 % KI)	1,00 (referanse- gruppe)	1,95 (1,14 til 3,85)	1,56 (0,95 til 2,58)	0,14	0,14
Multivariabel modell^a OR (95 % KI)	1,00 (referanse- gruppe)	2,00 (1,07 til 3,72)	1,24 (0,69 til 2,25)	0,68	0,37

^a Multivariabel modell: Justert for yrke, områdetilhørighet, BMI, liv-hofte-ratio, familiær historie av diabetes og daglig røyking, i tillegg til alder og kjønn.

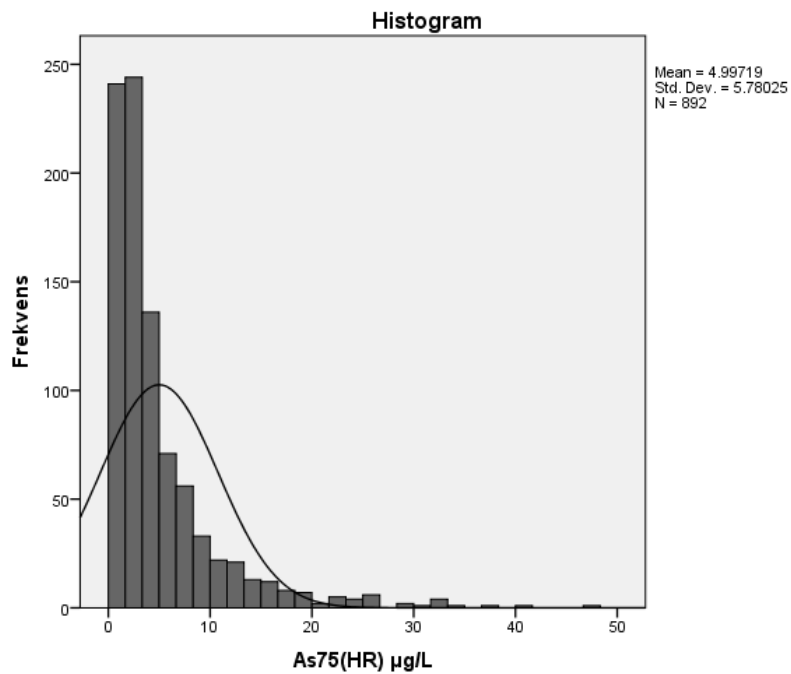
Figur 14 gir en oversikt over fordelingen av aluminiumkonsentrasjoner blant studiepopulasjonen (både personer med diabetes og kontroller). Figur 15 viser et box-plott med fordelingen av aluminiumkonsentrasjoner blant cases (personer med diabetes) og kontroller.

Tabell 14 viser resultater fra den kondisjonelle logistiske regresjonen. Justert for alder og kjønn antydes det en assosiasjon mellom forekomsten av type 2-diabetes og aluminiumkonsentrasjoner, og $P_{\text{trend}}=0,044$. Etter justering for BMI reduseres estimatet for OR, og $P_{\text{trend}}=0,14$. Videre justering for daglig røyking, familiehistorie for diabetes, yrke, liv-hofte-ratio og områdetilhørighet reduserer estimatet for OR ytterligere, og det påvises ingen assosiasjon mellom type 2-diabetes og aluminium, $P_{\text{trend}}=0,68$. Det ble ikke påvist noen vesentlige endringer ved ytterligere justeringer for fysisk aktivitet, alkoholinntak og daglig røyking (resultater ikke vist).

Resultatene i Tabell 14 viser resultater etter valgte deteksjonsgrense 3 $\mu\text{g/L}$. Med denne deteksjonsgrensen, hadde 393 individer med verdier under deteksjonsgrensen i studiepopulasjonen. Disse verdiene ble satt lik 1,5 $\mu\text{g/L}$ og inkludert i datasettet.

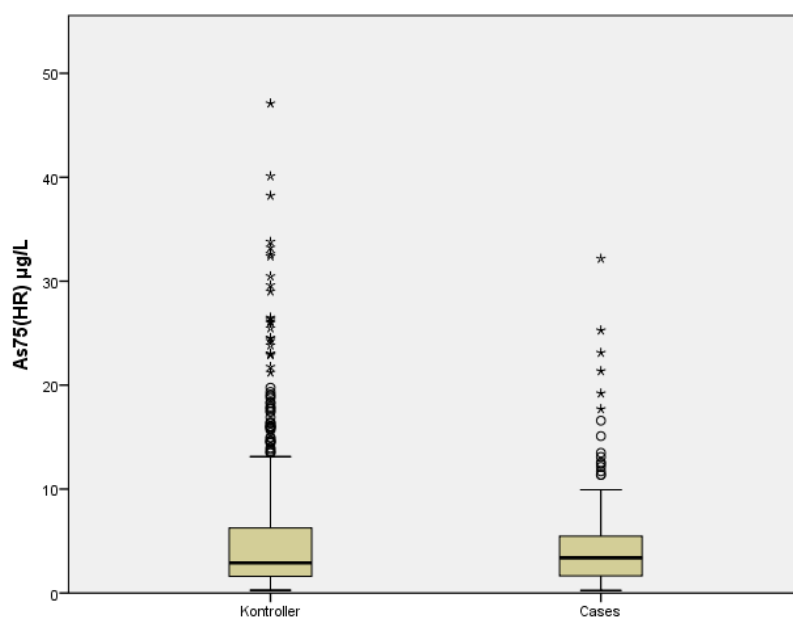
7.3.2 Arsen

Fordeling av arsenkonsentrasjoner



Figur 16: Fordeling av arsenkonsentrasjoner i studiepopulasjonen (blant personer med diabetes og kontroller).

Box-plott



Figur 17: Box-plott for arsenkonsentrasjoner for kontroller og personer med diabetes (cases).

Kondisjonell logistisk regresjonTabell 15: Forekomst av udiagnostisert type 2-diabetes med FINDRISC \geq 15 over kvartiler av arsenkonsentrasjoner, justert for potensielle konfoundere.

	Kvartiler arsenkonsentrasjoner				p-verdi (trend)	Modell R ²
	1	2	3	4		
<i>Cut-off verdier (µg/L)</i>	$\leq 1,60$	$>1,60$ og $\leq 2,90$	$>2,90$ og $\leq 6,26$	$>6,26$		
Cases/kontroller (n)	26/180	28/175	36/182	24/181		
Alders- og kjønnsjustert OR (95 % KI)	1,00 (referansegruppe)	1,08 (0,60 til 1,96)	1,19 (0,68 til 2,10)	0,83 (0,45 til 1,54)	0,40	0,003
Alder, kjønn og BMI-justert OR (95 % KI)	1,00 (referansegruppe)	1,00 (0,53 til 1,88)	1,02 (0,56 til 1,86)	0,77 (0,40 til 1,47)	0,34	0,149
Multivariabel modell^a OR (95 % KI)	1,00 (referansegruppe)	0,97 (0,46 til 2,06)	1,02 (0,49 til 2,12)	0,77 (0,34 til 1,73)	0,47	0,394
Videre justert for inntak av sjømat OR (95 % KI)	1,00 (referansegruppe)	0,96 (0,45 til 2,03)	0,99 (0,47 til 2,05)	0,71 (0,31 til 1,61)	0,35	0,398

^a Multivariabel modell: Justert for yrke, områdetilhørighet, BMI, liv-hofte-ratio, familiær historie av diabetes og daglig røyking, i tillegg til alder og kjønn.

Figur 16 gir en oversikt over fordelingen av arsenkonsentrasjoner blant studiepopulasjonen (både personer med diabetes og kontroller), mens Figur 17 viser et box-plott med fordelingen av arsenkonsentrasjoner blant cases (personer med diabetes) og kontroller.

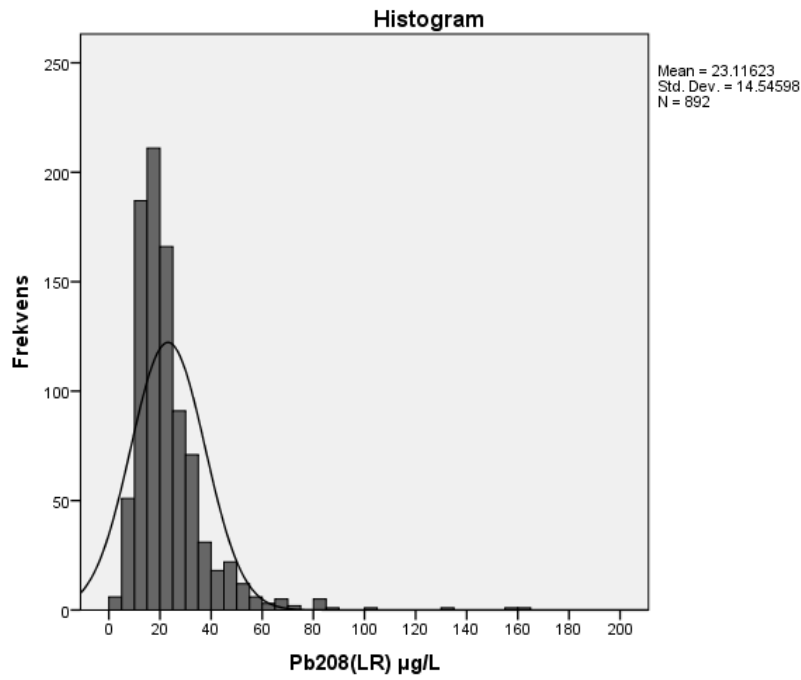
Tabell 15 viser resultater fra den kondisjonelle logistiske regresjonen. Det kunne ikke påvises noen assosiasjon mellom forekomst av type 2-diabetes og arsen, $P_{\text{trend}}=0,40$ etter justering for alder og kjønn. Justering for BMI endrer ikke estimatet av OR i vesentlig grad, og $P_{\text{trend}}=0,34$ over kvartilene. Videre justering for daglig røyking, familiehistorie for diabetes, yrke, liv-hofte-ratio og områdetilhørighet hadde heller ingen vesentlig innvirkning på OR, og $P_{\text{trend}}=0,35$.

Det ble ikke påvist noen endringer ved ytterligere justeringer for fysisk aktivitet, bruk av østrogenholdige legemidler og alkoholinntak (resultater ikke vist).

Alle individene i studiepopulasjonen hadde verdier som var over valgte deteksjonsgrense 0,22 µg/L.

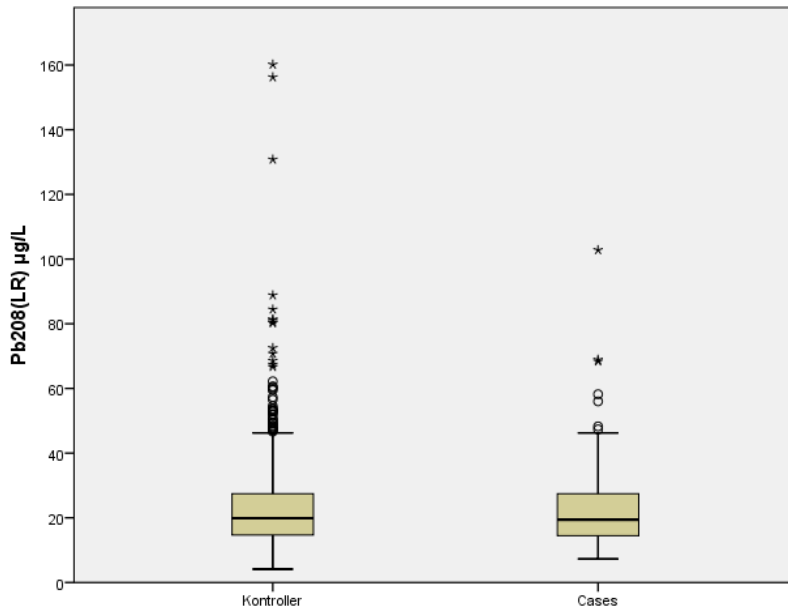
7.3.3 Bly

Fordeling av blykonsentrasjoner



Figur 18: Fordeling av blykonsentrasjoner i studiepopulasjonen (blant personer med diabetes og kontroller).

Box-plott



Figur 19: Box-plott for blykonsentrasjoner for kontroller og personer med diabetes (cases).

Kondisjonell logistisk regresjonTabell 16: Forekomst av udiagnostisert type 2-diabetes med FINDRISC \geq 15 over kvartiler av blykonsentrasjoner, justert for potensielle konfoundere.

	Kvartiler blykonsentrasjoner				p-verdi (trend)	Modell R ²
	1	2	3	4		
Cut-off verdier ($\mu\text{g/L}$)	$\leq 14,67$	$>14,67$ og $\leq 19,90$	$>19,90$ og $\leq 27,51$	$>27,51$		
Cases/kontroller (n)	35/177	31/184	28/186	27/186		
Alders- og kjønnsjustert OR (95 % KI)	1,00 (referanse- gruppe)	0,76 (0,44 til 1,31)	0,60 (0,34 til 1,06)	0,58 (0,32 til 1,02)	0,07	0,008
Alder, kjønn og BMI-justert OR (95 % KI)	1,00 (referanse- gruppe)	0,86 (0,48 til 1,53)	0,74 (0,40 til 1,34)	0,72 (0,39 til 1,33)	0,31	0,132
Multivariabel modell^a OR (95 % KI)	1,00 (referanse- gruppe)	1,03 (0,52 til 2,03)	1,08 (0,52 til 2,21)	1,14 (0,54 til 2,39)	0,72	0,365

^a Multivariabel modell: Justert for yrke, områdetilhørighet, BMI, liv-hofte-ratio, familiær historie av diabetes og daglig røyking, i tillegg til alder og kjønn.

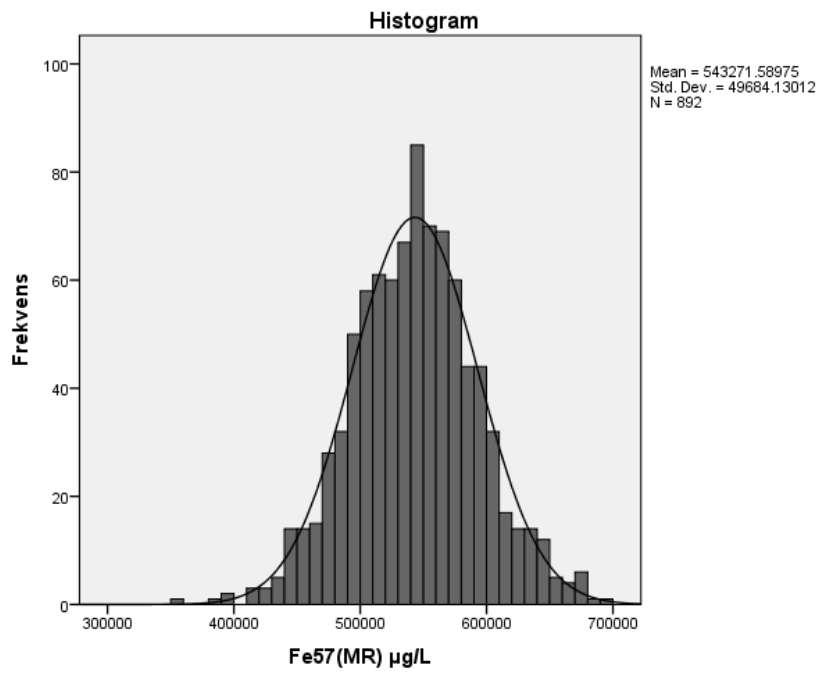
Figur 18 gir en oversikt over fordelingen av blykonsentrasjoner blant studiepopulasjonen (både personer med diabetes og kontroller), mens Figur 19 viser et box-plott med fordelingen av blykonsentrasjoner blant cases (personer med diabetes) og kontroller. Tabell 16 viser resultater fra den kondisjonelle logistiske regresjonen. Det kunne ikke påvises noen assosiasjon mellom forekomst av type 2-diabetes og bly. Justert for alder og kjønn antydes det en lavere odds for diabetes med økende blykonsentrasjoner, og $P_{\text{trend}}=0,07$. Etter videre justering for familiehistorie for diabetes, yrke, liv-hofte-ratio, daglig røyking og områdetilhørighet kunne det ikke påvises noen sammenheng mellom forekomsten av diabetes og bly, $P_{\text{trend}}=0,72$.

Det ble ikke påvist noen vesentlige endringer av estimatene av OR ved ytterligere justering for fysisk aktivitet eller alkoholinntak (resultater ikke vist).

Alle individene i studiepopulasjonen hadde verdier som var over valgte deteksjonsgrense 0,04 $\mu\text{g/L}$.

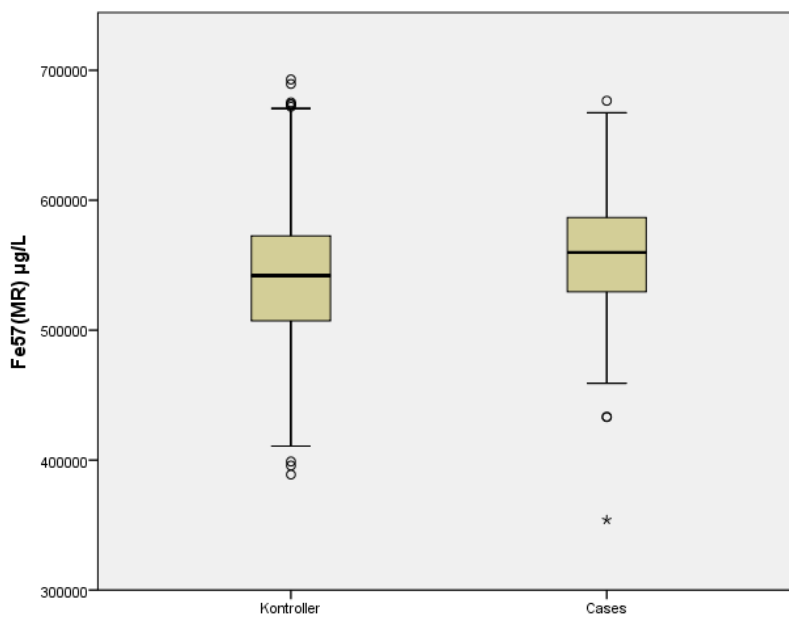
7.3.4 Jern

Fordeling av jernkonsentrasjoner



Figur 20: Fordeling av jernkonsentrasjoner i studiepopulasjonen (blant personer med diabetes og kontrollere).

Box-plott



Figur 21: Box-plott for jernkonsentrasjoner for kontrollere og personer med diabetes (cases).

Kondisjonell logistisk regresjonTabell 17: Forekomst av udiagnostisert type 2-diabetes med FINDRISC \geq 15 over kvartiler av jernkonsentrasjoner, justert for potensielle konfoundere.

	Kvartiler jernkonsentrasjoner				p-verdi (trend)	Modell R ²
	1	2	3	4		
Cut-off verdier (μg/L)	≤ 507126	>507126 og ≤ 542050	>542050 og ≤ 573098	>573098		
Cases/kontroller (n)	11/174	29/182	32/187	48/185		
Alders- og kjønnsjustert OR (95 % KI)	1,00 (referanse- gruppe)	2,81 (1,35 til 5,87)	3,13 (1,48 til 6,64)	5,60 (2,58 til 12,14)	<0,001	0,039
Alder, kjønn og BMI-justert OR (95 % KI)	1,00 (referanse- gruppe)	2,84 (1,33 til 6,09)	2,57 (1,18 til 5,59)	4,21 (1,88 til 9,45)	0,001	0,153
Multivariabel modell^a OR (95 % KI)	1,00 (referanse- gruppe)	2,03 (0,84 til 4,91)	2,17 (0,89 til 5,29)	3,40 (1,35 til 8,54)	0,011	0,373
Videre justering for mikroCRP	1,00 (referanse- gruppe)	2,20 (0,89 til 5,43)	2,36 (0,95 til 5,85)	3,72 (1,45 til 9,54)	0,008	0,377

^a Multivariabel modell: Justert for yrke, områdetilhørighet, BMI, liv-hofte-ratio, familær historie av diabetes og daglig røyking, i tillegg til alder og kjønn.

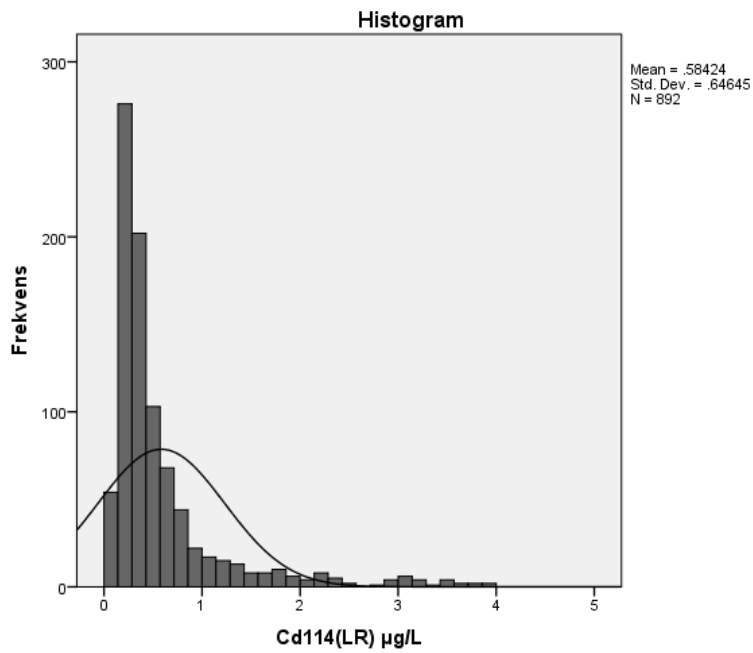
Figur 20 gir en oversikt over fordelingen av blykonsentrasjoner blant studiepopulasjonen (både personer med diabetes og kontroller). Figur 21 viser et box-plott med fordelingen av jernkonsentrasjoner blant cases (personer med diabetes) og kontroller, og antyder en noe høyere jernkonsentrasjon blant personer med diabetes enn kontroller fra den generelle befolkningen. Tabell 17 viser resultater fra den kondisjonelle logistiske regresjonen som antyder en mulig assosiasjon mellom jern og forekomsten av type 2-diabetes. Som Tabell 17 viser, er det en klar stegvis økning i forekomst av diabetes over kvartilene for konsentrasjonen av jern, hvor $P_{\text{trend}} < 0,001$ etter justering for alder og kjønn. OR for fjerde kvartil: 5,60 (95 % KI: 2,58 til 12,14), etter justering for alder og kjønn. Videre justering for BMI, liv-hofte-ratio, yrke, familiehistorie for diabetes, områdetilhørighet og daglig røyking var estimatet for OR redusert til 3,40 (95 % KI: 1,35 til 8,54), $P_{\text{trend}} = 0,011$. Ytterligere justering for mikroCRP økte estimatet for OR noe, OR=3,72 (95 % KI: 1,45 til 9,54), $P_{\text{trend}} = 0,008$.

Videre justering for alkohol og fysisk aktivitet hadde ingen vesentlig innvirkning på estimatet for odds ratio (resultater ikke vist).

Alle individene i studiepopulasjonen hadde verdier som over 2,4 μ g/L som var satt som deteksjonsgrense.

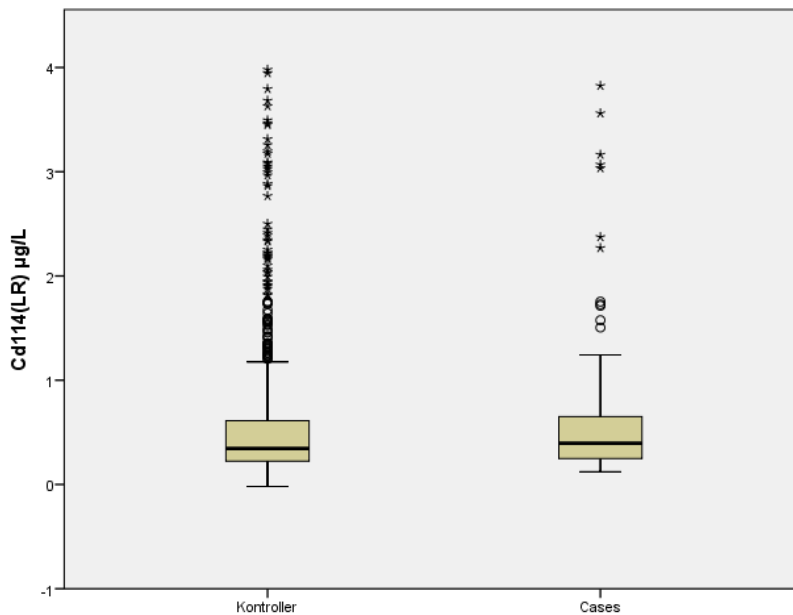
7.3.5 Kadmium

Fordeling av kadmiumkonsentrasjoner



Figur 22: Fordeling av kadmiumkonsentrasjoner i studiepopulasjonen (blant personer med diabetes og kontrollere).

Box-plott



Figur 23: Box-plott for kadmiumkonsentrasjoner for kontrollere og personer med diabetes (cases).

Kondisjonell logistisk regresjonTabell 18: Forekomst av udiagnostisert type 2-diabetes med FINDRISC \geq 15 over kvartiler av kadmiumkonsentrasjoner, justert for potensielle konfoundere.

	Kvartiler kadmiumkonsentrasjoner				p-verdi (trend)	Modell R ²
	1	2	3	4		
Cut-off verdier (µg/L)	$\leq 0,22$	$>0,22$ og $\leq 0,35$	$>0,35$ og $\leq 0,61$	$>0,61$		
Cases/kontroller (n)	25/186	24/180	39/183	33/184		
Alders- og kjønnsjustert OR (95 % KI)	1,00 (referanse-gruppe)	0,82 (0,44 til 1,54)	1,29 (0,72 til 2,32)	1,10 (0,60 til 2,02)	0,65	0,004
Alder, kjønn og BMI-justert OR (95 % KI)	1,00 (referanse-gruppe)	0,76 (0,39 til 1,50)	1,64 (0,88 til 3,08)	1,38 (0,73 til 2,59)	0,22	0,142
Multivariabel modell^a OR (95 % KI)	1,00 (referanse-gruppe)	0,67 (0,31 til 1,46)	1,71 (0,81 til 3,61)	2,24 (0,98 til 5,12)	0,017	0,383

^a Multivariabel modell: Justert for yrke, områdetilhørighet, BMI, liv-hofte-ratio, familiær historie av diabetes og daglig røyking, i tillegg til alder og kjønn.

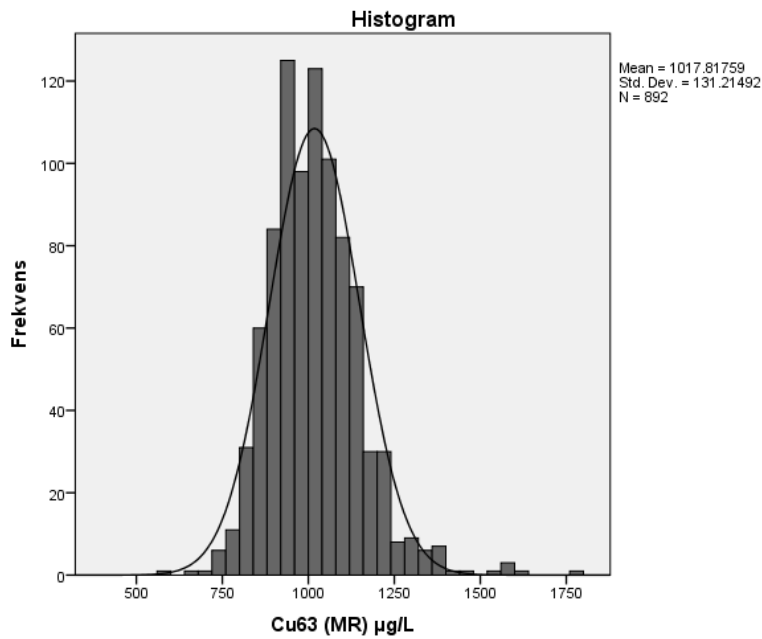
Figur 22 gir en oversikt over fordelingen av kadmiumkonsentrasjoner blant studiepopulasjonen (både personer med diabetes og kontroller). Figur 23 viser et box-plott med fordelingen av kadmiumkonsentrasjoner blant cases (personer med diabetes) og kontroller. Tabell 18 viser resultater fra den kondisjonelle logistiske regresjonen. Justert for alder og kjønn antydes det ingen sammenheng mellom forekomsten av type 2-diabetes og kadmium, $P_{\text{trend}}=0,645$. OR for fjerde kvartil: 1,10 (95 % KI: 0,60 til 2,02). Justert for BMI, liv-hofte-ratio, familiehistorie for diabetes, yrke, områdetilhørighet og daglig røyking, i tillegg til alder og kjønn, økte estimatet for OR, OR fjerde kvartil: 2,24 (95 % KI: 0,98 til 5,12), og det antydes en mulig assosiasjon mellom type 2-diabetes og kadmium og $P_{\text{trend}}=0,017$.

Det ble ikke påvist noen vesentlig endring ved videre justering for fysisk aktivitet eller alkohol (resultater ikke vist).

Alle individene i studiepopulasjonen hadde verdier som var over 0,04 µg/L som var satt som deteksjonsgrense.

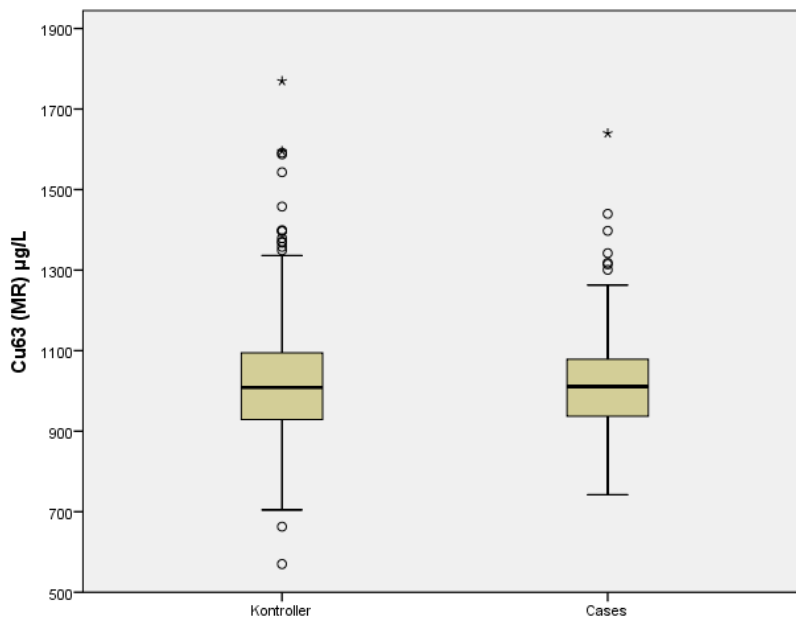
7.3.6 Kobber

Fordeling av kobberkonsentrasjoner



Figur 24: Fordeling av kobberkonsentrasjoner i studiepopulasjonen (blant personer med diabetes og kontroller).

Box-plott



Figur 25: Box-plott for kobberkonsentrasjoner for kontroller og personer med diabetes (cases).

Kondisjonell logistisk regresjonTabell 19: Forekomst av udiagnostisert type 2-diabetes med FINDRISC \geq 15 over kvartiler av kobberkonsentrasjoner, justert for potensielle konfoundere.

	Kvartiler kobberkonsentrasjoner				p-verdi (trend)	Modell R ²
	1	2	3	4		
Cut-off verdier ($\mu\text{g/L}$)	≤ 928	>928 og ≤ 1008	>1008 og ≤ 1095	>1095		
Cases/kontroller (n)	28/188	35/184	36/184	22/177		
Alders- og kjønnsjustert OR (95 % KI)	1,00 (referanse- gruppe)	1,27 (0,72 til 2,23)	1,28 (0,72 til 2,28)	0,81 (0,42 til 1,56)	0,47	0,006
Alder, kjønn og BMI-justert OR (95 % KI)	1,00 (referanse- gruppe)	1,29 (0,71 til 2,34)	1,20 (0,65 til 2,22)	0,81 (0,41 til 1,61)	0,44	0,135
Multivariabel modell^a OR (95 % KI)	1,00 (referanse- gruppe)	1,23 (0,62 til 2,46)	1,00 (0,49 til 2,03)	0,87 (0,39 til 1,97)	0,62	0,366

^a Multivariabel modell: Justert for yrke, områdetilhørighet, BMI, liv-hofte-ratio, familiær historie av diabetes og daglig røyking, i tillegg til alder og kjønn.

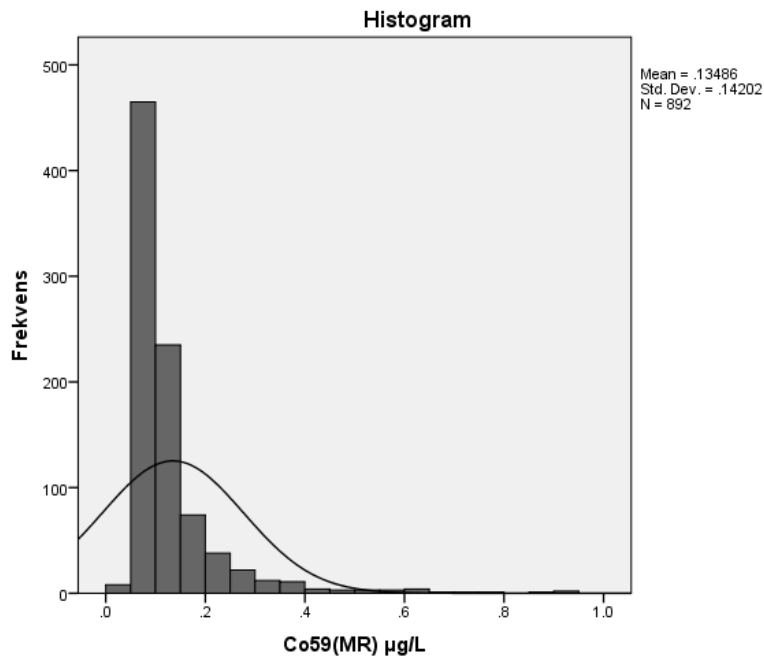
Figur 24 gir en oversikt over fordelingen av kobberkonsentrasjoner blant studiepopulasjonen (både personer med diabetes og kontroller). Figur 25 viser et box-plott med fordelingen av kobberkonsentrasjoner blant cases (personer med diabetes) og kontroller. Tabell 19 viser resultater fra den kondisjonelle logistiske regresjonen. Det kunne ikke påvises noen assosiasjon mellom forekomst av type 2-diabetes og kobber: Justert for alder og kjønn, bestemmes OR for fjerde kvartil til 0,81 (95 % KI: 0,42 til 1,56), $P_{\text{trend}}=0,465$. Videre justering for BMI, liv-hofte-ratio, familiehistorie for diabetes, yrke, områdetilhørighet og daglig røyking, i tillegg til alder og kjønn, hadde ingen vesentlige betydninger for estimatet av OR, OR=0,87 (95 % KI: 0,39 til 1,97), $P_{\text{trend}}=0,62$.

Det ble ikke påvist noen ytterligere endringer av estimatet for OR ved videre justering for fysisk aktivitet eller alkoholinntak (resultater ikke vist).

Alle individene i studiepopulasjonen hadde verdier over 0,6 $\mu\text{g/L}$ som var satt som deteksjonsgrense.

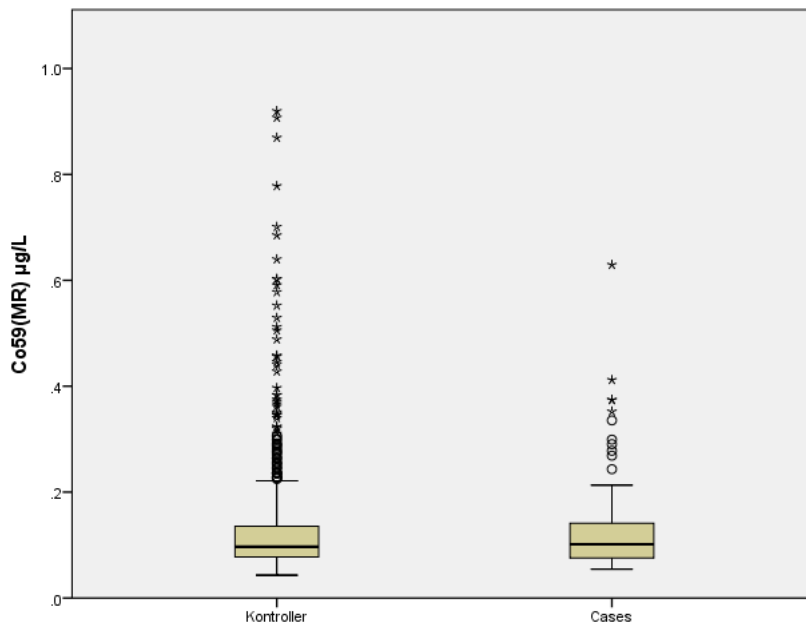
7.3.7 Kobolt

Fordeling av koboltkonsentrasjoner



Figur 26: Fordeling av koboltkonsentrasjoner i studiepopulasjonen (blant personer med diabetes og kontroller).

Box-plott



Figur 27: Box-plott for koboltkonsentrasjoner for kontroller og personer med diabetes (cases).

Kondisjonell logistisk regresjonTabell 20: Forekomst av udiagnostisert type 2-diabetes med FINDRISC \geq 15 over tertiler av koboltkonsentrasjoner, justert for potensielle konfoundere.

	Tertiler koboltkonsentrasjoner			p-verdi (trend)	Modell R ²
	1	2	3		
Cut-off verdier ($\mu\text{g/L}$)	$\leq 0,083$	$>0,083$ og $\leq 0,115$	$>0,115$		
Cases/kontroller (n)	43/249	28/241	50/243		
Alders- og kjønnsjustert OR (95 % KI)	1,00 (referanse- gruppe)	0,71 (0,42 til 1,19)	1,26 (0,78 til 2,02)	0,16	0,008
Alder, kjønn og BMI- justert OR (95 % KI)	1,00 (referanse- gruppe)	0,87 (0,50 til 1,50)	1,46 (0,88 til 2,42)	0,08	0,137
Multivariabel modell^a OR (95 % KI)	1,00 (referanse- gruppe)	0,69 (0,36 til 1,31)	1,58 (0,86 til 2,88)	0,054	0,376

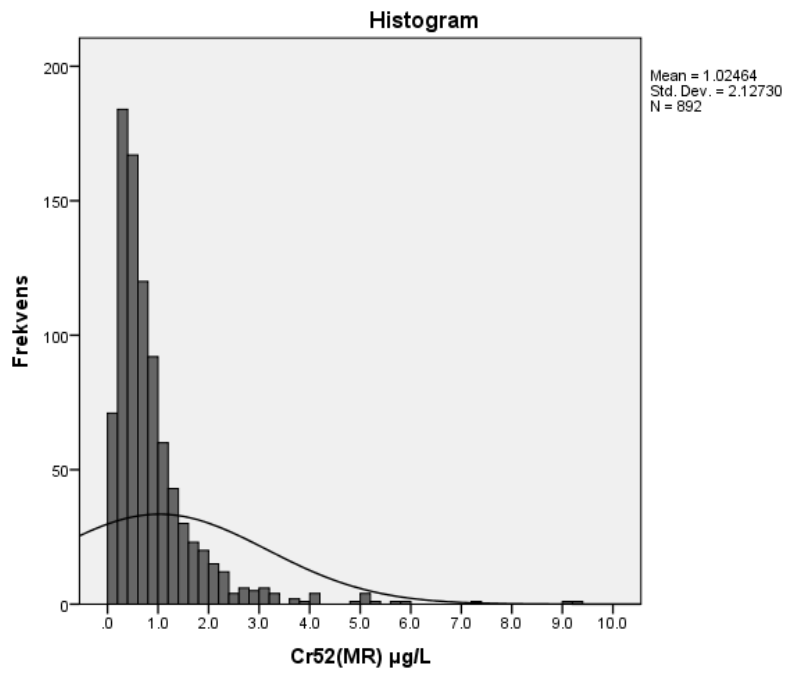
^a Multivariabel modell: Justert for yrke, områdetilhørighet, BMI, liv-hofte-ratio, familiær historie av diabetes og daglig røyking, i tillegg til alder og kjønn.

Figur 26 gir en oversikt over fordelingen av koboltkonsentrasjoner blant studiepopulasjonen (både personer med diabetes og kontroller). Figur 27 viser et box-plott med fordelingen av koboltkonsentrasjoner blant cases (personer med diabetes) og kontroller. Tabell 20 viser resultater fra den kondisjonelle logistiske regresjonen. Justert for alder og kjønn, estimeres OR for tredje tertil til 1,26 (95 % KI: 0,78 til 2,02), $P_{\text{trend}}=0,147$. Videre justeringer for BMI, liv-hofte-ratio, familiehistorie for diabetes, yrke, områdetilhørighet og daglig røyking, i tillegg til alder og kjønn, medførte en økning av estimatet for OR, OR=1,58 (95 % KI: 0,86 til 2,88), $P_{\text{trend}}=0,054$. Det ble ikke påvist vesentlige endringer av estimatet for OR etter ytterligere justeringer for fysisk aktivitet og alkoholinntak (resultater ikke vist).

304 av individene i studiepopulasjonen hadde verdier under 0,083 $\mu\text{g/L}$ som var satt som deteksjonsgrense i denne studien.

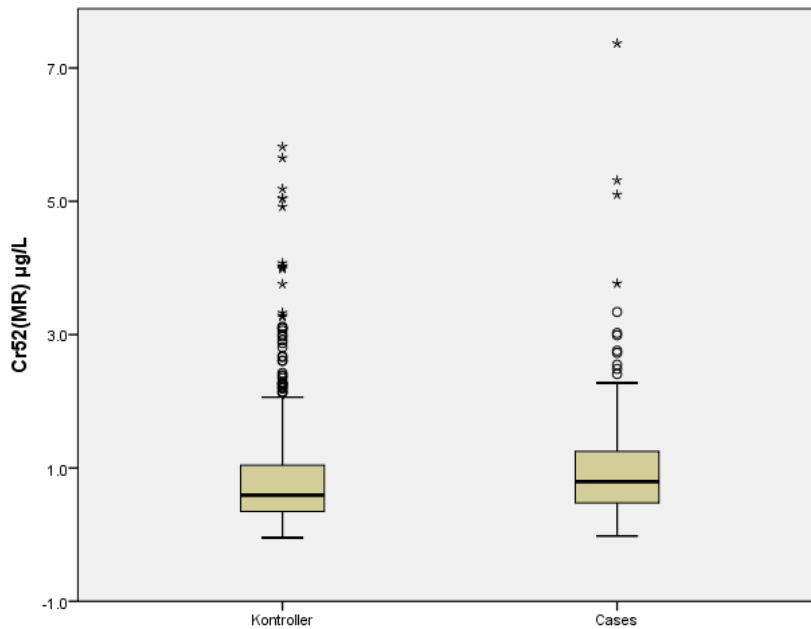
7.3.8 Krom

Fordeling av kromkonsentrasjoner



Figur 28: Fordeling av kromkonsentrasjoner i studiepopulasjonen (blant personer med diabetes og kontrollere).

Box-plott



Figur 29: Box-plott for kromkonsentrasjoner for kontrollere og personer med diabetes (cases).

Kondisjonell logistisk regresjonTabell 21: Forekomst av udiagnostisert type 2-diabetes med FINDRISC \geq 15 over tertiler av kromkonsentrasjoner, justert for potensielle konfoundere.

	Tertiler kromkonsentrasjoner			p-verdi (trend)	Modell R ²
	1	2	3		
Cut-off verdier ($\mu\text{g/L}$)	$\leq 0,43$	$>0,43$ og $\leq 0,85$	$>0,85$		
Cases/kontroller (n)	27/243	41/242	53/248		
Alders- og kjønnsjustert OR (95 % KI)	1,00 (referanse- gruppe)	1,60 (0,94 til 2,74)	2,20 (1,32 til 3,67)	0,003	0,02
Alder, kjønn og BMI- justert OR (95 % KI)	1,00 (referanse- gruppe)	1,59 (0,91 til 2,80)	2,26 (1,32 til 3,87)	0,004	0,15
Multivariabel modell^a OR (95 % KI)	1,00 (referanse- gruppe)	1,44 (0,75 til 2,75)	2,27 (1,22 til 4,24)	0,009	0,38

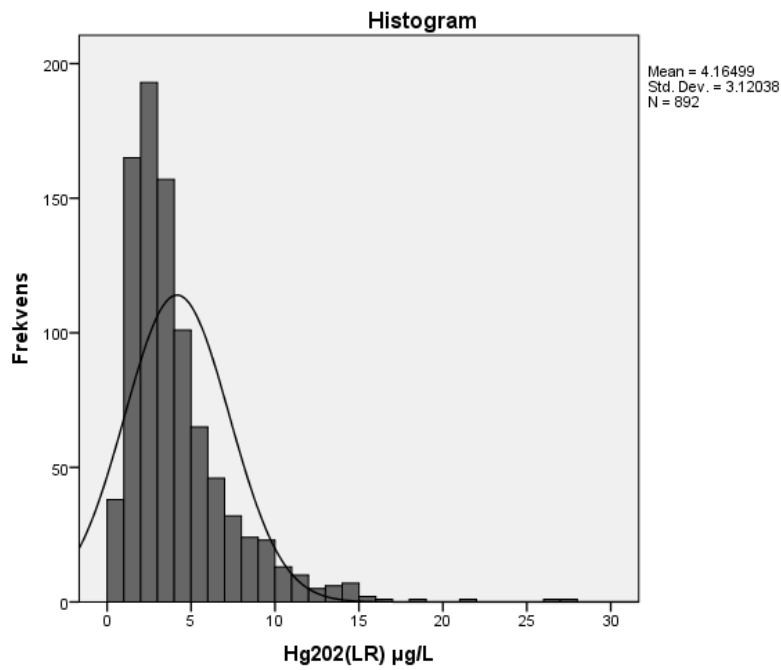
^a Multivariabel modell: Justert for yrke, områdetilhørighet, BMI, liv-hofte-ratio, familiær historie av diabetes og daglig røyking, i tillegg til alder og kjønn.

Figur 28 gir en oversikt over fordelingen av kromkonsentrasjoner blant studiepopulasjonen (både personer med diabetes og kontroller). Figur 29 viser et box-plott med fordelingen av kromkonsentrasjoner blant cases (personer med diabetes) og kontroller. Tabell 21 viser resultater fra den kondisjonelle logistiske regresjonen og antyder en stegvis og positiv assosiasjon mellom forekomst av type 2-diabetes og krom. Justert for alder og kjønn, estimeres OR for tredje tertil til 2,20 (95 % KI: 1,32 til 3,67), $P_{\text{trend}}=0,003$. Videre justering for BMI, liv-hofte-ratio, familiehistorie for diabetes, yrke, områdetilhørighet og daglig røyking, i tillegg til alder og kjønn, hadde bare mindre utslag for estimatet av OR, OR for tredje tertil=2,27 (95 % KI: 1,22 til 4,24), $P_{\text{trend}}=0,009$. Videre justeringer for alkoholinntak og fysisk aktivitet medførte ingen vesentlig endring av estimatet for OR (resultater ikke vist).

Med valgte deteksjonsgrense lik 0,4 $\mu\text{g/L}$ var det 260 individer i studiepopulasjonen som hadde verdier under deteksjonsgrensen. For disse individene ble kromkonsentrasjonene satt lik 0,2 $\mu\text{g/L}$ og inkludert i datasettet.

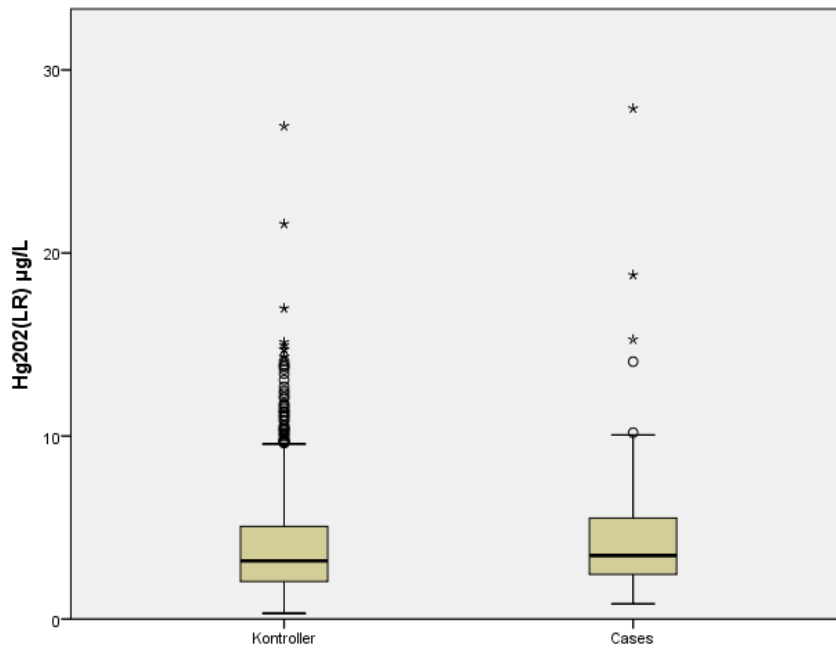
7.3.9 Kvikksølv

Fordeling av kvikksølvkonsentrasjoner



Figur 30: Fordeling av kvikksølvkonsentrasjoner i studiepopulasjonen (blant personer med diabetes og kontroller).

Box-plott



Figur 31: Box-plott for kvikksølvkonsentrasjoner for kontroller og personer med diabetes (cases).

Kondisjonell logistisk regresjonTabell 22: Forekomst av udiagnostisert type 2-diabetes med FINDRISC \geq 15 over kvartiler av kvikksølvkonsentrasjoner, justert for potensielle konfoundere.

	Kvartiler kvikksølvkonsentrasjoner				p-verdi (trend)	Modell R ²
	1	2	3	4		
Cut-off verdier ($\mu\text{g/L}$)	$\leq 2,04$	$> 2,04$ og $\leq 3,18$	$> 3,18$ og $\leq 5,08$	$> 5,08$		
Cases/kontroller (n)	16/175	35/179	27/181	36/183		
Alders- og kjønnsjustert OR (95 % KI)	1,00 (referanse- gruppe)	1,96 (1,02 til 3,75)	1,34 (0,68 til 2,64)	1,53 (0,79 til 2,97)	0,66	0,008
Alder, kjønn og BMI-justert OR (95 % KI)	1,00 (referanse- gruppe)	1,83 (0,92 til 3,659)	1,50 (0,73 til 3,11)	1,43 (0,71 til 2,90)	0,83	0,153
Multivariabel modell^a OR (95 % KI)	1,00 (referanse- gruppe)	2,31 (0,97 til 5,14)	1,67 (0,70 til 3,96)	1,63 (0,69 til 3,84)	0,80	0,400
Justerer i tillegg for inntak av sjømat OR (95 % KI)	1,00 (referanse- gruppe)	2,23 (0,97 til 5,14)	1,67 (0,70 til 3,96)	1,63 (0,69 til 3,84)	0,80	0,403

^a Multivariabel modell: Justert for yrke, områdetilhørighet, BMI, liv-hofte-ratio, familiær historie av diabetes og daglig røyking, i tillegg til alder og kjønn.

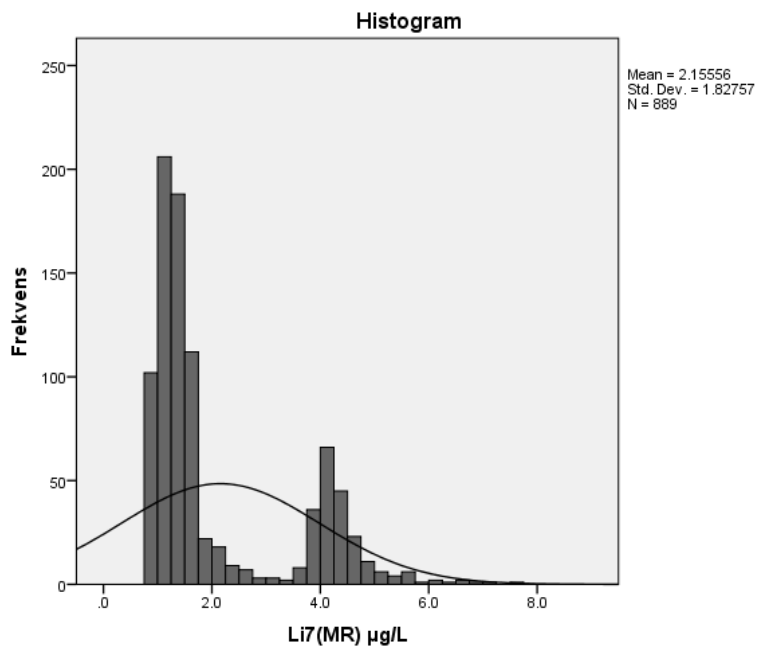
Figur 30 gir en oversikt over fordelingen av kvikksølvkonsentrasjoner blant studiepopulasjonen (både personer med diabetes og kontroller). Figur 31 viser et box-plott med fordelingen av kvikksølvkonsentrasjoner blant cases (personer med diabetes) og kontroller. Tabell 22 viser resultater fra den kondisjonelle logistiske regresjonen. Det kunne ikke påvises noen assosiasjon mellom forekomst av type 2-diabetes og konsentrasjoner av kvikksølv.

Justert for alder og kjønn estimeres OR for fjerde kvartil til 1,53 (95 %: 0,79 til 2,97), $P_{\text{trend}}=0,66$. Videre justering for BMI, liv-hofte-ratio, familiehistorie for diabetes, yrke, områdetilhørighet, daglig røyking og inntak av sjømat, i tillegg til alder og kjønn, hadde bare mindre utslag for estimatet av OR, OR for fjerde kvartil=1,63 (95 % KI: 0,69 til 3,84), $P_{\text{trend}}=0,80$. Videre justeringer for alkoholinntak og fysisk aktivitet medførte ingen vesentlig endring av estimatet for OR (resultater ikke vist).

Alle individene i studiepopulasjonen hadde kvikksølvverdier over 0,02 $\mu\text{g/L}$ som var satt som deteksjonsgrense.

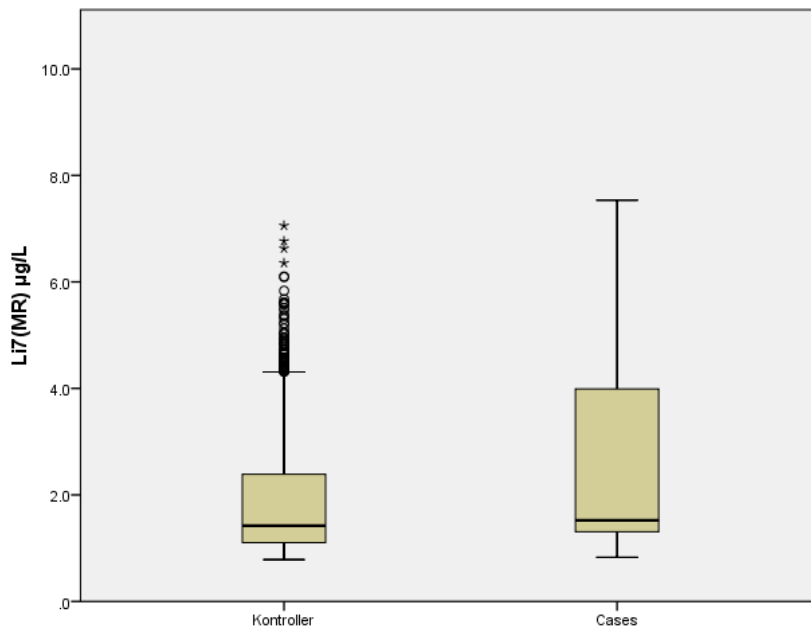
7.3.10 Litium

Fordeling av litiumkonsentrasjoner



Figur 32: Fordeling av litiumkonsentrasjoner i studiepopulasjonen (blant personer med diabetes og kontroller). Tre ekstremverdier er ikke synlig i histogrammet.

Box-plott



Figur 33: Box-plott for litiumkonsentrasjoner for kontroller og personer med diabetes (cases). Tre ekstremverdier er ikke synlige i box-plottet.

Kondisjonell logistisk regresjonTabell 23: Forekomst av udiagnostisert type 2-diabetes med FINDRISC \geq 15 over kvartiler av litiumkonsentrasjoner, justert for potensielle konfoundere.

	Kvartiler litiumkonsentrasjoner				p-verdi (trend)	Model 1 R ²
	1	2	3	4		
Cut-off verdier (µg/L)	$\leq 1,10$	$>1,10$ og $\leq 1,42$	$>1,42$ og $\leq 2,41$	$>2,41$		
Cases/kontroller (n)	15/177	39/187	25/185	42/182		
Alders- og kjønnsjustert OR (95 % KI)	1,00 (referanse-gruppe)	2,80 (1,46 til 5,35)	1,65 (0,83 til 3,26)	2,78 (1,47 til 5,25)	0,030	0,026
Alder, kjønn og BMI-justert OR (95 % KI)	1,00 (referanse-gruppe)	3,43 (1,72 til 6,84)	1,94 (0,94 til 4,02)	3,61 (1,83 til 7,11)	0,009	0,163
Multivariabel modell^a OR (95 % KI)	1,00 (referanse-gruppe)	3,14 (1,29 til 7,65)	1,52 (0,58 til 3,93)	2,06 (0,84 til 5,04)	0,86	0,382

^a Multivariabel modell: Justert for yrke, områdetilhørighet, BMI, liv-hofte-ratio, familiehistorie av diabetes og daglig røyking, i tillegg til alder og kjønn.

Figur 32 gir en oversikt over fordelingen av litiumkonsentrasjoner blant studiepopulasjonen (både personer med diabetes og kontroller). Figur 33 viser et box-plott med fordelingen av litiumkonsentrasjoner blant cases (personer med diabetes) og kontroller. Tabell 23 viser resultater fra den kondisjonelle logistiske regresjonen. Justert for alder og kjønn, antydes det en mulig assosiasjon mellom type 2-diabetes og litium. OR for fjerde kvartil estimeres til 2,78 (95 % KI: 1,47 til 5,25), $P_{\text{trend}}=0,030$. Justering for BMI, i tillegg til alder og kjønn, økte estimatet for OR og OR for fjerde kvartil ble bestemt til 3,61 (95 % KI: 1,83 til 7,11), $P_{\text{trend}}=0,009$. Videre justering for liv-hofte-ratio, familiehistorie for diabetes, yrke, områdetilhørighet og daglig røyking, i tillegg til alder, kjønn og BMI, reduserte estimatet av OR, OR for fjerde kvartil=2,06 (95 % KI: 0,84 til 5,04), $P_{\text{trend}}=0,86$.

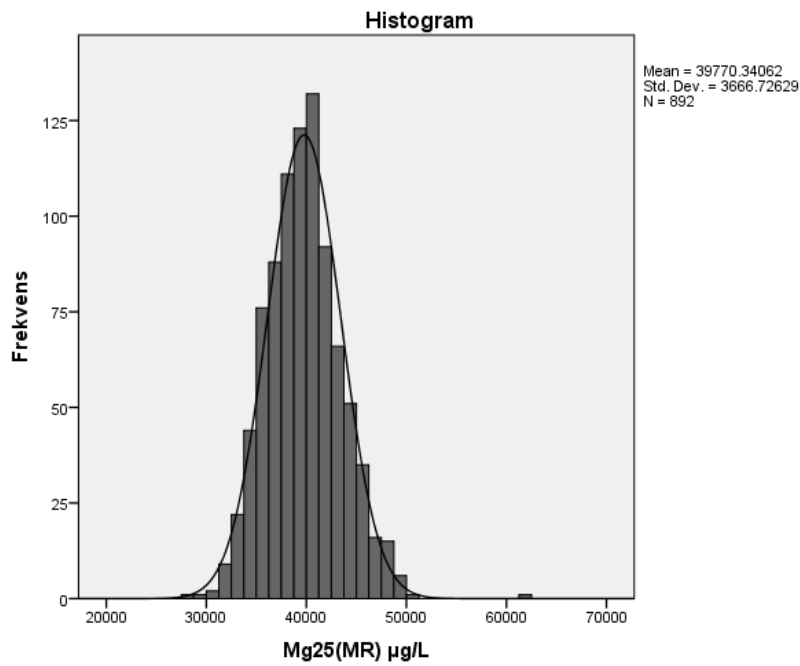
OR for andre kvartil antyder imidlertid en sammenheng mellom litium og type 2-diabetes. OR justert for alder og kjønn bestemmes for andre kvartil til 2,80 (95 % KI: 1,46 til 5,35). Videre justering for BMI, liv-hofte-ratio, familiehistorie for diabetes, yrke, områdetilhørighet og daglig røyking, i tillegg til alder og kjønn, økte estimatet for OR for fjerde kvartil til 3,14 (95 % KI: 1,29 til 7,65). Det kunne dermed påvises en mulig økt forekomst av type 2-diabetes blant personer med litiumkonsentrasjoner i andre kvartil. Assosiasjonen viser imidlertid ikke en dose-avhengig respons, $P_{\text{trend}}=0,86$.

Videre justeringer for alkoholinntak og fysisk aktivitet medførte ingen vesentlig endring av estimatet for OR (resultater ikke vist).

Alle individene i studiepopulasjonen hadde litiumverdier over 0,6 µg/L som var satt som deteksjonsgrense. Tre ekstremverdier var ekskludert fra den kondisjonelle logistiske regresjonen, grunnet antatt behandling med litiumpreparater.

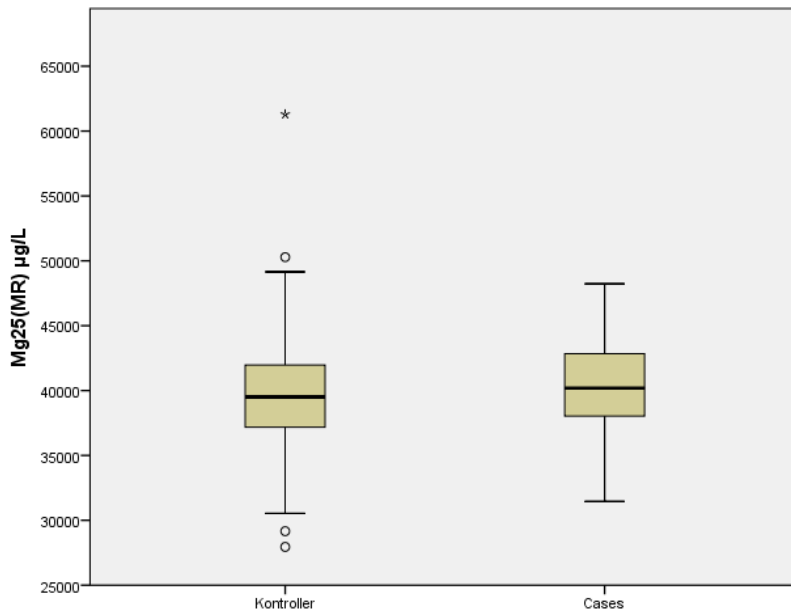
7.3.11 Magnesium

Fordeling av magnesiumkonsentrasjoner



Figur 34: Fordeling av magnesiumkonsentrasjoner i studiepopulasjonen (blant personer med diabetes og kontrollere).

Box-plott



Figur 35: Box-plott for magnesiumkonsentrasjoner for kontrollere og personer med diabetes (cases).

Kondisjonell logistisk regresjonTabell 24: Forekomst av udiagnostisert type 2-diabetes med FINDRISC \geq 15 over kvartiler av magnesiumkonsentrasjoner, justert for potensielle konfoundere.

	Kvartiler magnesiumkonsentrasjoner				p-verdi (trend)	Modell R ²
	1	2	3	4		
Cut-off verdier ($\mu\text{g/L}$)	≤ 37154	>37154 og ≤ 39504	>39504 og ≤ 41973	>41973		
Cases/kontroller (n)	22/176	27/186	28/186	44/185		
Alders- og kjønnsjustert OR (95 % KI)	1,00 (referanse- gruppe)	1,08 (0,58 til 2,01)	1,11 (0,60 til 2,05)	1,71 (0,96 til 3,02)	0,047	0,008
Alder, kjønn og BMI-justert OR (95 % KI)	1,00 (referanse- gruppe)	1,19 (0,62 til 2,30)	0,99 (0,52 til 1,89)	1,39 (0,76 til 2,55)	0,32	0,133
Multivariabel modell^a OR (95 % KI)	1,00 (referanse- gruppe)	1,08 (0,51 til 2,30)	0,87 (0,41 til 1,84)	1,10 (0,55 til 2,21)	0,85	0,365

^a Multivariabel modell: Justert for yrke, områdetilhørighet, BMI, liv-hofte-ratio, familiær historie av diabetes og daglig røyking, i tillegg til alder og kjønn.

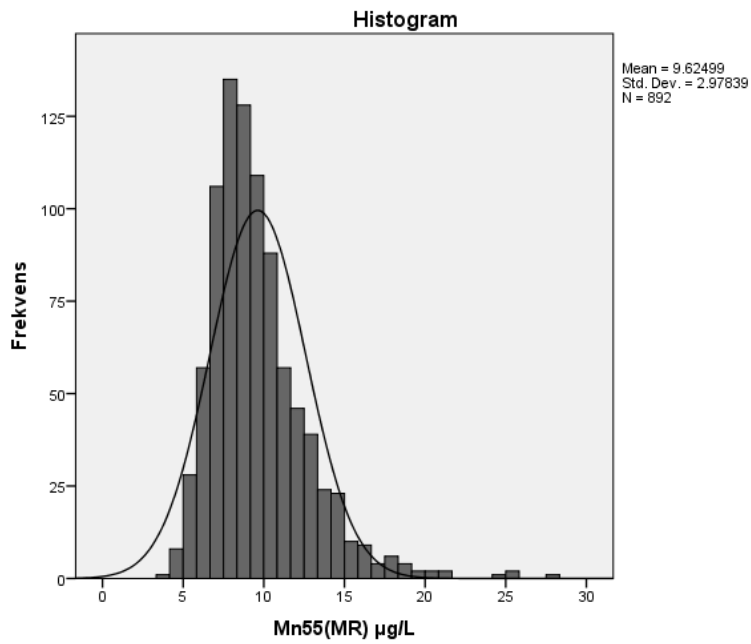
Figur 34 gir en oversikt over fordelingen av magnesiumkonsentrasjoner blant studiepopulasjonen (både personer med diabetes og kontroller). Figur 35 viser et box-plott med fordelingen av magnesiumkonsentrasjoner blant cases (personer med diabetes) og kontroller. Tabell 24 viser resultater fra den kondisjonelle logistiske regresjonen. Justert for alder og kjønn, antydes det en mulig assosiasjon mellom type 2-diabetes og magnesium, OR for fjerde kvartil ble bestemt til 1,71 (95 % KI: 0,96 til 3,02), $P_{\text{trend}}=0,047$. Justert for BMI, i tillegg til alder og kjønn, ble estimatet for OR redusert. OR for fjerde kvartil ble bestemt til 1,39 (95 % KI: 0,76 til 2,55), $P_{\text{trend}}=0,324$. Videre justeringer for liv-hofte-ratio, familiehistorie for diabetes, yrke, områdetilhørighet og daglig røyking, i tillegg til alder, kjønn og BMI, reduserte estimatet av OR ytterligere: OR for fjerde kvartil: 1,10 (95 % KI: 0,55 til 2,21), $P_{\text{trend}}=0,845$.

Videre justeringer for alkoholinntak og fysisk aktivitet medførte ingen vesentlig endring av estimatet for OR (resultater ikke vist).

Alle individene i studiepopulasjonen hadde magnesiumverdier var over 7 $\mu\text{g/L}$ som var satt som valgte deteksjonsgrense.

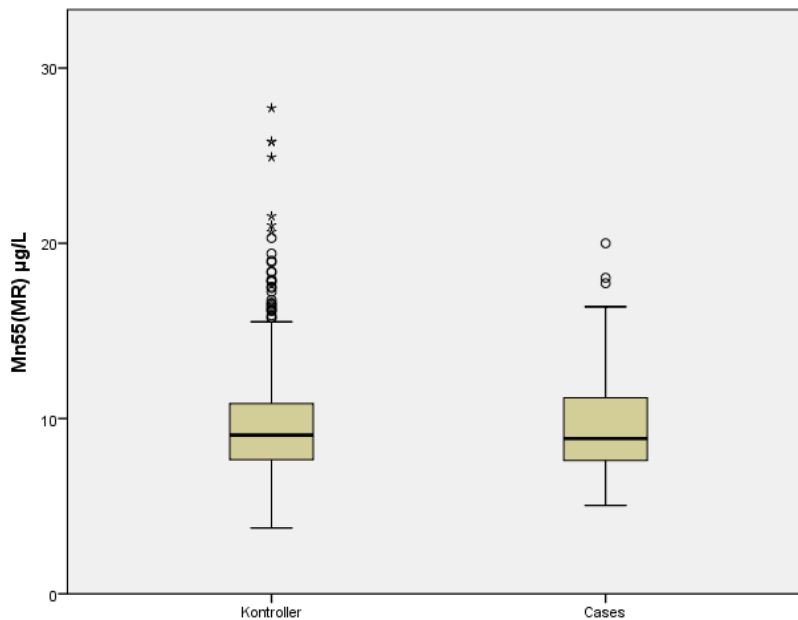
7.3.12 Mangan

Fordeling av mangankonsentrasjoner



Figur 36: Fordeling av mangankonsentrasjoner i studiepopulasjonen (blant personer med diabetes og kontroller).

Box-plott



Figur 37: Box-plott for mangankonsentrasjoner for kontroller og personer med diabetes (cases).

Kondisjonell logistisk regresjonTabell 25: Forekomst av udiagnostisert type 2-diabetes med FINDRISC \geq 15 over kvartiler av mangankonsentrasjoner, justert for potensielle konfoundere.

	Kvartiler mangankonsentrasjoner				P-verdi (trend)	Modell R ²
	1	2	3	4		
Cut-off verdier (µg/L)	$\leq 7,65$	$>7,65$ og $\leq 9,06$	$>9,06$ og $\leq 10,86$	$>10,86$		
Cases/kontroller (n)	34/183	32/183	20/183	35/184		
Alders- og kjønnsjustert OR (95 % KI)	1,00 (referanse-gruppe)	0,97 (0,56 til 1,67)	0,57 (0,31 til 1,03)	1,09 (0,64 til 1,87)	0,86	0,010
Alder, kjønn og BMI-justert OR (95 % KI)	1,00 (referanse-gruppe)	0,91 (0,51 til 1,61)	0,61 (0,32 til 1,15)	1,04 (0,59 til 1,86)	0,91	0,136
Multivariabel modell^a OR (95 % KI)	1,00 (referanse-gruppe)	0,99 (0,50 til 1,95)	0,62 (0,30 til 1,30)	0,88 (0,44 til 1,78)	0,62	0,368

^a Multivariabel modell: Justert for yrke, områdetilhørighet, BMI, liv-hofte-ratio, familær historie av diabetes og daglig røyking, i tillegg til alder og kjønn.

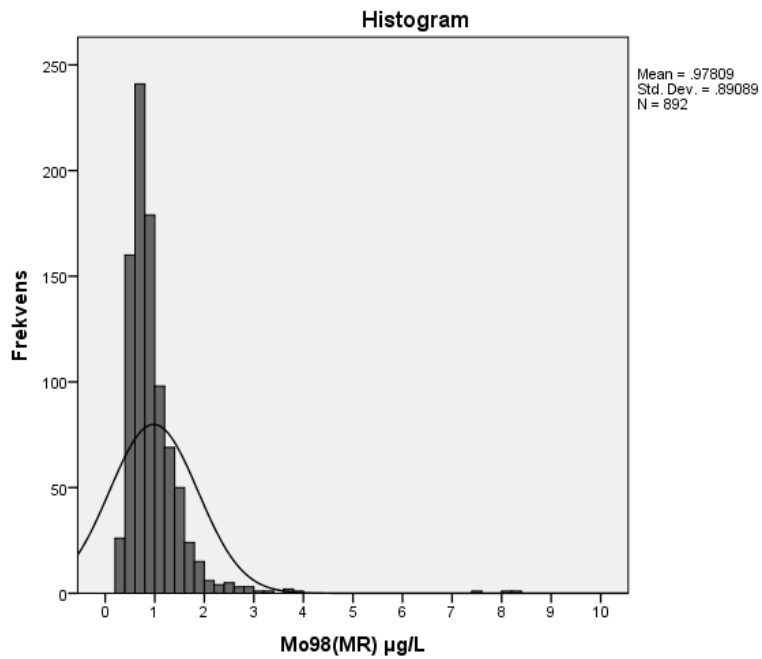
Figur 36 gir en oversikt over fordelingen av mangankonsentrasjoner blant studiepopulasjonen (både personer med diabetes og kontroller). Figur 37 viser et box-plott med fordelingen av mangankonsentrasjoner blant cases (personer med diabetes) og kontroller. Tabell 25 viser resultater fra den kondisjonelle logistiske regresjonen. Det kunne ikke påvises noen assosiasjon mellom forekomst av type 2-diabetes og mangan. Justert for alder og kjønn, antydes det ingen sammenheng mellom forekomst av diabetes og mangan. OR for fjerde kvartil bestemmes til 1,09 (95 % KI: 0,64 til 1,87), $P_{\text{trend}}=0,857$. Videre justeringer for BMI, liv-hofte-ratio, familiehistorie for diabetes, yrke, områdetilhørighet og daglig røyking, i tillegg til alder og kjønn, reduserte estimatet av OR ytterligere, OR for fjerde kvartil: 0,88 (95 % KI: 0,44 til 1,78), $P_{\text{trend}}=0,623$.

Videre justeringer for alkoholinntak og fysisk aktivitet medførte ingen vesentlig endring av estimatet for OR (resultater ikke vist).

Alle individene i studiepopulasjonen hadde manganverdier over 0,4 µg/L som var satt som valgte deteksjonsgrense.

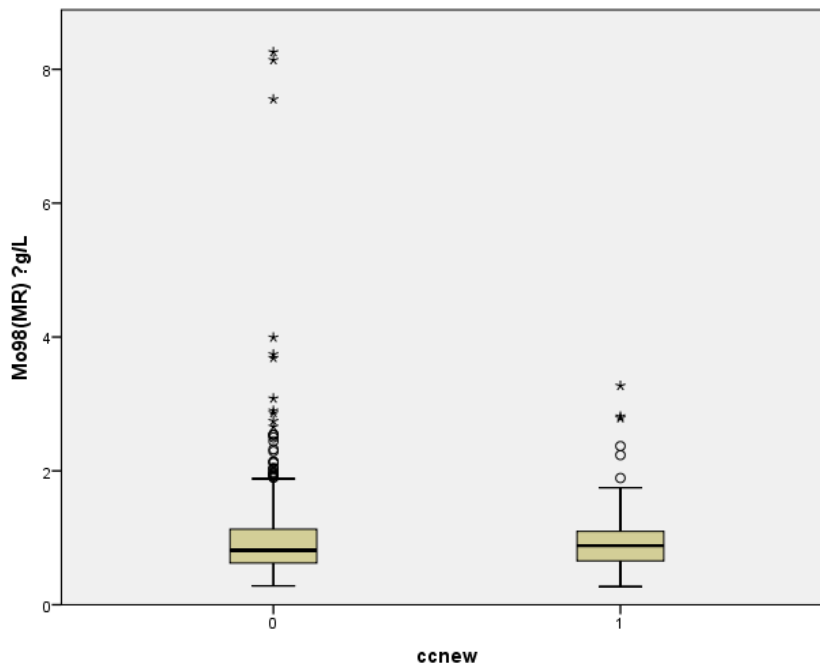
7.3.13 Molybden

Fordeling av molybdenkonsentrasjoner



Figur 38: Fordeling av molybdenkonsentrasjoner i studiepopulasjonen (blant personer med diabetes og kontrollere).

Box-plott



Figur 39: Box-plott for molybdenkonsentrasjoner for kontrollere og personer med diabetes (cases).

Kondisjonell logistisk regresjonTabell 26: Forekomst av udiagnostisert type 2-diabetes med FINDRISC \geq 15 over kvartiler av molybdenkonsentrasjoner, justert for potensielle konfoundere.

	Kvartiler molybdenkonsentrasjoner				p-verdi (trend)	Modell R ²
	1	2	3	4		
Cut-off verdier ($\mu\text{g/L}$)	$\leq 0,62$	$>0,62$ og $\leq 0,81$	$>0,81$ og $\leq 1,13$	$>1,13$		
Cases/kontroller (n)	29/185	26/187	40/183	26/178		
Alders- og kjønnsjustert OR (95 % KI)	1,00 (referanse- gruppe)	0,99 (0,56 til 1,78)	1,42 (0,83 til 2,43)	0,99 (0,56 til 1,78)	0,91	0,004
Alder, kjønn og BMI-justert OR (95 % KI)	1,00 (referanse- gruppe)	0,99 (0,53 til 1,84)	1,32 (0,74 til 2,34)	1,05 (0,57 til 1,95)	0,78	0,132
Multivariabel modell^a OR (95 % KI)	1,00 (referanse- gruppe)	0,86 (0,42 til 1,78)	0,96 (0,49 til 1,90)	1,13 (0,54 til 2,37)	0,64	0,365

^a Multivariabel modell: Justert for yrke, områdetilhørighet, BMI, liv-hofte-ratio, familiær historie av diabetes og daglig røyking, i tillegg til alder og kjønn.

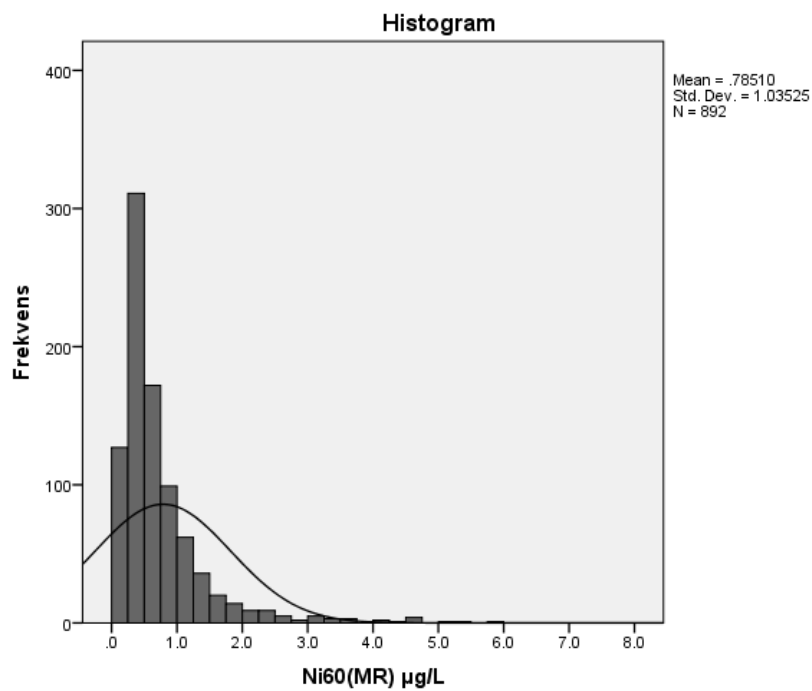
Figur 38 gir en oversikt over fordelingen av molybdenkonsentrasjoner blant studiepopulasjonen (både personer med diabetes og kontroller). Figur 39 viser et box-plott med fordelingen av molybdenkonsentrasjoner blant cases (personer med diabetes) og kontroller. Tabell 26 viser resultater fra den kondisjonelle logistiske regresjonen. Det kunne ikke påvises noen assosiasjon mellom forekomst av type 2-diabetes og molybden. Justert for alder og kjønn, antydes det ingen sammenheng mellom forekomst av diabetes og molybden. OR for fjerde kvartil bestemmes til 0,99 (95 % KI: 0,56 til 1,78). Videre justeringer for BMI, liv-hofte-ratio, familiehistorie for diabetes, yrke, områdetilhørighet og daglig røyking, i tillegg til alder og kjønn, endret ikke estimatet for OR i vesentlig grad, OR for fjerde kvartil: 1,13 (95 % KI: 0,54 til 2,37), $P_{\text{trend}}=0,64$.

Videre justeringer for alkoholinntak og fysisk aktivitet medførte ingen vesentlig endring av estimatet for OR (resultater ikke vist).

Med valgte deteksjonsgrense lik 0,4 $\mu\text{g/L}$ var det 26 individer som hadde verdier under deteksjonsgrensen. Disse verdiene ble satt lik 0,2 $\mu\text{g/L}$ og inkludert i datasettet.

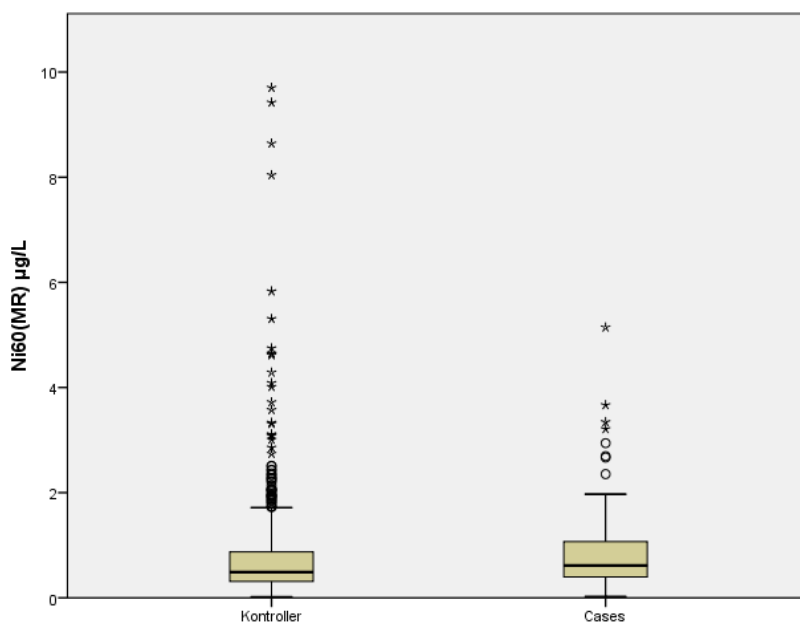
7.3.14 Nikkel

Fordeling av nikkelkonsentrasjoner



Figur 40: Fordeling av nikkelkonsentrasjoner i studiepopulasjonen (blant personer med diabetes og kontrollere).

Box-plott



Figur 41: Box-plott for nikkelkonsentrasjoner for kontrollere og personer med diabetes (cases).

Kondisjonell logistisk regresjonTabell 27: Forekomst av udiagnostisert type 2-diabetes med FINDRISC \geq 15 over kvartiler av nikkelkonsentrasjoner, justert for potensielle konfoundere.

	Kvartiler nikkelkonsentrasjoner				p-verdi (trend)	Modell R ²
	1	2	3	4		
Cut-off verdier ($\mu\text{g/L}$)	$\leq 0,31$	$>0,31$ og $\leq 0,49$	$>0,49$ og $\leq 0,87$	$>0,87$		
Cases/kontroller (n)	23/180	22/185	36/184	40/183		
Alders- og kjønnsjustert OR (95 % KI)	1,00 (referanse- gruppe)	0,97 (0,52 til 1,83)	1,66 (0,93 til 2,96)	1,93 (1,09 til 3,41)	0,008	0,015
Alder, kjønn og BMI-justert OR (95 % KI)	1,00 (referanse- gruppe)	0,98 (0,51 til 1,90)	1,80 (0,98 til 3,32)	2,05 (1,12 til 3,75)	0,008	0,146
Multivariabel modell^a OR (95 % KI)	1,00 (referanse- gruppe)	0,91 (0,42 til 1,99)	1,56 (0,77 til 3,18)	1,82 (0,91 til 3,64)	0,049	0,373

^a Multivariabel modell: Justert for yrke, områdetilhørighet, BMI, liv-hofte-ratio, familær historie av diabetes og daglig røyking, i tillegg til alder og kjønn.

Figur 40 gir en oversikt over fordelingen av nikkelkonsentrasjoner blant studiepopulasjonen (både personer med diabetes og kontroller). Figur 41 viser et box-plott med fordelingen av nikkelkonsentrasjoner blant cases (personer med diabetes) og kontroller. Tabell 27 viser resultater fra den kondisjonelle logistiske regresjonen. Det antydes en sammenheng mellom forekomsten av diabetes og nikkel, både før og etter justering for potensielle konfunderende faktorer.

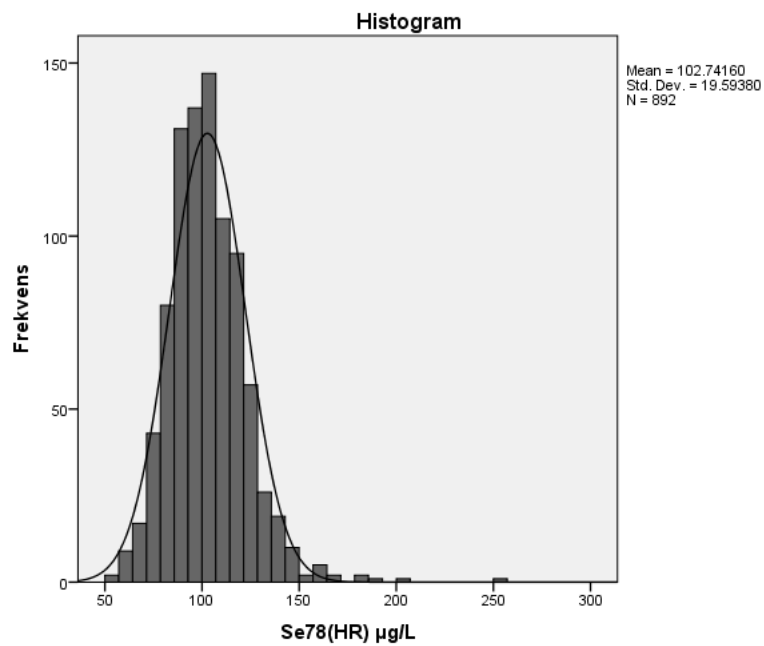
Justert for alder og kjønn estimeres OR for fjerde kvartil til 1,93 (95 % KI: 1,09 til 3,41), $P_{\text{trend}}=0,008$. Justering for BMI endrer estimatet for OR bare i mindre grad og OR for fjerde kvartil bestemmes til 2,05 (95 % KI: 1,12 til 3,75), $P_{\text{trend}}=0,008$. Videre justering for liv-hofte-ratio, familiehistorie for diabetes, yrke, områdetilhørighet, daglig røyking i tillegg til alder, kjønn og BMI reduserte estimatet av OR, OR for fjerde kvartil=1,82 (95 % KI: 0,91 til 3,64), $P_{\text{trend}}=0,049$.

Videre justeringer for alkoholinntak og fysisk aktivitet medførte ingen vesentlig endring av estimatet for OR (resultater ikke vist).

Med valgte deteksjonsgrense lik 0,22 $\mu\text{g/L}$ var det 101 individer med konsentrasjoner under deteksjonsgrensen.

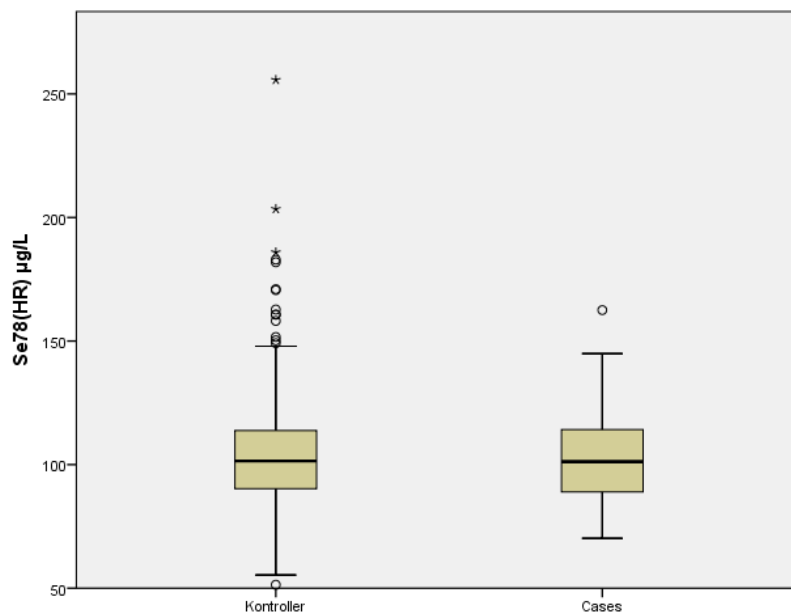
7.3.15 Selen

Fordeling av selenkonsentrasjoner



Figur 42: Fordeling av selenkonsentrasjoner i studiepopulasjonen (blant personer med diabetes og kontroller).

Box-plott



Figur 43: Box-plott for selenkonsentrasjoner for kontroller og personer med diabetes (cases).

Kondisjonell logistisk regresjonTabell 28: Forekomst av udiagnostisert type 2-diabetes med FINDRISC \geq 15 over kvartiler av selenkonsentrasjoner, justert for potensielle konfoundere.

	Kvartiler selenkonsentrasjoner				p-verdi (trend)	Modell R ²
	1	2	3	4		
Cut-off verdier ($\mu\text{g/L}$)	$\leq 90,26$	$>90,26$ og $\leq 101,43$	$>101,43$ og $\leq 114,05$	$>114,05$		
Cases/kontroller (n)	32/173	29/182	26/180	27/183		
Alders- og kjønnsjustert OR (95 % KI)	1,00 (referanse- gruppe)	0,93 (0,52 til 1,65)	0,81 (0,45 til 1,46)	0,79 (0,44 til 1,41)	0,38	0,002
Alder, kjønn og BMI-justert OR (95 % KI)	1,00 (referanse- gruppe)	1,01 (0,55 til 1,86)	0,81 (0,43 til 1,51)	0,89 (0,48 til 1,64)	0,59	0,148
Multivariabel modell^a OR (95 % KI)	1,00 (referanse- gruppe)	0,99 (0,49 til 2,03)	0,78 (0,37 til 1,66)	1,02 (0,49 til 2,13)	0,95	0,392
Videre justering for inntak av sjømat OR (95 % KI)	1,00 (referanse- gruppe)	0,98 (0,48 til 2,01)	0,75 (0,35 til 1,59)	0,96 (0,46 til 2,01)	0,79	0,397

^a Multivariabel modell: Justert for yrke, områdetilhørighet, BMI, liv-hofte-ratio, familiær historie av diabetes og daglig røyking, i tillegg til alder og kjønn.

Figur 42 gir en oversikt over fordelingen av selenkonsentrasjoner blant studiepopulasjonen (både personer med diabetes og kontroller). Figur 43 viser et box-plott med fordelingen av selenkonsentrasjoner blant cases (personer med diabetes) og kontroller. Tabell 28 viser resultater fra den kondisjonelle logistiske regresjonen. Det kunne ikke påvises noen assosiasjon mellom forekomst av type 2-diabetes og selen.

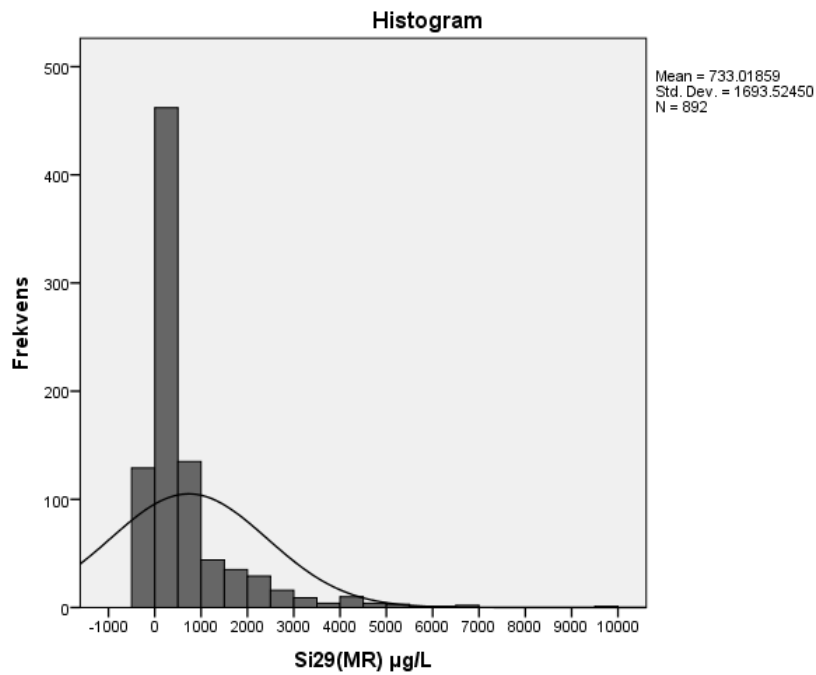
Justert for alder og kjønn estimeres OR for fjerde kvartil til 0,89 (95 % KI: 0,48 til 1,64), $P_{\text{trend}}=0,38$. Videre justering for BMI, liv-hofte-ratio, familiehistorie for diabetes, yrke, områdetilhørighet, daglig røyking og inntak av sjømat, i tillegg til alder og kjønn, hadde bare mindre innvirkning på estimatet for OR, OR for fjerde kvartil=0,96 (95 % KI: 0,46 til 2,01), $P_{\text{trend}}=0,79$.

Videre justeringer for alkoholinntak og fysisk aktivitet medførte ingen vesentlig endring av estimatet for OR (resultater ikke vist).

Alle individene i studiepopulasjonen hadde selenverdier over 3 $\mu\text{g/L}$ som var satt som deteksjonsgrense.

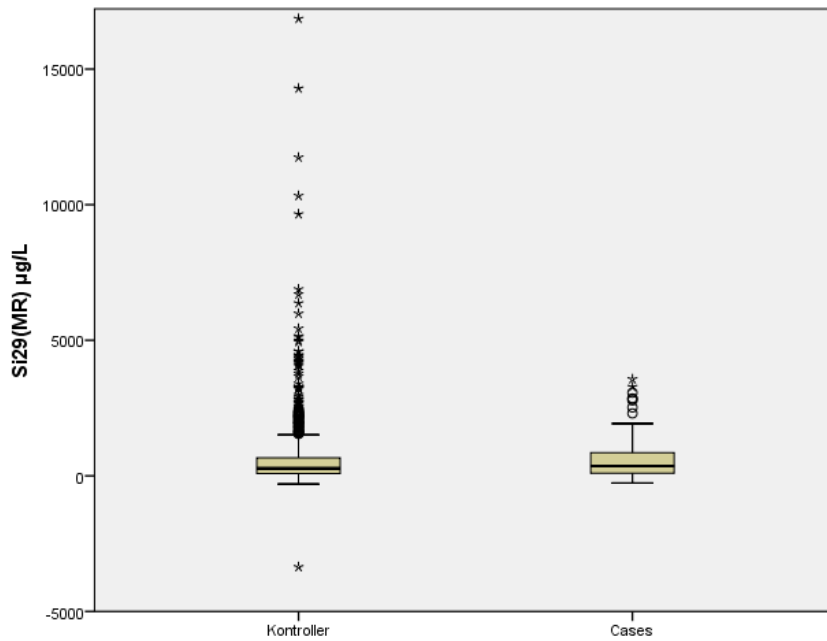
7.3.16 Silisium

Fordeling av silisiumkonsentrasjoner



Figur 44: Fordeling av silisiumkonsentrasjoner i studiepopulasjonen (blant personer med diabetes og kontroller).

Box-plott



Figur 45: Box-plott for silisiumkonsentrasjoner for kontroller og personer med diabetes (cases).

Kondisjonell logistisk regresjonTabell 29: Forekomst av udiagnostisert type 2-diabetes med FINDRISC \geq 15 over tertiler av silisiumkonsentrasjoner, justert for potensielle konfoundere.

	Tertiler silisiumkonsentrasjoner			p-verdi (trend)	Modell R ²
	1	2	3		
Cut-off verdier (μg/L)	≤ 147	> 147 og ≤ 498	> 498		
Cases/kontroller (n)	39/244	36/246	46/243		
Alders- og kjønnsjustert OR (95 % KI)	1,00 (referanse- gruppe)	0,86 (0,52 til 1,42)	1,17 (0,73 til 1,88)	0,34	0,003
Alder, kjønn og BMI-justert OR (95 % KI)	1,00 (referanse- gruppe)	0,86 (0,51 til 1,47)	1,12 (0,68 til 1,86)	0,49	0,131
Multivariabel modell^a OR (95 % KI)	1,00 (referanse- gruppe)	1,11 (0,58 til 2,11)	1,09 (0,59 til 2,00)	0,84	0,365

^a Multivariabel modell: Justert for yrke, områdetilhørighet, BMI, liv-hofte-ratio, familiær historie av diabetes og daglig røyking, i tillegg til alder og kjønn.

Figur 44 gir en oversikt over fordelingen av silisiumkonsentrasjoner blant studiepopulasjonen (både personer med diabetes og kontroller). Figur 45 viser et box-plott med fordelingen av silisiumkonsentrasjoner blant cases (personer med diabetes) og kontroller. Tabell 29 viser resultater fra den kondisjonelle logistiske regresjonen. Det kunne ikke påvises noen assosiasjon mellom forekomst av type 2-diabetes og silisium.

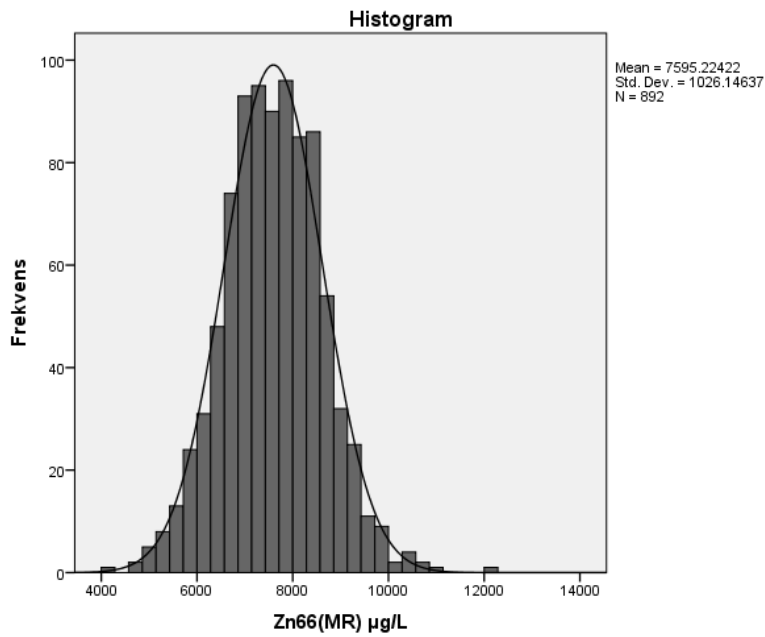
Justert for alder og kjønn, estimeres OR for tredje tertil til 1,17 (95 % KI: 0,73 til 1,88), $P_{\text{trend}}=0,35$. Videre justering for BMI, liv-hofte-ratio, familiehistorie for diabetes, yrke, områdetilhørighet og daglig røyking, i tillegg til alder og kjønn, hadde bare mindre innvirkning på estimatet for OR, OR for tredje tertil=1,09 (95 % KI: 0,59 til 2,00), $P_{\text{trend}}=0,84$.

Videre justeringer for alkoholinntak og fysisk aktivitet medførte ingen vesentlig endring av estimatet for OR (resultater ikke vist).

Med valgte deteksjonsgrense 80 μ g/L hadde 214 individer silisiumverdier under deteksjonsgrensen.

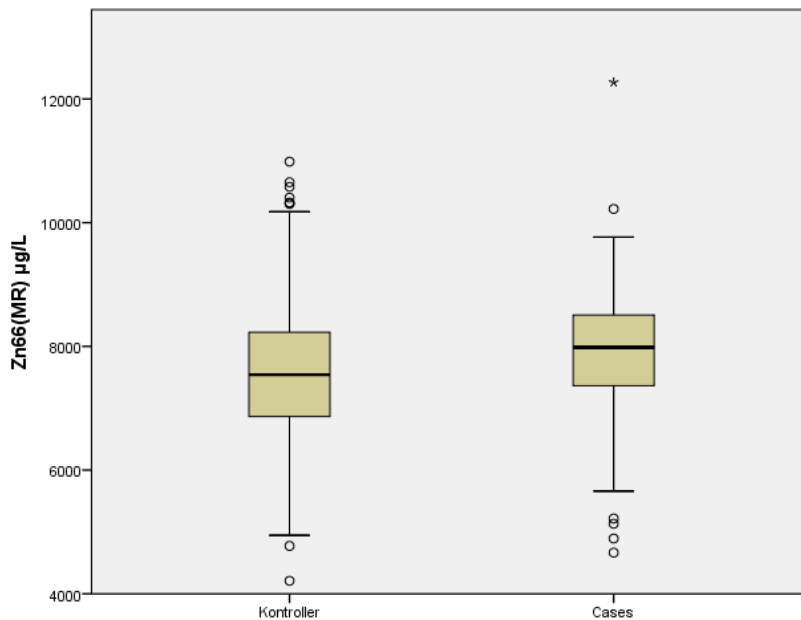
7.3.17 Sink

Fordeling av sinkkonsentrasjoner



Figur 46: Fordeling av sinkkonsentrasjoner i studiepopulasjonen (blant personer med diabetes og kontroller).

Box-plott



Figur 47: Box-plott for sinkkonsentrasjoner for kontroller og personer med diabetes (cases).

Kondisjonell logistisk regresjonTabell 30: Forekomst av udiagnostisert type 2-diabetes med FINDRISC \geq 15 over kvartiler av sinkkonsentrasjoner, justert for potensielle konfoundere.

	Kvartiler sinkkonsentrasjoner				p-verdi (trend)	Modell R ²
	1	2	3	4		
Cut-off verdier ($\mu\text{g/L}$)	≤ 6857	>6857 og ≤ 7541	>7541 og ≤ 8227	>8227		
Cases/kontroller (n)	13/183	23/183	37/184	48/183		
Alders- og kjønnsjustert OR (95 % KI)	1,00 (referanse-gruppe)	1,74 (0,84 til 3,60)	2,77 (1,39 til 5,53)	3,86 (1,93 til 7,70)	<0,001	0,033
Alder, kjønn og BMI-justert OR (95 % KI)	1,00 (referanse-gruppe)	1,83 (0,86 til 3,94)	2,09 (1,01 til 4,32)	3,03 (1,47 til 6,25)	0,002	0,147
Multivariabel modell^a OR (95 % KI)	1,00 (referanse-gruppe)	1,68 (0,71 til 3,97)	1,78 (0,77 til 4,12)	2,28 (1,00 til 5,21)	0,06	0,371

^a Multivariabel modell: Justert for yrke, områdetilhørighet, BMI, liv-hofte-ratio, familiær historie av diabetes og daglig røyking, i tillegg til alder og kjønn.

Figur 46 gir en oversikt over fordelingen av sinkkonsentrasjoner blant studiepopulasjonen (både personer med diabetes og kontroller). Figur 47 viser et box-plott med fordelingen av sinkkonsentrasjoner blant cases (personer med diabetes) og kontroller. Tabell 30 viser resultater fra den kondisjonelle logistiske regresjonen. Det antydes en mulig sammenheng mellom sink og forekomsten av type 2-diabetes.

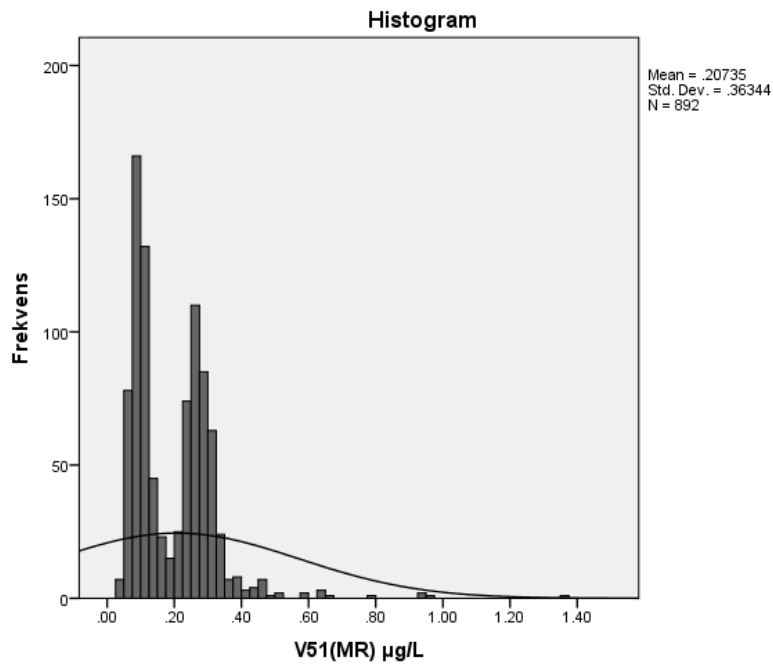
Justert for alder og kjønn, estimeres OR for fjerde kvartil til 3,86 (95 % KI: 1,93 til 7,70), $P_{\text{trend}} < 0,001$. Videre justering for BMI i tillegg til alder og kjønn, reduserte estimatet for OR noe og OR for fjerde kvartil ble bestemt til 3,03 (95 % KI: 1,47 til 6,25), $P_{\text{trend}} = 0,002$. Ytterligere justert for liv-hofte-ratio, familiehistorie for diabetes, yrke, områdetilhørighet og daglig røyking, i tillegg til alder, kjønn og BMI, reduserte estimatet for OR ytterligere, OR for fjerde kvartil = 2,28 (95 % KI: 1,00 til 5,21), $P_{\text{trend}} = 0,06$.

Videre justeringer for alkoholinntak og fysisk aktivitet medførte ingen vesentlig endring av estimatet for OR (resultater ikke vist).

Alle individene i studiepopulasjonen hadde verdier 0,5 $\mu\text{g/L}$ som var satt som deteksjonsgrense.

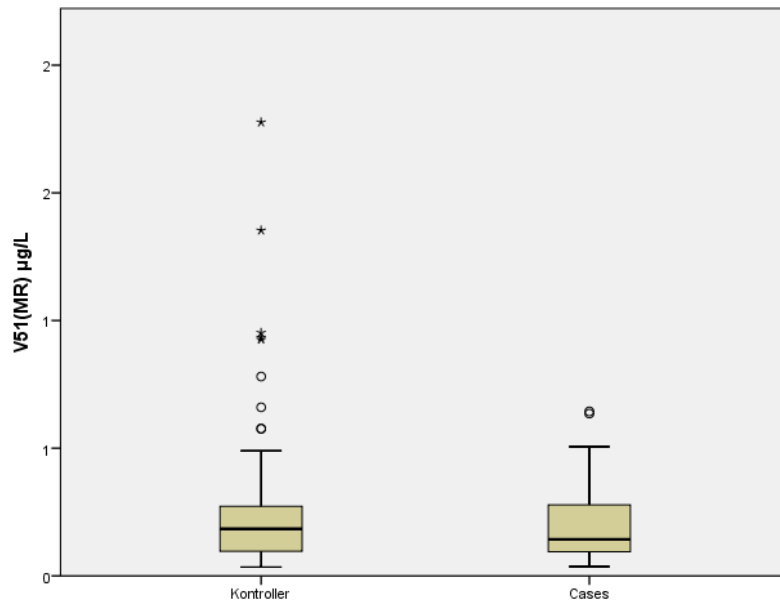
7.3.18 Vanadium

Fordeling av vanadiumkonsentrasjoner



Figur 48: Fordeling av vanadiumkonsentrasjoner i studiepopulasjonen (blant personer med diabetes og kontrollere).

Box-plott



Figur 49: Box-plott for vanadiumkonsentrasjoner for kontrollere og personer med diabetes (cases).

Kondisjonell logistisk regresjon

Tabell 31: Forekomst av udiagnostisert type 2-diabetes med FINDRISC \geq 15 over tertiler av vanadiumkonsentrasjoner, justert for potensielle konfoundere. 374 individer med verdier under deteksjonsgrensen. Disse verdiene ble satt lik 0,061 μ g/L og inkludert i datasettet.

	Tertiler vanadiumkonsentrasjoner			p-verdi (trend)	Modell R ²
	1	2	3		
Cut-off verdier (μ g/L)	$\leq 0,122$	$>0,122$ og $\leq 0,257$	$>0,257$		
Cases/kontroller (n)	55/303	27/184	39/246		
Alders- og kjønnsjustert OR (95 % KI)	1,00 (referanse-gruppe)	0,76 (0,46 til 1,27)	0,91 (0,58 til 1,44)	0,58	0,002
Alder, kjønn og BMI-justert OR (95 % KI)	1,00 (referanse-gruppe)	0,72 (0,42 til 1,25)	0,86 (0,53 til 1,40)	0,46	0,13
Multivariabel modell^a OR (95 % KI)	1,00 (referanse-gruppe)	0,83 (0,43 til 1,62)	0,94 (0,51 til 1,76)	0,80	0,37

^a Multivariabel modell: Justert for yrke, områdetilhørighet, BMI, liv-hofte-ratio, familiær historie av diabetes og daglig røyking, i tillegg til alder og kjønn.

Figur 48 gir en oversikt over fordelingen av vanadiumkonsentrasjoner blant studiepopulasjonen (både personer med diabetes og kontroller). Figur 49 viser et box-plott med fordelingen av vanadiumkonsentrasjoner blant cases (personer med diabetes) og kontroller. Tabell 31 viser resultater fra den kondisjonelle logistiske regresjonen. Det kunne ikke påvises noen assosiasjon mellom forekomst av type 2-diabetes og vanadium.

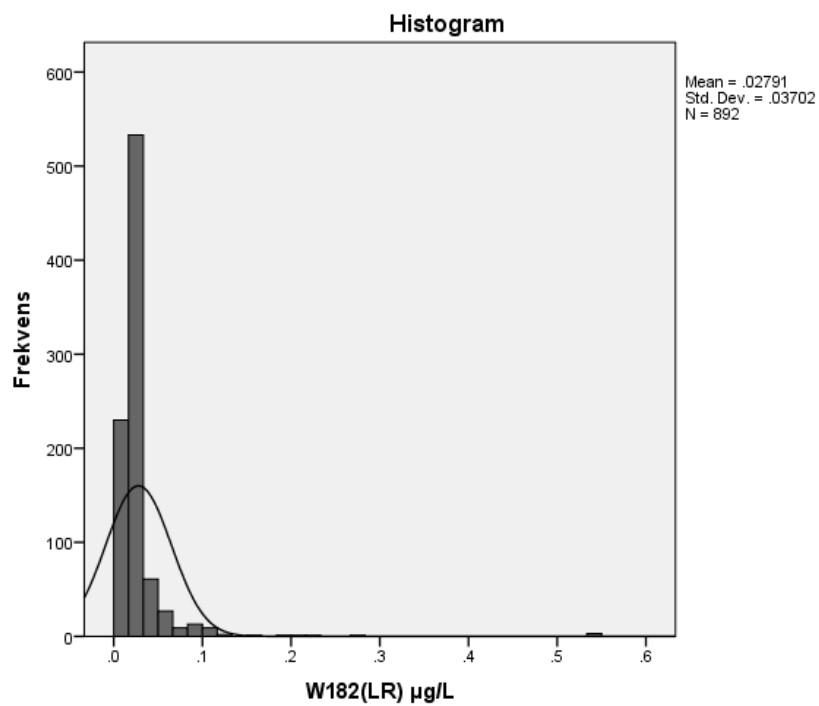
Justert for alder og kjønn, estimeres OR for tredje tertil til 0,91 (95 % KI: 0,58 til 1,44), $P_{\text{trend}}=0,58$. Videre justeringer for BMI, liv-hofte-ratio, familiehistorie for diabetes, yrke, områdetilhørighet og daglig røyking, i tillegg til alder og kjønn medførte ingen vesentlige endringer av estimatet for OR, OR for tredje tertil=0,94 (95 % KI: 0,51 til 1,76), $P_{\text{trend}}=0,80$.

Videre justeringer for alkoholinntak og fysisk aktivitet medførte ingen vesentlig endring av estimatet for OR (resultater ikke vist).

Med valgte deteksjonsgrense lik 0,122 μ g/L er det 374 individer med verdier under deteksjonsgrensen. Disse verdiene ble satt lik 0,061 μ g/L og inkludert i datasettet.

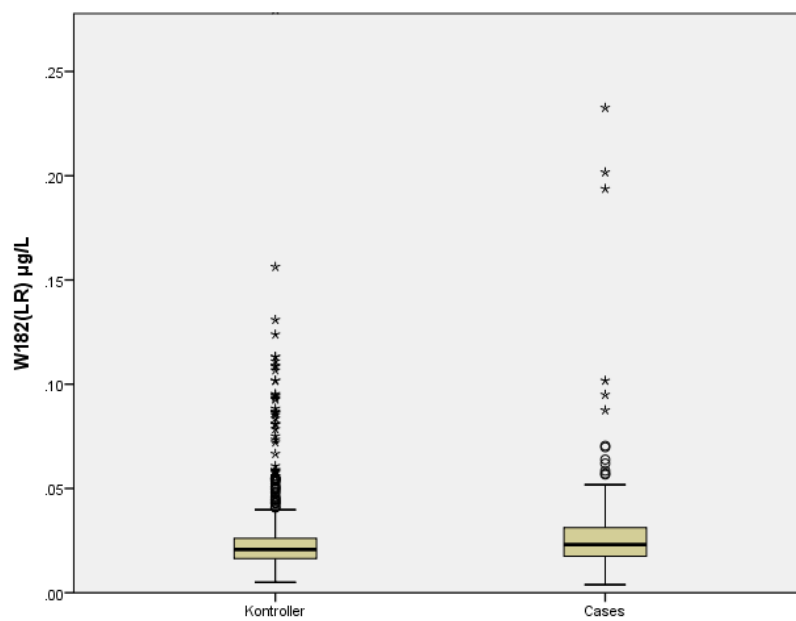
7.3.19 Wolfram

Fordeling av wolframkonsentrasjoner



Figur 50: Fordeling av wolframkonsentrasjoner i studiepopulasjonen (blant personer med diabetes og kontroller).

Box-plott



Figur 51: Box-plott for wolframkonsentrasjoner for kontroller og personer med diabetes (cases).

Kondisjonell logistisk regresjonTabell 32: Forekomst av udiagnostisert type 2-diabetes med FINDRISC \geq 15 over tertiler av wolframkonsentrasjoner, justert for potensielle konfoundere.

	Tertiler wolframkonsentrasjoner			p-verdi (trend)	Modell R ²
	1	2	3		
Cut-off verdier ($\mu\text{g/L}$)	$\leq 0,018$	$>0,018$ og $\leq 0,024$	$>0,024$		
Cases/kontroller, n	34/245	33/242	54/246		
Alders- og kjønnsjustert OR (95 % KI)	1,00 (referanse- gruppe)	1,03 (0,61 til 1,74)	1,59 (0,98 til 2,56)	0,06	0,008
Alder, kjønn og BMI- justert OR (95 % KI)	1,00 (referanse- gruppe)	0,98 (0,56 til 1,70)	1,50 (0,90 til 2,48)	0,11	0,136
Multivariabel modell^a OR (95 % KI)	1,00 (referanse- gruppe)	0,82 (0,43 til 1,58)	1,01 (0,56 til 1,83)	0,97	0,966

^a Multivariabel modell: Justert for yrke, områdetilhørighet, BMI, liv-hofte-ratio, familiær historie av diabetes og daglig røyking, i tillegg til alder og kjønn.

Figur 50 gir en oversikt over fordelingen av wolframkonsentrasjoner blant studiepopulasjonen (både personer med diabetes og kontroller). Figur 51 viser et box-plott med fordelingen av wolframkonsentrasjoner blant cases (personer med diabetes) og kontroller. Tabell 32 viser resultater fra den kondisjonelle logistiske regresjonen. Etter justering for BMI, liv-hofte-ratio, familiehistorie for diabetes, yrke, områdetilhørighet, daglig røyking, i tillegg til alder og kjønn, antydes det ingen sammenheng mellom wolfram og diabetes.

Justert for alder og kjønn ble OR for tredje tertil til estimert til 1,59 (95 % KI: 0,98 til 2,56), $P_{\text{trend}}=0,06$. Videre justert for BMI, liv-hofte-ratio, familiehistorie for diabetes, yrke, områdetilhørighet, daglig røyking, i tillegg til alder og kjønn, reduserte estimatet for OR. OR tredje tertil=1,01 (95 % KI: 0,56 til 1,83), $P_{\text{trend}}=0,97$.

Videre justeringer for alkoholinntak og fysisk aktivitet medførte ingen vesentlig endring av estimatet for OR (resultater ikke vist).

Med valgte deteksjonsgrense lik 0,016 $\mu\text{g/L}$ var det 202 individer med verdier under deteksjonsgrensen i studiepopulasjonen. Disse verdiene ble satt lik 0,008 $\mu\text{g/L}$ og inkludert i datasettet.

8 Diskusjon

Denne studien har undersøkt sammenhengen mellom utvalgte sporelementer og udiagnostisert diabetes blant personer med $\text{FINDRISC} \geq 15$. I den vitenskapelige litteraturen beskrives 19 sporelementer å ha effekter som kan være av relevans for utviklingen av type 2-diabetes (se delkapittel 3.3 Sporelementer og diabetes). Disse omtalte sporelementene har vært utgangspunktet for denne masteroppgaven.

Dette kapitlet omfatter en diskusjon av resultatene i foregående kapittel, se kapittel 7 Resultater, samt en vurdering av studiens fordeler og begrensninger.

8.1 Assosiasjon mellom sporelementer og type 2-diabetes

I denne studien påvises det en mulig sammenheng mellom forekomst av type 2-diabetes og følgende sporelementer: Jern, kadmium, krom og nikkel etter justering for potensielle konfundere (alder, kjønn, BMI, liv-hofte-ratio, yrke, områdetilhørighet, daglig røyking og familiehistorie for diabetes, i tillegg til enkelte sporelements-spesifikke potensielle konfundere som for eksempel inntak av sjømat). Med økende konsentrasjoner av de nevnte sporelementene observeres det en økende forekomst av type 2-diabetes, $P_{\text{trend}} < 0,05$. For aluminium, arsen, bly, kobber, kobolt, kvikksølv, magnesium, mangan, molybden, selen, silisium, vanadium og wolfram, påvises det ingen sammenheng mellom forekomst av type 2-diabetes og sporelementene, $P_{\text{trend}} > 0,05$. Forekomsten av type 2-diabetes antydtes også å kunne være assosiert med sink, men $P_{\text{trend}} = 0,06$ og OR for fjerde kvartil = 2,28 (95 % KI: 1,00 til 5,21), etter justering.

I dette delkapitlet diskuteres resultatene for hvert enkelt sporelement, og resultatene sammenliknes med funn fra tidligere gjennomførte studier. Det bemerkes at litteraturen i stor grad er preget av resultater fra enkeltstudier, og at det ikke eksisterer noen etablert kunnskap om sammenhengen mellom sporelementer og diabetes. Det er også inkludert en oversikt over faktorer som ble identifisert til å kunne påvirke nivå av sporelementene, og en beskrivelse hvorvidt disse kan tenkes å være konfunderende faktorer for sammenhengen mellom sporelementer og forekomsten av type 2-diabetes.

Det er også valgt å gi en oversikt over hvordan konsentrasjonene av valgte sporelementer er i forhold til tidligere rapporterte verdier. For enkelte av sporelementene finnes det ikke noen etablerte referanseverdier for den generelle befolkningen, noe som vanskeliggjør en fullstendig vurdering av verdiene funnet i denne studien opp mot forventede verdier. Det bemerkes derfor at valgte referanser ofte ikke representerer en veletablert og allment akseptert referanseverdi, men oppgir relevante resultater fra enkeltstudier. Det er heller ikke blant oppgavens mål og hensikt å gi en forklaring til eventuelle avvik fra tidligere rapporterte verdier, blant annet fordi dette ikke påvirker beregninger for sammenhengen mellom diabetes og det gitte sporelementet. Avvik fra tidligere rapporterte verdier fungerer imidlertid som en indikator for om prøvene er kontaminerte.

8.1.1 Aluminium

Som resultatene i delkapittel 7.3.1 Aluminium viser, antydes det etter justering for alder og kjønn, en økende forekomst av 2 diabetes med økende aluminiumkonsentrasjoner med trend over tertilene $P_{\text{trend}}=0,044$. Etter justering for faktorer relatert til fedme og overvekt (liv-hofte-ratio og BMI) og sosioøkonomisk status (områdetilhørighet og yrke), i tillegg til familiehistorie for diabetes og daglig røyking, reduseres estimatet av odds for type 2-diabetes og trend over kvartilene, $P_{\text{trend}}=0,68$. Det kan derfor ikke påvises noen sammenheng mellom aluminium og forekomst av type 2-diabetes.

Det eksisterer generelt lite informasjon om sammenhengen mellom aluminium og type 2-diabetes. Flores og medarbeidere (2011) rapporterte om signifikant høyere serumkonsentrasjoner av aluminium blant personer med type 2-diabetes, sammenliknet med kontroller. De hadde imidlertid basert sine konklusjoner fra resultater fra en uparret-t-test og potensielle konfundere var ikke blitt vurdert. Det bemerkes også at de bestemte høyere serumkonsentrasjoner av aluminium, enn det som antas å være normalt forekommende i den generelle befolkningen.

Det finnes ingen allment akseptert normalverdi av aluminium blant den generelle befolkningen, blant annet på grunn av kontaminering og at aluminium har en relativt komplisert toksikokinetikk (Wilhelm et al., 1990, Wilhelm et al., 1992, Wilhelm et al., 2004). Publiserte verdier for aluminiumkonsentrasjoner viser et svært stort spenn (Zeager et al., 2012), fra ca. 2 ng/ml til opptil 1460 ng/ml og til og med 4830 ng/ml (Versieck og McCall, 1985). En studie blant den finske befolkningen med ingen eksponering til aluminium gjennom arbeidsmiljø eller bruk av antacider, indikerte at den øvre referansegrensen for friske, ikke-eksponerte kunne estimeres til 2,7 µg/L i serum (Valkonen og Aitio, 1997). Studier fra andre land antyder at serum-Al konsentrasjonen blant personer som ikke eksponeres gjennom arbeidsmiljøet eller inntar antacider, sannsynligvis ikke overskrider 5,4 µg/L (Riihimäki og Aitio, 2012). Tidligere studier har vist at aluminiumkonsentrasjoner i serum/plasma og erytrocytter antas å være relativt sammenliknbare (van der Voet og de Wolff, 1985, Rossbach et al., 2006). Det kan derfor trolig antas at konsentrasjonene som tidligere er bestemt i serum og plasma er relativt overførbare til fullblod.

I denne studiepopulasjonen bestemmes median-aluminiumkonsentrasjonen blant kontrollene å være lik 3,31 µg/L. Videre bestemmes 90 % persentil til å være 9,99 µg/L. Selv om det gjennomsnittlige kontamineringsnivået er beregnet til ca. 10 %, antyder de høye verdiene for mediankonsentrasjon og 90 % persentil av aluminium, at en stor andel av prøvene trolig er kontaminerte. Det er vanskelig å identifisere hvilke av prøvene som er kontaminerte, ettersom det er en glidende fordeling av aluminiumkonsentrasjoner blant studiepopulasjonen, se Figur 14. En vurdering av nivå av referans materialet Seronorm viser at de første kontrollprøvene er innenfor sertifisert intervall, før kontrollprøven ble kontaminerte. Dette antyder at nivået av aluminiumbestemmelsen har tilfredsstillende riktighet. En vurdering av «gjennomsnittlig pasientverdi» for aluminium (se vedlegg) antyder stabilitet av analyseverdiene for aluminium, og det synes heller ikke å være noen sammenheng mellom analyse-«batch» og kontaminering. Det gjennomsnittlige kontamineringsnivået representerer imidlertid bare en gjennomsnittlig kontamineringsgrad av prøvene gjennom analysearbeidet og representerer ikke den totale kontamineringen av prøvene. Kontamineringen knyttet til prøvetakning, prøvebehandling eller utlekking fra blodprøveglassene og oppbevaringsrørene er ikke kjent. Som nevnt senere, under 8.2.1 Analysemetode og prøvemateriale, kunne en «HUNT-blank» ha avslørt hvorvidt kontamineringen kan tilskrives forbehandling og lagring av prøvene. Det bemerkes også at deteksjonsgrensen for aluminium, er noe høy for å kunne måle konsentrasjoner av aluminium i humant fullblod: Verdier under 3 µg/L antas å være

under deteksjonsgrensen, som gjør at hele 393 individer i studiepopulasjonen har verdier under deteksjonsgrensen. Dette er også med på å komplisere en undersøkelse av sammenhengen mellom aluminium og type 2-diabetes.

Aluminiumkonsentrasjonene som er bestemt i denne studien kan antas å være sterkt påvirket av kontaminering og representere derfor trolig ikke reelle konsentrasjoner av aluminium i befolkningen. Kontaminering trenger i prinsippet ikke å være problematisk for å undersøke en assosiasjon mellom type 2-diabetes og aluminium, dersom det kan antas at kontamineringen er lik for både personene med type 2-diabetes og kontrollene. En kontaminering blant både cases og kontroller kan føre til derimot føre til underestimert av den sanne assosiasjonen. I dette tilfellet er det også knyttet stor usikkerhet til hva kontamineringen skyldes, noe som vanskeliggjør en god vurdering av hvorvidt kontamineringen virkelig er lik for de to gruppene. Videre er det problematisk at så mange av individene har verdier under deteksjonsgrensen.

8.1.2 Arsen

Resultatene i delkapittel 7.3.2 Arsen, antyder ingen assosiasjon mellom forekomst av type 2-diabetes og arsen. Det kunne ikke påvises noen høyere odds for type 2-diabetes med økende konsentrasjoner av arsen i noen av de undersøkte modellene, og $P_{\text{trend}}=0,37$ etter justering, deriblant for inntak av sjømat som antas å være en potensiell konfunderende faktor for sammenhengen mellom forekomsten av type 2-diabetes og arsen.

Det har etter hvert tilkommet en omfattende mengde litteratur som antyder en assosiasjon mellom arsen og type 2-diabetes. Som gjennomgått i kapittel 3.3.2 Arsen, er det funnet en sammenheng mellom høye konsentrasjoner av arsen i drikkevann og type 2-diabetes, og sammenhengen er blitt vurdert av NIEHS å være en sannsynlig assosiasjon. De påpeker imidlertid at sammenhengen mellom arsen og type 2-diabetes først og fremst er gyldig for områder med høye arsenkonsentrasjoner i drikkevann ($\geq 150 \mu\text{g/L}$), og at sammenhengen er ikke like tydelig ved lavere konsentrasjoner av arsen (Maull et al., 2012). Det er flere studier som har undersøkt arsenkonsentrasjonen blant personer med type 2-diabetes: Blant annet fant Afridi og medarbeidere (2008) signifikant høyere arsenkonsentrasjoner i hårprøver fra personer med type 2-diabetes, enn hos kontroller. Den samme forskningsgruppen påviste i en annen studie en signifikant høyere arsenkonsentrasjon i ulike prøvematerialer fra diabetiske mødre og deres spedbarn, enn hos kontroll mor-barnpar (Kolachi et al., 2011). Flores og medarbeidere (2011) fant derimot ingen forskjeller i serum-arsenkonsentrasjoner blant personer med type 2-diabetes og kontroller.

Assosiasjonen mellom arsen og type 2-diabetes er bare påvist for uorganisk arsen, og ikke for organiske arsenforbindelser. Mennesker eksponeres for en rekke organiske arsenforbindelser blant annet arsenobetain og arsensukker gjennom inntak av sjømat (Borak og Hosgood, 2007, Francesconi, 2010). Arsenforbindelser fra sjømat vil bare i liten grad kunne metaboliseres i kroppen og er ikke antatt å være forbundet med toksiske effekter (Vahter, 1994), selv om enkelte studier antyder at inntak av skjell kan inneholde organiske arsenforbindelser som kan metaboliseres til hydrid-genererende specier hos mennesker (Mürer et al., 1992). ICP-MS måler totalkonsentrasjonen av arsen, og ikke bare uorganisk arsen. Arsenkonsentrasjonene som bestemmes hos studiepopulasjonen, vil derfor ikke bare representere eksponering til uorganiske arsenforbindelser, men også være påvirket av inntak av sjømat. I HUNT3-databasen finnes det informasjon om hvor ofte personene oppgir å spise gitte matvarer, deriblant fet fisk. Det finnes derimot ingen informasjon om hvilke matvarer de har inntatt like før blodprøvetakingen. Dette er noe problematisk ettersom

konsentrasjonen av arsen er funnet å øke raskt etter inntak av arsenholdige matvarer og deretter falle relativt raskt. Dersom man skal unngå å måle sjømatrelatert-arsen i urinprøver, er det blitt anbefalt at prøvene bør tas 2-3 dager etter inntak av slike matvarer (Vahter, 1994), som gir en indikasjon på tilsvarende fallende arsenkonsentrasjoner i blodet.

Ettersom det ikke finnes informasjon om hvilke matvarer deltakerne nettopp har spist, er det vanskelig å gjennomføre en god vurdering av hvorvidt arsenkonsentrasjonene er relatert til inntak av sjømat. Det kan tenkes at personene som inntar generelt mye fisk, ikke har inntatt fisk like før blodprøvetakingen og påvises med lave konsentrasjoner, mens relativt høye arsenkonsentrasjoner kan finnes hos personer med et generell lavt inntak av fisk. Det bemerkes derfor at justeringen for inntak av sjømat kan være utilstrekkelig. Det bemerkes imidlertid at Navas-Asien og medarbeidere (2008) påviste en positiv assosiasjon mellom konsentrasjonen av totalt arsen i urin og prevalensen av type 2-diabetes. De hadde imidlertid målinger for biomarkører for sjømatinntak som de justerte for.

Bortsett fra inntak av sjømat, er det generelt lite kunnskap om hvilke faktorer som påvirker arsenkonsentrasjoner blant befolkningen. I den statistiske analysen hadde justering med hensyn til BMI bare liten innflytelse på estimatet for odds ratio. Dette er i overensstemmelse med undersøkelser av Ronco og medarbeidere (2010) som ikke fant noen assosiasjon mellom prosentandel kroppsfett og nivå av arsen hos kvinner. Det er også enkelte som rapporterer at tilskudd av folsyre kan ha en effekt på arsenkonsentrasjonen (Gamble et al., 2007), og likeledes at folsyre kan medføre en forbedring av den glykemiske kontrollen og øke insulinfølsomheten (Gargari et al., 2011). Det finnes imidlertid ingen informasjon om inntak av folsyre i HUNT-databasen, og videre justering for inntak av folsyre antas å bare være av mindre betydning.

Som allerede diskutert, er det hovedsakelig uorganisk arsen det er assosiert med type 2-diabetes, og ikke organiske arsenforbindelser. Det er ingen fullgod måte å justere for inntak av organisk arsen fra sjømat med tilgjengelig data fra HUNT3. Denne studien antyder derfor ingen assosiasjon mellom totalkonsentrasjon av arsen i fullblod og forekomst av type 2-diabetes blant personer med $FINDRISC \geq 15$, men kan ikke avkrefte en eventuell assosiasjon mellom uorganisk arsen og forekomst av type 2-diabetes. Det er imidlertid ingen a priori kunnskap om at befolkningen i Nord-Trøndelag eksponeres for høye konsentrasjoner av uorganisk arsen. Mediankonsentrasjonen av arsen i fullblod bestemmes blant kontrollene i denne studien, til å være 2,9 µg/L. Litteraturen oppgir referanseområde for arsen til å være 2 µg/L til 23 µg/L (Tietz et al., 2008). Tidligere rapporterte verdier blant danske deltakere, fant medianverdi for fullblodskonsentrasjoner av arsen til å være ca. 2,5 µg/L (Heydorn, 1970). I den samme studien, rapporterte de at median-arsenkonsentrasjoner blant den generelle befolkningen i Taiwan til 21,6 µg/L. I en studie fra Frankrike ble medianverdien for arsen i fullblod, bestemt til 5 µg/L (Goullé et al., 2005). Arsenkonsentrasjonene som bestemmes blant befolkningen på verdensbasis, viser dermed relativt stor variasjon, og konsentrasjonen av arsen blant befolkningen i Nord-Trøndelag ser ut til å være relativt lav. Det er kjent at drikkevann er en viktig eksponeringskilde for uorganisk arsen for den generelle befolkningen (Abernathy et al., 1999), og det er indikert at arsenkonsentrasjonen i drikkevann i Nord-Trøndelag generelt kan antas å være lav (Seither et al., 2012).

8.1.3 Bly

Resultatene i delkapittel 7.3.3 Bly, antyder en noe lavere odds for type 2-diabetes for økende kvartiler av blykonsentrasjoner, (OR fjerde kvartil: 0,58, 95 % KI: 0,32 til 1,02), $P_{\text{trend}}=0,07$, justert for alder og kjønn. Etter videre justering for BMI, liv-hofte-ratio, områdetilhørighet,

familiehistorie for diabetes, daglig røyking og yrke, antydes det ingen sammenheng mellom blykonsentrasjoner og forekomsten av type 2-diabetes (OR fjerde kvartil 1,14 (95 % KI: 0,54 til 2,39), $P_{\text{trend}}=0,72$).

Tidligere gjennomførte studier rapporterer noe motstridende resultater for blystatus blant personer med type 2-diabetes. Enkelte antyder ingen forskjell i blynivå mellom personer med diabetes og den generelle befolkningen (Flores et al., 2011), mens andre rapporterer om høyere blykonsentrasjoner i blodprøver fra personer med diabetes, sammenliknet med en kontrollgruppe (Afridi et al., 2008). Som beskrevet i 3.3.3 Bly, er den biologiske sammenhengen mellom bly og diabetes lite dokumentert i den vitenskapelige litteraturen.

Det er rapportert om flere mulige faktorer som kan påvirke konsentrasjonen av bly blant den generelle befolkningen. Enkelte hevder at blykonsentrasjonen avhenger av faktorer relatert til overvekt og fedme, mens andre ikke finner tilsvarende sammenhenger. Det er kjent at ca. 95 % av mengden bly som finnes i kroppen er bundet til beinvev (Barry og Mossman, 1970), og ettersom høyde, vekt og BMI er positivt assosiert med bentetthet (Davis et al., 1995, Ruffing et al., 2006), kunne man kanskje forvente en invers sammenheng mellom blykonsentrasjoner og BMI. Dette er også funnet i flere studier (Apostoli et al., 2002, Padilla et al., 2010). Andre finner ingen assosiasjon mellom prosentandel kroppsfett, BMI og blynivå (Hense et al., 1992, Ronco et al., 2010). Litteraturen er derfor noe sprikende for sammenhengen mellom konsentrasjonen av bly og overvekt og fedme. I denne studien antydes det at faktorer relatert til fedme og overvekt er betydningsfulle konfundere for sammenhengen mellom forekomsten av type 2-diabetes og bly.

Fysisk aktivitet beskrives av flere å kunne påvirke konsentrasjonen av bly blant befolkningen (Rodriguez Tuya et al., 1996). Blant annet er det observert at fysisk aktivitet kan medføre lavere blynivå hos postmenopausale kvinner (Weyermann og Brenner, 1998). Ettersom fysisk aktivitet er en mulig konfunder, ble tallene videre justert for fysisk aktivitet. Det ble imidlertid ikke påvist noen vesentlige endringer av odds ratio ved videre justering for fysisk aktivitet.

Det er også foreslått at bruk av blyholdig keramikk, antall svangerskap, amming, menopause, hormontilskudd, inntak av tiamin og serumnivåer av folat kan virke inn på blykonsentrasjoner (Webber et al., 1995, Gulson et al., 1997, Gulson et al., 1998, Hernandez-Avila et al., 2000, Hertz-Picciotto et al., 2000, Lee et al., 2005). Andre foreslår at inntak av melkeprodukter kan virke beskyttende ved blyeksponering (Farias et al., 1996), ettersom absorpsjon av bly fra gastrointerstinal tractus er invers relatert til kalsiuminnholdet i kosten (Goyer, 1995). Bruk av blyholdig keramikk, inntak av tiamin, inntak av melkeprodukter, serumnivå av folat, antall svangerskap, bruk av hormontilskudd, amming antas ikke å være konfundere i datasettet. Andre har foreslått at inntak av kaffe kan øke blykonsentrasjonen hos gravide (Rothenberg et al., 1994). Kaffe antas ikke å være en vesentlig konfunder i datasettet, og justering for kaffeinntak medførte ingen endringer av estimatet for OR. Undersøkelser antyder at blynivå i blod er også funnet å være nært assosiert med hematokritt-verdier (Hense et al., 1992), men hematokritt antas ikke å være assosiert med forekomsten av type 2-diabetes, og derfor ingen reell konfunder i den statistiske analysen.

Det er kjent at bly ofte forekommer i høyere konsentrasjoner i urbane miljø sammenliknet med rurale områder. Blykonsentrasjoner er typisk funnet å være høye i områder med gammel bybebyggelse, samt trafikkerte områder (Romieu et al., 1992). Den statistiske analysen har allerede justert for effekter knyttet til områdetilhørighet blant annet til byområder, men det kan kanskje hypotetiseres at nærhet til E6 kan være relatert til sosioøkonomiske forhold som

kan tenkes å være en konfounder i den statistiske analysen. Det kunne imidlertid ikke påvises noen vesentlige endring av OR ved videre justering for nærhet til E6.

Faktorer som etnisk tilhørighet, røyking og alkoholinntak er imidlertid potensielle konfundere i den statistiske analysen. Blant annet fant Lee og medarbeidere (2005) en positiv korrelasjon mellom etnisk tilhørighet (svarte, latinamerikanere), alkoholinntak, røyking og blynivå. Ettersom studiepopulasjonen i denne studien hovedsakelig består av individer med norsk opprinnelse, der bare åtte personer identifiseres med ikke-norsk opphav (derav de fleste er svensker), har det liten betydning å justere for etnisk tilhørighet i denne analysen. Røyking og alkoholinntak har blitt funnet å påvirke blykonsentrasjonen også i andre studier. Hense og medarbeidere (1992) fant at røyking hadde noe innvirkning på blykonsentrasjonen, men at effekten var mest uttalt blant kvinner. De fant at både høyt alkoholinntak og røyking kan øke blykonsentrasjonen i blod, og støttes av funn fra andre (Grasmick et al., 1985). Bäcklund og medarbeidere (1999) fant derimot ingen signifikant sammenheng mellom bly og røykestatus blant eldre. Daglig røyking er inkludert som en del av den multivariable modellen, og videre justering for alkoholinntak ble ikke funnet å medføre vesentlige endringer av estimatet for OR.

Det er rapportert om at utdanningsnivå og inntekt er invers assosiert med blykonsentrasjoner (Lee et al., 2005). Ettersom det ikke forekommer informasjon om utdanningsnivå og inntekt i databasen for HUNT3, kan det tenkes at den statistiske analysen burde vært ytterligere justert for utdanningsnivå og inntekt.

I denne studien bestemmes mediankonsentrasjon av bly til å være 19,9 µg/L blant kontrollene. Dette er i konsentrasjonsområder som tidligere er rapportert av andre: Goullé og medarbeidere (2005) bestemte mediankonsentrasjonen av bly til 26 µg/L. Referanseområde for bly er også foreslått å være <25 µg/L (Tietz et al., 2008). Befolkningen i Nord-Trøndelag ser derfor ut til å ha relativt lave blykonsentrasjoner i fullblod.

8.1.4 Jern

Justert for alder og kjønn, antyder den statistiske analysen at den høyeste kvartilen av jernkonsentrasjoner har ca. 5,6 ganger økt odds for å være udiagnostisert med type 2-diabetes sammenliknet med den laveste kvartilen. Det antydes også en økende forekomst av type 2-diabetes med økende jernkonsentrasjoner, trend over kvartilene $P_{\text{trend}} < 0,001$. Etter ytterligere justering for BMI i den logistiske regresjonsmodellen reduseres odds ratio til 4,21 (95 % KI: 1,88 til 9,45). Justering for BMI, liv-hofte-ratio, yrke, områdetilhørighet, daglig røyking og familiehistorie av diabetes, i tillegg til mikroCRP reduserte estimatet for OR noe (se Tabell 17 for detaljer), men det antydes fortsatt en sammenheng mellom forekomsten av diabetes og jern, $P_{\text{trend}} = 0,008$.

Det er flere studier som antyder en sammenheng mellom type 2-diabetes og jernstatus, blant annet er det blitt gjennomført prospektive studier som har undersøkt hvordan høye jernlagre (ferritin) påvirker risiko for type 2-diabetes. En mindre finsk prospektiv case-kontrollstudie med 41 cases og 82 kontroller, antydet også en assosiasjon mellom jernlagre og insidensen av type 2-diabetes (Salonen et al., 1998). Dette resultatet ble verifisert av Jiang og medarbeidere (2004) i en større prospektiv nøstet case-kontrollstudie med 32 826 kvinner fra Nurses' Health Study cohort, der de fant at høye jernlagre var assosiert med en økt risiko for type 2-diabetes, uavhengig av andre kjente risikofaktorer for type 2-diabetes. Høye jernlagre (ferritin) kan sees ved metabolsk syndrom/non-alkoholisk steatohepatitt (fettlever) som kan forekomme hos personer med type 2-diabetes (Harrison et al., 2002, Hsiao et al., 2003).

Dette gjør at sammenhengen som er observert mellom ferritinnivå og insidensen av type 2-diabetes trenger derfor ikke å bety at jernstatus har betydning for insidensen av diabetes

Kazi og medarbeidere (2008) fant høyere gjennomsnittsverdier av jern i blod- og hårprøver blant personer med type 2-diabetes, men forskjellen var ikke signifikant. Ekmekcioglu og medarbeidere (2001) fant også ingen signifikante forskjeller i jernkonsentrasjoner blant personer med type 2-diabetes og ikke-diabetiske friske kontroller i prøvematerialene fullblod, plasma og erytrocytter.

Jern i blod finnes hovedsakelig bundet til hemoglobin i erytrocyttene. Forhøyde nivåer av hematokritt er funnet hos personer med type 2-diabetes (Tulloch-Reid et al., 2004), og det kan derfor ikke utelukkes at de høye jernkonsentrasjonene kan forklares av revers kausalitet. Det er imidlertid bare et begrenset antall studier som antyder en mulig sammenheng mellom økt hematokritt og jern (Wannamethee et al., 1996, Nakanishi et al., 2004, Tamariz et al., 2008).

Det finnes omfattende litteratur knyttet til faktorer som medfører både lave og høye konsentrasjoner av jern, der flere er gjengitt i en litteraturgjennomgang av Andrews (1999). Det har lenge vært beskrevet en assosiasjon mellom jernkonsentrasjoner og fedme (Seltzer og Mayer, 1963), og en oversikt over litteratur som antyder assosiasjon mellom fedme og lavere jernkonsentrasjoner er gitt av flere (García et al., 2009, Zafon et al., 2010). Seltzer og medarbeidere observerte signifikant lavere serumkonsentrasjoner av jern blant ungdommer med fedme sammenliknet med kontroller. Tilsvarende resultater hadde også blitt rapportert av flere (Wenzel et al., 1962, Pinhas-Hamiel et al., 2003, Nead et al., 2004, Moayeri et al., 2006). Både Nead og medarbeidere (2004) og Pinhas-Hamiel og medarbeidere (2003) antyder en gradert økning i jernmangelrisiko mellom normalvekt, overvekt og personer med fedme. Andre finner derimot ingen assosiasjon mellom BMI og jernstatus (Karl et al., 2009). García og medarbeidere (2009) konkluderer imidlertid i sin litteraturgjennomgang at det finnes omfattende med forskning som viser assosiasjon mellom fedme og jernmangel. I denne studien synes BMI å være en viktig konfunder, og justering for BMI reduserer estimatet av OR i betydelig grad (OR fjerde kvartil fra 5,60 til 4,21 etter justering for BMI, i tillegg til alder og kjønn).

Selv om flere studier antyder lavere konsentrasjoner hos personer med fedme og overvekt, er det fortsatt knyttet en del usikkerhet til hvorvidt forskjellene som observeres blant personene med fedme og normalvektige skyldes fedme, eller om forskjellene kan tilskrives lavere inntak av jernholdige matvarer, økte ernæringskrav, redusert absorpsjon av jern av ulike årsaker eller om den reduserte jernkonsentrasjonen kan skyldes kompleksering av jern grunnet kronisk inflammasjon ved fedme (Pinhas-Hamiel et al., 2003, Yanoff et al., 2007, García et al., 2009).

Det er hypotetisert at jernnivåene kan være påvirket av inflammasjonsstatus i kroppen (Andrews, 1999). Kronisk inflammasjon sees ved en rekke sykdommer, blant annet ved type 2-diabetes, og kan tenkes å endre konsentrasjonen av en rekke proteiner, deriblant ferritin og CRP (Pradhan et al., 2001, Tietz et al., 2008). Det er noe omdiskutert hvorvidt forhøyde nivåer av CRP egentlig representerer en selvstendig risikofaktor for type 2-diabetes (Lee et al., 2009), men inflammasjon er foreslått som en mulig mekanisme i utviklingen av type 2-diabetes, se delkapittel 2.3 Foreslåtte patofysiologiske mekanismer bak type 2-diabetes. Justering for mikroCRP medførte mindre endringer av estimatet for OR, se Tabell 17. Det antas imidlertid at endringer grunnet inflammasjonsprosesser er av mindre betydning ved målinger av jern i fullblod, enn ved målinger i serum/plasma.

I datasettet inntar ca. 1/3 av casene og kontrollene vitamin- og mineraltilskudd. Datasettet er ikke av tilstrekkelig størrelse for å undersøke for å undersøke eventuelle effekter ved

eksklusjon av de som tar vitamin- og mineraltilskudd. Det antydes imidlertid ingen forskjell i andelen som tar vitamintilskudd blant personene med diabetes og personene i kontrollgruppen. Jiang og medarbeidere (2004) fant ingen endringer av resultatene ved eksklusjon av personer som tok jerntilskudd, ved undersøkelse av ferritin som mulig risikofaktor for type 2-diabetes. Det er heller ingen indikasjon på at det skulle være forskjellig inntak av jernholdige vitamin- og mineraltilskudd mellom cases og kontroller i denne studien, se Tabell 11. Videre, kunne ikke en prospektiv kohortstudie med data fra Nurses' Health study finne noen signifikant assosiasjon mellom totalt inntak av jern, jern via kosthold, inntak av jerntilskudd eller inntak av ikkehem-jern og risiko for type 2-diabetes (Rajpathak et al., 2006), og inntak av jerntilskudd synes derfor ikke å være en reell konfunder.

Patologisk høye jernkonsentrasjoner finnes blant annet hos hemokromatosepasienter. Hemokromatose deles inn i henholdsvis primær og sekundær hemokromatose. Den primære hemokromatosevarianten skyldes en autosomal recessiv arvelig tilstand der ca. 80 % har mutasjoner i *HFE*-genet (Rodak et al., 2007). Litteraturen oppgir at hos personer med hemokromatose, observeres kliniske manifestasjoner av type 2-diabetes, hos 12-82 % av pasientene med hemokromatose (Witte et al., 1996). Ettersom det ikke finnes informasjon om tilstedeværelse av hemokromatose i HUNT's databank, er det ikke mulig å ekskludere disse fra studien. Dette er imidlertid en sykdom med relativ lav prevalens blant befolkningen. I Nord-Trøndelag er den estimerte prevalensen ca. 0,36 % blant kvinner og 0,74 % blant menn (Åsberg et al., 2001). Det antas at eksklusjon av denne pasientgruppen ikke ville hatt noen vesentlig innvirkning på estimatet av odds ratio. Sekundær hemokromatose er en samlebetegnelse for flere ulike tilstander med økt utfelling av jern, som ikke skyldes mutasjoner i *HFE*-genet og omfatter talassemier, leversykdommer og personer som mottar mange transfusjoner (Andrews, 1999, Rodak et al., 2007). Det forekommer ingen informasjon i datasettet som kan benyttes for å ekskludere pasientene med sekundær hemokromatose. Antallet hemokromatosepasienter i datasettet forventes imidlertid å være så lavt at dette ikke burde påvirke estimatet av OR i vesentlig grad.

Det er foreslått flere mekanismer på hvordan jern kan innvirke i utviklingen av type 2-diabetes: Jern er et overgangsmetall som kan katalysere overgangen dannelsen av frie radikaler. Det er for eksempel blitt foreslått at dannelsen av hydroksylradikaler kan være katalysert av jern og at dette kan spille en rolle i utviklingen av diabetes gjennom ødeleggelse av cellemembraner, lipider, proteiner og DNA og vevsskade (Andrews, 1999). Det er også foreslått en rekke andre mekanismer, se delkapittel 3.3.4 Jern.

I denne studien ble medianverdi for jern blant kontrollene bestemt til å være 541 mg/L. Det finnes få rapporterte verdier for jern i fullblod. Dette skyldes trolig at vurdering av jernstatus i kliniske sammenhenger, gjøres ved å måle andre parametere enn den faktiske konsentrasjonen av jern, og dersom jern måles, gjøres dette hovedsakelig i serumprøver. Enkelte studier antyder konsentrasjoner i fullblod lik 409 mg/L (Ekmekcioglu et al., 2001), mens Helmer og Emerson (1934) bestemte fullblodskonsentrasjonen av jern til 525 mg/L hos menn og 458 mg/L blant kvinner.

8.1.5 Kadmium

Resultatene fra den logistiske regresjonen, justert for alder og kjønn, antyder at det ikke er noen økt forekomst av udiagnostisert type 2-diabetes forbundet med økende kadmiumkonsentrasjoner, $P_{\text{trend}}=0,65$. Etter videre justering for BMI, liv-hofte-ratio, områdetilhørighet, yrke, daglig røyking og familiehistorie av diabetes, økte estimatet for OR,

og det antydes en sammenheng mellom kadmiumkonsentrasjoner og forekomst av type 2-diabetes, $P_{\text{trend}}=0,017$. Se Tabell 18 for detaljer.

Sammenhengen mellom type 2-diabetes og kadmium har vært studert av flere, men resultatene er noe sprikende: Flores og medarbeidere (2011) påviste signifikant høyere serumkonsentrasjoner av kadmium blant personer med type 2-diabetes og kontroller, og lavere kadmiumkonsentrasjoner i urin. Kolachi og medarbeidere (2011) fant at gjennomsnittsverdier av kadmium i hår, urin og fullblod var signifikant høyere konsentrasjoner blant diabetiske mødre og deres spedbarn enn hos kontroll mor-barn. Kvinnene var matchet med hensyn til alder og sosioøkonomisk status og var fra samme geografiske område. I en annen studie har de også påvist signifikant høyere konsentrasjoner av kadmium i hårprøver fra personer med type 2-diabetes, både hos røykere og ikke-røykere, sammenliknet med kontroller (Afridi et al., 2008). I en nylig studie undersøkte de også om resultatene kunne reproduseres blant en irsk studiepopulasjon, og fant tilsvarende resultater (Afridi et al., 2013). Swaddiwudhipong og medarbeidere (2010) undersøkte korrelasjonen mellom kadmium i urin og forekomst av diabetes i dette området, men fant først ingen signifikant sammenheng mellom kadmium og diabetes. De gjennomførte nylig en oppfølgingsstudie av befolkningen i området. Denne gangen fant de derimot at prevalensen av diabetes var signifikant høyere blant personer som fortsatt eksponeres for kadmium enn blant de som hadde hatt en reduksjon i kadmiumeksponeringen (Swaddiwudhipong et al., 2012). I en prospektiv studie blant 2595 64-årige kvinner med gjennomsnittlig oppfølgingstid på 5,4 år, ble det ikke funnet noen assosiasjon mellom kadmiumeksponering og type 2-diabetes eller IGT (Barregard et al., 2013). Antallet personer med nylig diagnostisert type 2-diabetes var imidlertid lavt i denne studien: Bare 68 individer ble identifisert med nylig diagnostisert type 2-diabetes, og de statistiske beregningene ble gjennomført ved å slå sammen personene med nylig diagnostisert type 2-diabetes og IGT. Tellez-Plaza og medarbeidere (2012) oppgir i en tabell over egenskaper for studiepopulasjonen sin, at det ikke er høyere andel av personer med diabetes med økende kadmiumkonsentrasjoner i blod, men for kadmiumkonsentrasjoner i urin. Tallene var riktignok ikke justert for potensielle konfundere. I en tverrsnittstudie med data fra NHANES III med 8722 voksne ≥ 40 år, ble det påvist en signifikant og doseavhengig sammenheng mellom kadmium i urin og både IFG og diabetes (Schwartz et al., 2003).

Det finnes flere potensielle eksponeringskilder til kadmium, blant annet eksponering fra industri, sigaretter, mat og ulike kosttilskudd. Kadmium absorberes mer langt mer effektivt gjennom lungene enn gjennom GI (Waalkes, 2000), og røyking er derfor en viktig eksponeringskilde for kadmium (Lewis et al., 1972a). Det er observert høyere konsentrasjoner av kadmium hos røykere i flere studier, både i placenta (Ronco et al., 2005) og blod (Bäcklund et al., 1999, Nordberg et al., 2000, Bjeremo et al., 2013). Enkelte yrker er vurdert å være assosiert med en risiko for potensiell eksponering til kadmium, som gjengitt i en litteraturgjennomgang av Bäcklund og medarbeidere (1999). Røyking antas allikevel å være viktigere enn både yrke og kosthold (Lewis et al., 1972b). Lewis og medarbeidere (1972b) har rapportert at tidligere røykere hadde gjennomsnittlige organkonsentrasjoner av kadmium som var relativt like de som bare røyket noe. Den multivariable modellen som er presentert i Tabell 18 er justert for daglig røyking.

Friedman og medarbeidere (2006) fant en signifikant assosiasjon mellom lav BMI og forhøyede blodnivåer av kadmium, mens andre finner ingen assosiasjon mellom kadmiumkonsentrasjon i blod og BMI (Nordberg et al., 2000, Bjeremo et al., 2013). Enkelte antyder imidlertid at det kan være en invers assosiasjon mellom kadmium og BMI. Padilla og medarbeidere (2010) undersøkte data fra NHANES (99-02) med ca. 3800 personer og fant en signifikant invers assosiasjon mellom BMI og livvidde og kadmium i urin. Personer som

er fysisk aktive er også funnet å ha lavere konsentrasjoner av kadmium i urin enn kontroller (Llerena et al., 2012). Tilsvarende funn er også funnet i plasma (Rodriguez Tuya et al., 1996). Justering for BMI synes bare å ha noe modifierende effekter på estimatet av OR. Heller ikke justering for fysisk aktivitet ser ut til å påvirke estimatet for OR i vesentlig grad.

Det videre foreslått flere andre faktorer som kan innvirke på konsentrasjonen av kadmium blant den generelle befolkningen, for eksempel er det antydnet at absorpsjon av kadmium fra kosten er avhengig av jernstatus hos premenopausale kvinner og av inntaket av fiber (Berglund et al., 1994). Det antas derfor at premenopausale kvinner som røyker er spesielt utsatt for å ha høye konsentrasjoner av kadmium (Järup et al., 1998). Friedman og medarbeidere (2006) har rapportert om høyere kadmiumnivåer blant ukrainske barn som inntok sinktilskudd, spiste pølser mer enn en gang i uken og hadde fedre som arbeidet ved koksverk. En nylig svensk studie påviste ingen vesentlige sammenhenger mellom kosthold og kadmium, men antyder en sammenheng mellom lavt inntak av kjøtt og høyere kadmiumkonsentrasjoner i blod (Bjeremo et al., 2013). Ettersom den relative andelen som inntar vitamintilskudd er relativt høy i denne studiepopulasjonen, var det ikke mulig å undersøke effekter etter eksklusjon av personene som tar vitamintilskudd. Bjeremo og medarbeidere (2013) fant ingen innvirkning av alkoholinntak på kadmiumnivåer. Justering for alkoholinntak medførte ingen vesentlig endring av estimatet av OR i denne studien.

Det finnes flere studier som antyder en biologisk plausibilitet av kadmium i utviklingen av type 2-diabetes. Som diskutert i delkapittel 3.3.5 Kadmium, er kadmium et toksisk sporelement med potensiale til å akkumulere i pankreas, samt å ha diabetogene effekter i dyremodeller, som gjennomgått av blant annet Edwards og Prozialeck (2009).

Medianverdi av kadmiumkonsentrasjoner blant kontrollene, ble bestemt til å være 0,35 µg/L. Dette er i samsvar med tidligere rapporterte verdier: blant annet oppgis mediankonsentrasjonen til å være 0,31 µg/L (Goullé et al., 2005). Minoia og medarbeidere (1990) oppgir mulig referanseintervall å være 0,1 til 1,7 µg/L, med gjennomsnittsverdi 0,6 µg/L blant friske italienere. Videre oppgir «Tietz – Fundamentals of Clinical Chemistry» referanseverdier for ikke-røykere til 0,3 til 1,2 µg/L og for røykere til 0,6 til 3,9 µg/L (Tietz et al., 2008). Det ser derfor ut til at verdiene som bestemmes i denne studien er i tilsvarende område som tidligere rapporterte verdier.

8.1.6 Kobber

Justert for alder og kjønn, påvises det ingen assosiasjon mellom udiagnostisert type 2-diabetes og kobberkonsentrasjoner, $P_{\text{trend}}=0,47$. Videre justering for BMI, liv-hofte-ratio, områdetilhørighet, yrke, familiehistorie for diabetes og daglig røyking endret ikke estimatet av OR i vesentlig grad, og $P_{\text{trend}}=0,62$.

Forhøyde kobberkonsentrasjoner er rapportert å kunne være assosiert blant annet med type 2-diabetes (Beshgetoor og Hambidge, 1998), men resultatene fra de ulike studiene er sprikende: Enkelte finner ingen forskjell mellom personer med type 2-diabetes og kontroller (Pidduck et al., 1970b), mens andre finner forhøyde kobberkonsentrasjoner hos personer med type 2-diabetes (Noto et al., 1983, Walter et al., 1991, Zargar et al., 1998, Flores et al., 2011). Andre påviser forskjeller, men finner ikke resultatene statistisk signifikante. Kazi og medarbeidere (2008) fant for eksempel høyere gjennomsnittsverdier av kobber i hårprøver og blod blant personer med type 2-diabetes, sammenliknet med kontroller, men forskjellene i blodprøver var ikke signifikante. Williams og medarbeidere (1995) fant heller ikke signifikant forskjellige konsentrasjoner av kobber i erytrocytter eller plasma, men fant ca. 30 % lavere

kobberkonsentrasjoner i mononukleære celler hos personer med diabetes, og denne forskjellen ble funnet å være signifikant.

Det er flere faktorer som kan påvirke kobberstatus blant befolkningen: Økte kobberkonsentrasjoner er også sett ved graviditet og det finnes flere patologiske endringer som kan endre kobberkonsentrasjonen i blod (Lahey et al., 1953b). Tidligere studier har indikert at en stor andel (ca. 70 % av kobberkonsentrasjonen) i fullblod finnes i plasma, hovedsakelig bundet til ceruloplasmin (Cartwright og Wintrobe, 1964, Hinks et al., 1983, Tietz et al., 2008). Kobberkonsentrasjonen i fullblod er derfor påvirket av endringer i ceruloplasminnivå, og faktorer som øker syntesen av ceruloplasmin kan øke konsentrasjonen av kobber i plasma. Blant annet vil akutt-fase reaksjon og bruk av prevensjonsmidler øke den hepatiske syntesen av ceruloplasmin (Hinks et al., 1983), men verken bruk av prevensjonsmidler eller akutt-fase reaksjon antas å være reelle konfundere. Justering for mikroCRP (som mål for inflammasjon) hadde bare mindre innvirkninger på estimatet for OR. Zargar og medarbeidere (1998) fant ingen innflytelse av alder, kjønn, varighet eller hvor godt diabetesen er regulert, på kobberkonsentrasjoner hos personene med diabetes.

Kobber inngår i en rekke vitamin- og mineraltilskudd. Ideelt burde det ha vært undersøkt hvorvidt eksklusjon av personer som tar vitamin- og mineraltilskudd medfører noen vesentlige endringer av estimatet av odds ratio, men datasettet er ikke av tilstrekkelig størrelse for å undersøke eventuelle effekter av dette. Det antydes imidlertid ingen forskjell i andelen som tar vitamintilskudd blant personene med diabetes og personene i kontrollgruppen, se Tabell 11. Det er heller ikke kjent at inntak av kobberholdige vitamin- og mineraltilskudd er en kausal faktor for diabetes.

Kobber er et essensielt sporelement, og derfor strengt regulert i kroppen. Medianverdi for kobberkonsentrasjoner blant kontrollene bestemmes til 1016 µg/L. Minoia og medarbeidere (1990) bestemte fullblodsverdier for kobber til ca. 1225 µg/L, mens andre studier antyder kobberkonsentrasjonen på ca. 980 µg/L (Lahey et al., 1953a) og 920 µg/L (Bárány et al., 2002).

8.1.7 Kobolt

Justert for alder og kjønn, antyder resultatene presentert i Tabell 20 at det ikke er noen sammenheng mellom kobolt og forekomsten av type 2-diabetes. Etter videre justering for alder, kjønn, BMI, liv-hofte-ratio, yrke, områdetilhørighet, familiehistorie for diabetes og røyking bestemmes OR for tredje tertil til 1,58 (95 % KI: 0,86 til 2,88), $P_{\text{trend}}=0,054$. Det bemerkes at det ikke noen klar stegvis økning i estimatet av OR, og at et relativt stort antall individer bestemmes med koboltkonsentrasjoner som er under deteksjonsgrensen.

Som diskutert i avsnitt 3.3.7 Kobolt, er det generelt liten kunnskap om sammenhengen mellom kobolt og type 2-diabetes. Foruten en studie som antyder lavere koboltkonsentrasjoner i hårprøver fra kvinner med type 2-diabetes sammenliknet med kontroller (Skalnaya og Demidov, 2007) og en studie som antyder lavere koboltkonsentrasjoner i serum blant personer med diabetes (Flores et al., 2011), foreligger det lite informasjon om koboltnivåer blant personer med diabetes sammenliknet med resten av befolkningen. Som beskrevet i 3.3.7 Kobolt er det først og fremst i dyrestudier at tilskudd av kobolt er blitt foreslått å kunne ha glukosesenkende egenskaper.

Den multivariable modellen i Tabell 20 er justert for daglig røyking, som kan tenkes å påvirke koboltkonsentrasjonen i blod, selv om det også er rapportert om ingen signifikant forskjell på koboltkonsentrasjoner i blod mellom røykere og ikke-røykere (Alexandersson, 1988).

Det er til dels liten kunnskap om hvilke faktorer som påvirker konsentrasjonen av kobolt blant den generelle befolkningen, bortsett fra inntak gjennom kostholdet (Nordberg, 2007).

Medianverdi for koboltkonsentrasjoner blant kontrollene bestemmes til å være ca. 0,1 µg/L. Andre oppgir verdier på 0,25 µg/L (Goullé et al., 2005) og 0,39 µg/L (Minoia et al., 1990) som middelveidier.

8.1.8 Krom

Som resultatene i Tabell 21 indikerer, antydes det en assosiasjon mellom forekomsten av type 2-diabetes og krom. Justert for alder og kjønn antydes det en stegvis økning i forekomst av type 2-diabetes med økende konsentrasjoner av krom. Etter justering for alder, kjønn, BMI, liv-hofte-ratio, yrke, områdetilhørighet, familiehistorie for diabetes og røyking bestemmes OR for tredje tertil lik 2,27 (95 % KI: 1,22 til 4,24), $P_{\text{trend}}=0,009$.

Som beskrevet i 3.3.8 Krom, er krom et relativt velstudert sporelement ved diabetes, og utilstrekkelig inntak av krom er blitt foreslått å være en risikofaktor for utvikling av diabetes (Dogukan et al., 2009). Kromtilskudd har derfor blitt foreslått for forbedring av den glykemiske kontrollen hos personer med diabetes, selv om en metaanalyse indikerte varierende og noe mangelfulle effekter av kromtilskudd (Balk et al., 2007).

Tidligere studier har rapportert om lavere kromnivåer i urin blant personer med type 2-diabetes, men resultatene var ikke statistisk signifikante (Kazi et al., 2008). Ekmekcioglu og medarbeidere (2001) antyder også en signifikant lavere kromkonsentrasjon i plasma blant personer med diabetes, sammenliknet med kontroller. Dette funnet støttes også av funn fra Flores og medarbeidere (2011). Morris og medarbeidere (1999) rapporterte at personer med type 2-diabetes har rundt 33 % lavere plasmaverdier av krom, samt økt ekskresjon av krom via urin, sammenliknet med friske kontroller. De fant også at i de første årene etter påvist diabetes, var plasmakromverdiene invers korrelert med plasmaglukose. Resultatene i denne studien er derfor noe motstridende i forhold til tidligere rapporterte verdier.

Det er en rekke forhold som kompliserer vurderingen av de oppnådde resultatene: Krom finnes for det første ofte i vitamin- og mineraltilskudd som tenkes å være en potensiell konfunder, men det er mangelfull litteratur som antyder en assosiasjon mellom diabetes og inntak av vitamin- og mineraltilskudd. Kontaminering antas derimot å være et langt større problem. I denne studien antydes medianverdien blant kontroller å være ca. 0,6 µg/L, og enkelte prøver ser ut til å være sterkt utsatt for kontaminering med verdier opptil 46 µg/L. En vurdering av det generelle kontamineringsnivået for krom antyder at det gjennomsnittlige kontamineringsnivået ligger rundt 13,2 %. Denne prosentandelen gir imidlertid bare en indikasjon på det gjennomsnittlige kontaminasjonsnivået og gir ikke et mål på kontamineringsnivået for enkeltprøvene. Det er antatt at normalverdier for serum ligger rundt 0,1 til 0,2 µg/L (Tietz et al., 2008), mens medianverdier for krom i fullblodsprøver rapporteres å være i området 0,06 µg/L til 0,23 µg/L (Minoia et al., 1990, Jacobs et al., 1998, White og Sabbioni, 1998, Case et al., 2001). Resultater fra analyseringen av referansematerialene Seronorm og Chicken viser at kromkonsentrasjonene bestemmes i henhold til sertifisert verdi. Medianverdien for krom ser derfor ut til å være noe høy, som trolig kan tilskrives kontaminering av prøvene, for eksempel fra kanylene som benyttes ved

prøvetaking. Enkelte studier antyder derimot at kontamineringen fra kanyler er relativt lav, og kontaminering først og fremst er assosiert med det første blodprøverøret (Penny og Overgaard, 2010). Ettersom sporelementprøven ble innsamlet som det siste av i alt fem rør, burde derfor kontamineringen være minimalisert. Prøvene har imidlertid vært gjennom prosesser som avpipettering og overføring til mindre rør, som kan være potensielle kontamineringskilder.

Resultatene fra denne studien er ikke i samsvar med tidligere rapporterte studier, og det kan tyde på et kontaminasjonsproblem vanskeliggjør en bestemmelse av korrekte kromkonsentrasjoner blant cases og kontroller. Kontaminering trenger ikke i prinsippet å være et problem for å studere en sammenheng mellom type 2-diabetes og krom, så lenge man kan anta at kontamineringen er lik for casene og kontrollene. Ettersom det ikke foreligger ingen kjennskap om hvorvidt denne kontaminasjonen er lik både for cases og kontroller, må det tas i betraktning at de målte kromkonsentrasjonen i større grad representerer grad av kontaminering enn reelle kromkonsentrasjoner i fullblodsprøvene.

8.1.9 Kvikksølv

I denne studien påvises det ingen assosiasjon mellom kvikksølv og forekomst av type 2-diabetes. Etter justering for alder, kjønn, BMI, liv-hofte-ratio, yrke, områdetilhørighet, familiehistorie for diabetes, daglig røyking og inntak av sjømat, bestemmes $P_{\text{trend}}=0,80$. Sjømat ble inkludert i de logistiske regresjonsmodellene ettersom sjømat antas å være en viktig eksponeringskilde for den generelle befolkningen (Bergdahl et al., 1998). Videre justering for sjømat reduserte estimatet for OR noe, men ikke i betydelig grad.

Det finnes bare noen få studier som antyder en mulig sammenheng mellom diabetes og kvikksølv: En studie blant 1470 kvinner i området rundt Moskva undersøkte forskjeller i sporelementstatus i hårprøver blant de som hadde type 2-diabetes, led av fedme og friske. Blant kvinnene med type 2-diabetes fant de blant annet høyere nivåer av kvikksølv (Skalnaya og Demidov, 2007). Høyere konsentrasjoner i serumprøver blant personer med diabetes, støttes også med funn fra Flores og medarbeidere (2011).

Det er rapportert at kvikksølv fra amalgamfyllinger representerer en betydelig eksponeringskilde for den generelle befolkningen. Personer med lav sosioøkonomisk status har generelt dårligere tannhelse enn personer tilhørende høyere sosioøkonomisk status (Holst, 2008), og dårlig tannhelse er videre ofte sammenfallende med dårlig generell helse (Holst et al., 2005). Dentale amalgamfyllinger er vist å kunne øke kvikksølvkonsentrasjonen i blod med økende konsentrasjoner ved økende antall flater med amalgamfyllinger (Bergdahl et al., 1998, Ahlqwist et al., 1999). Det foreligger imidlertid ingen informasjon i HUNT3-materialet om hvor mange tannfyllingene befolkningen har, eller hvorvidt disse fyllingene er av amalgam. Denne variabelen lar seg derfor vanskelig undersøke som en potensiell konfounder. Det er imidlertid antydning at det ikke er noen assosiasjon mellom diabetes og antallet flater amalgamfyllinger (Ahlqwist et al., 1993), og amalgamfyllinger antas derfor ikke å være en potensiell konfounder i den statistiske analysen.

Mediankonsentrasjonen av kvikksølv ble bestemt til å være 3,2 $\mu\text{g/L}$ blant kontrollene i studiepopulasjonen. Goullé og medarbeidere (2005) bestemte den gjennomsnittlige kvikksølvkonsentrasjon til å være 3,0 $\mu\text{g/L}$. «Tietz – Fundamentals of Clinical Chemistry» oppgir referanseverdier for kvikksølv i fullblod til 0,6 $\mu\text{g/L}$ til 59 $\mu\text{g/L}$ (Tietz et al., 2008).

8.1.10 Litium

Etter justering for alder og kjønn, antydes det en mulig sammenheng mellom litium og forekomst av type 2-diabetes, $P_{\text{trend}}=0,030$. Etter videre justering for BMI, liv-hofte-ratio, yrke, områdetilhørighet, familiehistorie for diabetes og daglig røyking kan det derimot ikke påvises noen linear assosiasjon mellom forekomsten av type 2-diabetes og litium, $P_{\text{trend}}=0,856$. Det bemerkes imidlertid at etter justering bestemmes OR for andre kvartil til 3,14 (95 % KI: 1,29 til 7,65), men sammenhengen følger ikke en dose-respons-sammenheng, noe som gjør sammenhengen mindre sannsynlig. Dessuten er det bare enkelte indikasjoner på at litium kan ha betydninger som er relevante for glukosemetabolismen. Det er heller ikke rapportert tidligere om endrede litiumkonsentrasjoner hos personer med type 2-diabetes.

Det er generelt liten kunnskap om hvilke faktorer som påvirker litiumkonsentrasjonene blant den generelle befolkningen. Før den statistiske analysen ble tre individer med svært høye litiumkonsentrasjoner ekskludert. Disse individene hadde litiumkonsentrasjoner som var ca. 100 ganger høyere enn gjennomsnittsverdien for litium i denne studien. Den høye litiumkonsentrasjonen blant disse tre individene antas å kunne tilskrives bruk av litiumpreparater (disse tre hadde litiumkonsentrasjoner i terapeutisk område for litiumbehandling, derav to rapporterte mentale helseproblemer i HUNT's spørreskjema). BMI synes å være en mulig konfunder i den statistiske analysen, ettersom justering for BMI medførte en økning av estimatet av OR. Områdetilhørighet ble i tillegg funnet å medføre relativt betydelige endringer av estimatet for odds ratio.

Fordelingen for litium viser en bimodal fordeling. En vurdering av gjennomsnittlig pasientverdi ser ut til å vise noen systematiske forskjeller i analyseserien, som potensielt kan forklare denne forskjellen. Det kan derfor tenkes at tilfeldigheter knyttet til analyseserien gjør at OR for andre kvartil bestemmes til 3,14 (95 % KI: 1,29 til 7,65).

Medianverdien for litium ble i denne studien bestemt til 1,42 µg/L. Tidligere studier har oppgitt verdier i området 0,52 µg/L til 0,61 µg/L (Caroli et al., 1994).

8.1.11 Magnesium

Tabell 24 antyder en mulig assosiasjon mellom magnesium og forekomsten av type 2-diabetes, etter justering for alder og kjønn, $P_{\text{trend}}=0,047$. Etter videre justering for BMI, liv-hofte-ratio, yrke, områdetilhørighet, familiehistorie for diabetes og daglig røyking kan det derimot ikke påvises noen assosiasjon mellom forekomsten av type 2-diabetes og magnesium, $P_{\text{trend}}=0,85$. Det er også kjent at høye magnesiumkonsentrasjoner kan finnes hos personer som behandles med litiumpreparater (Tietz et al., 2008). Eksklusjon av de tre personene som tidligere er identifisert som potensielt under litiumbehandling, endret ikke estimatet av OR.

Magnesium er relativt godt studert ved diabetes, og lavere magnesiumkonsentrasjoner blant personer med diabetes er sett i en rekke studier (Corica et al., 1996, Paolisso og Barbagallo, 1997, Zargar et al., 1998, Skalnaya og Demidov, 2007, Kirii et al., 2010, Dong et al., 2011, Rosanoff et al., 2012). Lavere magnesiumkonsentrasjoner er også sett i flere biologiske prøvetyper, blant annet i plasma, erytrocytter og trombocytter (Corica et al., 1996). Det er også studier som antyder at hypomagnesemi oftere er sett blant personer med dårlig regulert type 2-diabetes (Paolisso et al., 1990). Magnesiumstatus ser også ut til å være forbundet med langtidskomplikasjoner ved diabetes og flere mekanismer er foreslått å kunne fungere som et

bindeledd mellom magnesium og diabetes, som diskutert i 3.3.11 Magnesium. Årsaken til de lavere konsentrasjonene av magnesium, er trolig sammensatt: Det har lenge vært kjent at personer med diabetes har høyere ekskresjon av magnesium gjennom urin (Fort et al., 1977). Det antas at økt ekskresjon av magnesium kan skyldes osmotisk diurese (Rude og Singer, 1981) eller redusert tubulær reabsorpsjon av magnesium (Barbagallo et al., 2003). Det er også studier som antyder at hypomagnesemi kan skyldes redusert absorpsjon av magnesium fra tarmen hos diabetikerne (Miller og Schedl, 1976). Enkelte har spekulert hvorvidt et lavere inntak av magnesiumholdige matvarer kan øke risikoen for diabetes, som omtalt i 3.3.11 Magnesium.

BMI er antatt å være assosiert med varierende magnesiumkonsentrasjoner, men resultater fra ulike studier er sprikende: Fedme har av noen blitt funnet å være assosiert med lavere konsentrasjoner av magnesium i hårprøver (Skalnaya og Demidov, 2007), mens andre fant at økning i BMI var assosiert med en økning av magnesiumkonsentrasjoner i hår (Wiechula et al., 2012). Alasfar og medarbeidere (2011) fant ingen signifikante forskjeller i serummagnesiumkonsentrasjoner mellom personer med fedme og kontroller. De hadde på forhånd ekskludert personer med andre lidelser som krever medisiner, personer som tok legemidler, både reseptbelagte og reseptfrie, eller vitamin- eller kosttilskudd, røykere eller inntak av alkohol, og de som fulgte en spesiell diett/kostplan de siste seks månedene for å minimalisere potensielle konfunderende faktorer. I denne studien antydes det at BMI og liv-hofte-ratio er konfunderende på sammenhengen mellom magnesium og type 2-diabetes.

Magnesium er et essensielt sporelement som er nøye regulert i kroppen, og er derfor normalfordelt i kroppen. Magnesium bestemmes hovedsakelig i serumprøver i rutineundersøkelser, og referanseverdier er derfor først og fremst etablert for serum/plasmaprøver. I tillegg er det hovedsakelig den ioniserte fraksjonen som er av klinisk betydning (Altura, 1994). Enkelte oppgir mediankonsentrasjoner for magnesium til ca. 32 mg/L (Prohaska et al., 2000). I denne studien bestemmes mediankonsentrasjonen av magnesium til å være 39,6 mg/L.

8.1.12 Mangan

Justert for alder og kjønn, antydes det at det ingen sammenheng mellom forekomst av udiagnostisert type 2-diabetes, $P_{\text{trend}}=0,86$. Videre justering for BMI, liv-hofte-ratio, yrke, områdetilhørighet, familiehistorie for diabetes og daglig røyking, endret ikke estimatet for OR i vesentlig grad, $P_{\text{trend}}=0,62$.

Mangankonsentrasjon blant personer med diabetes har blitt studert i flere studier. Det har blitt rapportert at diabetespasienter har lavere konsentrasjoner av mangan enn friske kontroller, i ulike typer blodprøver (Ekin et al., 2003, 2008, Kazi et al., 2008, Afridi et al., 2009a, 2009b). Resultatene fra publiserte studier er imidlertid ikke fullstendig entydige: Flores og medarbeidere (2011) antyder en signifikant høyere serumkonsentrasjon av mangan blant personer med type 2-diabetes sammenliknet med kontroller.

I denne studien ble mediankonsentrasjonen av mangan blant kontrollene bestemt til å være 9,1 µg/L. Andre studier har bestemt tilsvarende verdier: 10,4 µg/L (Walter et al., 1991), 7,6 µg/L (Goullé et al., 2005) og 8,8 µg/L (Minoia et al., 1990).

8.1.13 Molybden

Justert for alder og kjønn, antydes det ingen sammenheng mellom molybden og forekomsten av type 2-diabetes, $P_{\text{trend}}=0,91$. Etter videre justering for BMI, liv-hofte-ratio, yrke, områdetilhørighet, familiehistorie for diabetes og daglig røyking kan det fortsatt ikke påvises noen sammenheng mellom molybden og forekomsten av type 2-diabetes.

Det er generelt lite informasjon om hvilke faktorer som påvirker konsentrasjoner av molybden i befolkningen. Padilla og medarbeidere (2010) kunne ikke påvise noen assosiasjon mellom livvidde og BMI og molybdenkonsentrasjon. Det kunne ikke påvises vesentlige endringer av estimatet for OR ved justering for BMI i denne studien. En studie av 128 dansker kunne ikke finne spesifikke effekter fra inntak av ulike mat- eller drikkevarer på molybdenkonsentrasjoner (Iversen et al., 1998).

Denne studien er i overensstemmelse med en tidligere studie av Flores og medarbeidere (2011) som ikke fant noen signifikante forskjeller mellom personer med type 2-diabetes og kontroller. Som beskrevet i 3.3.13 Molybden, er det bare begrenset med litteratur som indikerer en mulig forbindelse mellom molybden og diabetes. Litteraturen er i tillegg i all hovedsak tilknyttet mulige effekter i celle- og dyrestudier.

I denne studien oppnås medianverdier for molybden blant kontrollene til 0,8 µg/L. Tidligere studier oppgir 2,9 µg/L som mulig gjennomsnittsverdi (Goullé et al., 2005) og 5-157 µg/L som mulig referanseområde (Caroli et al., 1994) for molybden i fullblodsprøver.

8.1.14 Nikkel

Justert for alder og kjønn antydes det en mulig sammenheng mellom forekomsten av udiagnostisert type 2-diabetes og nikkel, $P_{\text{trend}}=0,008$. Videre justering for BMI, liv-hofte-ratio, yrke, områdetilhørighet, familiehistorie for diabetes og daglig røyking, endret ikke estimatet for OR i vesentlig grad, $P_{\text{trend}}=0,049$.

Som beskrevet i 3.3.14 Nikkel, er det få studier som har undersøkt assosiasjonen mellom nikkel og type 2-diabetes. I en studie ble det funnet signifikant høyere konsentrasjon av nikkel i plasma blant ikke-røykende personer med type 2-diabetes enn blant kontrollpersoner (Serdar et al., 2009). Kazi og medarbeidere (2008) har rapportert om høyere nikkelkonsentrasjoner i hårprøver fra personer med diabetes, men kunne ikke påvise noen signifikante forskjeller i nikkelkonsentrasjoner i blod mellom friske og personer med type 2-diabetes. Yarat og medarbeidere (1992) fant heller ingen signifikant forskjell mellom serumkonsentrasjoner av nikkel blant personer med enten type 1 eller type 2-diabetes og friske.

Målinger av nikkelkonsentrasjoner har tidligere vært forbundet med betydelig bekymring for kontaminasjon fra prøvetaking grunnet bruk av nikkelholdige kanyler (Cornelis et al., 1996). Nyere studier indikerer imidlertid at kontaminasjonen grunnet bruk av nikkelholdige kanyler er minimal (Hodnett et al., 2012). Det gjennomsnittlige kontaminasjonsnivået for den analytiske fasen bare bestemmes til å være ca. 12,5 %, som ansees som akseptabelt. Referanseverdier for nikkel i fullblod har tidligere vært vanskelig å vurdere (Templeton et al., 1994). I denne studien bestemmes 5 % og 95 % persentil til å være 0,09 og 2,07 µg/L, som er noe lavere enn verdiene som Goullé og medarbeidere (2005) oppgir mulig referanseintervall for nikkel i fullblod (0,09 til 4,18 µg/L, for henholdsvis 5 % persentil og 95 % persentil).

«Tietz – Fundamentals of Clinical Chemistry» oppgir referanseverdier for nikkel i fullblod fra 1 µg/L til 28 µg/L (Tietz et al., 2008).

Som diskutert tidligere, trenger ikke kontaminasjon å være problematisk så lenge det kan antas at kontaminasjonen ikke er ulik blant cases og kontroller. Det ser ut til at kontaminasjonsnivået for nikkel er lavt og at resultatene er lite utsatt for kontamineringseffekter.

8.1.15 Selen

Det kunne ikke påvises noen sammenheng mellom selen og forekomsten av type 2-diabetes, $P_{\text{trend}}=0,79$ etter justering for alder, kjønn, BMI, liv-hofte-ratio, yrke, områdetilhørighet, familiehistorie for diabetes og daglig røyking.

Sammenhengen mellom type 2-diabetes og selenstatus er undersøkt av flere, men resultatene fra epidemiologiske, celle- og dyrestudier gir et sprikende inntrykk. En U-formet assosiasjon mellom selen og type 2-diabetes er derfor foreslått, som diskutert i 3.3.15 Selen. Tidligere studier har indikert en positiv assosiasjon mellom høye serum-selenkonsentrasjoner og prevalensen av diabetes (Bleys et al., 2007, Laclaustra et al., 2009, Akbaraly et al., 2010, Stranges et al., 2010), se delkapittel 3.3.15 Selen for en mer detaljert beskrivelse av disse studiene. Flores og medarbeidere (2011) kunne imidlertid ikke påviste noen signifikant forskjell i selenkonsentrasjoner mellom personer med diabetes type 2 og kontroller.

Det er flere som har undersøkt hvilke faktorer som påvirker konsentrasjonen av selen i biologiske prøver, selv om funnene av studiene er noe motstridende. Fedme og overvekt er rapportert å kunne påvirke nivået av selen: Blant annet rapporterer Alasfar og medarbeidere (2011) at selennivåene hos kvinner som ønsker bariatrisk kirurgi er signifikant lavere enn hos aldersmatchede kvinner. Tilsvarende resultater funnet i en studie med data fra NHANES III (Kimmons et al., 2006) og blant eldre (Arnaud et al., 2007, Sánchez et al., 2010). Tascilar og medarbeidere (2011) fant imidlertid ingen signifikant forskjell mellom barn med fedme sammenliknet med kontroller. Det antydes at en eventuell sammenheng mellom BMI og selenstatus ikke er relatert til fysisk aktivitet (Arnaud et al., 2006, Letsiou et al., 2009, Sánchez et al., 2010). I denne studien ble det bare antydnet mindre endringer av estimatet for OR ved justering for BMI, og estimatet for OR endret seg heller ikke i vesentlig grad etter videre justeringer for fysisk aktivitet.

Den viktigste eksponeringen til selen er gjennom matvarer, hvor kjøtt og fisk antas å være de viktigste kildene til selen i europeiske land (Rayman, 2000). Arnaud og medarbeidere (2006) fant en positiv sammenheng mellom selenkonsentrasjoner i serum og alkoholinntak, og støttes av tilsvarende funn fra andre studier (Kafai og Ganji, 2003, Galan et al., 2005). Høye inntak av alkohol er relatert til fall i plasmakonsentrasjoner av selen, men en slik reduksjon er antatt å skyldes leversykdommer enn manglende inntak (Bergheim et al., 2003). Andre finner ingen forskjell blant de som drikker alkohol og de som ikke drikker alkohol (Sánchez et al., 2010). Regionale forskjeller i selenkonsentrasjoner har lenge vært kjent (Alfthan og Neve, 1996, Kafai og Ganji, 2003), men det antas ikke å være sesongvariasjoner i selenkonsentrasjoner (Alfthan, 1988). Det er hypotetisert at variasjoner i kost kan forklare noe av variasjonene, men dette ble ikke funnet av SU.VI.MAX studien (Arnaud et al., 2006). Røyking er rapportert av flere å kunne medføre lavere nivåer av selen (Kafai og Ganji, 2003, Arnaud et al., 2006, Letsiou et al., 2009). Med tall fra NHANES III rapporterte Vogt og medarbeidere (2007) om ulike konsentrasjoner av selen avhengig av etnisk tilhørighet. Det antydes også at serumkonsentrasjoner av selen ikke er relatert til utdanningsnivå (Sánchez et

al., 2010) eller sivilstatus (Arnaud et al., 2006). Selenkonsentrasjonene er videre foreslått å kunne være relatert til østrogenskonsentrasjonene hos kvinner (Smith et al., 2000), og rapportert til å være høyere blant kvinner som bruker p-piller sammenliknet kvinner som ikke bruker p-piller (Arnaud et al., 2006). Rundt 50-60 % av den totale mengden selen som finnes i plasma finnes i selenoprotein P, som kan være redusert under akutt-fase-reaksjoner (Tietz et al., 2008). Justering for mikroCRP, fysisk aktivitet, sjømat og alkoholinntak, så ikke ut til å endre estimatet for OR i betydelig grad. Ettersom studiepopulasjonen hovedsakelig består av personer med norsk opprinnelse har det liten hensikt å justere tallene for etnisk tilhørighet. De andre nevnte faktorene ble ikke ansett for å være konfundere i analysen.

I denne studiepopulasjonen, ble medianverdi for selenkonsentrasjoner bestemt til å være 103 µg/L. Dette er i samsvar med tidligere rapporterte verdier: «Tietz – Fundamentals of Clinical Chemistry» oppgir referanseverdier for selen i fullblod fra 58 µg/L til 234 µg/L (Tietz et al., 2008). Andre bestemmer medianverdier for selen i fullblod til 119 µg/L (Goullé et al., 2005) og 108 µg/L (Minoia et al., 1990).

8.1.16 Silisium

Det kunne ikke påvises noen sammenheng mellom silisium og forekomsten av type 2-diabetes, $P_{\text{trend}}=0,84$ etter justering for alder, kjønn, BMI, liv-hofte-ratio, yrke, områdetilhørighet, familiehistorie for diabetes og daglig røyking. Kontamineringsgraden er imidlertid så stor at resultatene for silisium egentlig ikke kan benyttes.

En sammenlikning av blankverdier og pasientprøvenes ukorrigerede verdi, viser at det er forbundet betydelig grad av kontaminasjon med analysearbeidet. Det antydes at det gjennomsnittlige kontaminasjonsnivået for prøvene er ca. 51 %. Dette er langt utover nivåene som kan regnes som akseptabelt, og vanskeliggjør, om ikke umuliggjør en fortolkning av resultatene fra den statistiske analysen. Verdier for kontrollprøven Seronorm viser også stor grad av kontaminasjon, og betydelige avvik fra sertifisert verdi.

Den høye graden av kontaminering gjør at deteksjonsgrenser begrenses av blankprøvenes verdi. I den statistiske analysen har den instrumentelle deteksjonsgrensen blitt benyttet, som tilsvarer at individer med silisiumkonsentrasjoner under 80 µg/L, har verdier under deteksjonsgrensen. Dersom blankverdiene skulle blitt benyttet for å sette deteksjonsgrense ville individer med silisiumkonsentrasjoner mindre enn 1500 µg/L ha verdier under deteksjonsgrensen. Dette skyldes at verdiene for blankprøvene er høye og mange av prøvene er trolig kontaminerte. Deteksjonsgrense satt fra blankverdiene, gjør at de fleste individene i studiepopulasjonen havner under valgte cut-offgrense. Det konkluderes derfor med at kontamineringen i dette tilfellet er så stort at resultatene ikke kan fortolkes på en god måte.

Generelt er det lite kjent hvilke faktorer som kan påvirke silisiumkonsentrasjoner blant den generelle befolkningen. Visse typer yrker er forbundet med økt eksponering for silisiumholdige partikler, som kan resultere i forhøyde konsentrasjoner. Det imidlertid ingen indikasjoner på at dette er tilfellet for individene i denne studiepopulasjonen. Dyrestudier indikerer at silisium kan ha metabolske effekter som kan være av betydning ved diabetes, men sammenhengen mellom diabetes og silisium er ellers lite studert, se delkapittel 3.3.16 Silisium. Det er ikke identifisert tidligere studier som rapporterer om silisiumkonsentrasjoner blant personer med type 2-diabetes eller verdier som ansees å være normalverdier blant befolkningen.

8.1.17 Sink

Tabell 30 antyder en mulig assosiasjon mellom sink og forekomsten av type 2-diabetes, etter justering for alder og kjønn, $P_{\text{trend}} < 0,001$. Etter videre justering for BMI, liv-hofte-ratio, yrke, områdetilhørighet, familiehistorie for diabetes og daglig røyking ble estimatet for OR redusert til 2,28 (95 % KI: 1,00 til 5,21), og $P_{\text{trend}} = 0,061$.

Det påvises dermed en økt odds for udiagnostisert type 2-diabetes som øker i en dose-avhengig sammenheng. Sammenhengen er i midlertid bare i det som kan betegnes som i «grenseland signifikant» etter inklusjon av en rekke potensielle konfunderende variabler. Det kan derfor tenkes at datasettet ikke har tilstrekkelig styrke for å påvise en sammenheng mellom forekomsten av diabetes og sink.

Dette resultatet kan virke noe motstridende til tidligere rapporterte data, ettersom tidligere studier har antydnet at type 2-diabetes er forbundet med sinkmangel. Sinkmangelen har videre vært foreslått å være en bidragsyter for komplikasjonene som observeres ved diabetes, og følgelig har sinktilskudd til personer med diabetes blitt foreslått som en plausibel intervensjonsmulighet, se delkapittel 3.3.17 Sink for en mer detaljert beskrivelse. Konsentrasjonen av sink er langt høyere i erytrocytter enn i plasma (Kruse-Jarres og Rukgauer, 2000). Dersom personene med udiagnostisert type 2-diabetes har høyere hematokritt, kan det tenkes at situasjonen kan forklares av revers kausalitet.

Flere faktorer er blitt rapportert til å kunne påvirke nivå av sinkkonsentrasjoner blant befolkningen. Blant annet er sinkmetabolismen hypotetisert å være koblet til fedme, blant annet gjennom signalstoffet leptin som antas å være viktig i reguleringen av kroppsvekt. Det er for eksempel funnet at sink er invers relatert til leptin blant personer med fedme (Konukoglu et al., 2004). García og medarbeidere (2009) antyder i sin litteraturgjennomgang at epidemiologiske studier har rapportert at lavt sinkinntak og lave sinkkonsentrasjoner i blodet er assosiert med en økt forekomst av fedme og andre relaterte lidelser, deriblant diabetes. Gjennom deres vurdering av 11 studier antyder de noe sprikende resultater, der enkelte studier påviser en sammenheng, mens andre ikke finner denne sammenhengen. García og medarbeidere (2009) oppsummerer i sin litteraturgjennomgang at det synes å eksistere en sammenheng mellom sinkmangel og fedme, sentral fedme, samt inflammasjon.

Som diskutert for blant annet jern, er det ikke tilstrekkelig antall cases og kontroller i datasettet til at analysen bare kan gjennomføres med personer som ikke tar vitamin- og mineraltilskudd daglig. Inntak av vitamin- og mineraltilskudd ansees imidlertid ikke å være en mulig konfunder for sammenhengen mellom forekomsten av type 2-diabetes og sink.

I denne studien ble mediankonsentrasjonen av sink bestemt til å være 7548 $\mu\text{g/L}$. Minoia og medarbeidere (1990) oppgir verdier 6340 $\mu\text{g/L}$. Tilsvarende oppgir en svensk studie normalverdier i fullblod til ca. 6 mg/L (Bárány et al., 2002).

8.1.18 Vanadium

Det kunne ikke påvises noen sammenheng mellom vanadium og forekomsten av type 2-diabetes, $P_{\text{trend}} = 0,80$ etter justering for alder, kjønn, BMI, liv-hofte-ratio, yrke, områdetilhørighet, familiehistorie for diabetes og daglig røyking. En ytterligere justering for faktorer som alkoholinntak og fysisk aktivitet hadde ingen vesentlig effekt på estimatet for OR.

Flores og medarbeidere (2011) har rapportert om signifikant lavere vanadiumkonsentrasjoner blant personer med diabetes, sammenliknet med kontroller. Det forekommer imidlertid ingen kjennskap til flere studier som indikerer endrede nivåer av vanadium blant personer med diabetes.

Det er generelt lite informasjon om hvilke faktorer som påvirker konsentrasjonen av vanadium blant den generelle befolkningen. Minoia og medarbeidere (1990) oppgir 0,35 µg/L som gjennomsnittsverdi i deres studie blant italienere. I denne studien oppnås medianverdier for vanadium lik 0,18 µg/L blant kontrollene. Det bemerkes også at fordelingen er bimodal, og at det synes å være systematiske forskjeller i analysenivå (se vedlegg for kontrollprøver for vanadium).

8.1.19 Wolfram

Det kunne ikke påvises noen sammenheng mellom wolfram og forekomsten av type 2-diabetes, $P_{\text{trend}}=0,97$ etter justering for alder, kjønn, BMI, liv-hofte-ratio, yrke, områdetilhørighet, familiehistorie for diabetes og daglig røyking.

I likhet med vanadium, har wolframforbindelser blitt foreslått som potensielle antidiabetika, se delkapittel 3.3.19 Wolfram. Effekten av justering bare for BMI indikerer liten innflytelse av inklusjon av BMI som forklarende variabel. Dette stemmer overens med tidligere studier som indikerer at konsentrasjoner av wolfram i urin ikke var assosiert med verken BMI eller livvidde i en NHANES-undersøkelse av 3800 personer (Padilla et al., 2010).

I denne studien ble mediankonsentrasjon av wolfram til 0,02 µg/L. Tidligere studier oppgit noe varierende verdier: Minoia og medarbeidere (1990) oppgir langt høyere verdier 0,39 µg/L, mens Goullé og medarbeidere (2005) oppgir lavere verdier; 0,006 µg/L.

8.2 Studiens fordeler og begrensninger

En epidemiologisk studie vil alltid ha sine fordeler og begrensninger, og dette delkapitlet har til formål å belyse aktuelle aspekter ved dette. Det er valgt å fokusere på både aspekter knyttet til studiedesignet, men også utvalgte relevante forhold ved valg av prøvemateriale og analysemetode.

8.2.1 Analysemetode og prøvemateriale

Som diskutert i kapittel 4 Analyse av sporelementer, regnes HR-ICP-MS å være den beste tilgjengelige metoden for multigrunnstoffanalyse, blant annet på grunn av lave deteksjonsgrenser og mulighet til å analysere mange sporelementer på relativt kort tid. Kvalitetssikring er imidlertid viktig for å oppnå gode analyseresultater, se kapittel 5 Kvalitetssikring av sporelementanalyser. Som beskrevet i kapittel 6.4 Sporelementanalyse følger denne studien mange viktige aspekter tatt opp i kapittel 5, som er med på å sikre gode analyseresultater.

Det er imidlertid viktig å bemerke at ICP-MS måler totalkonsentrasjonen av et gitt sporelement, og ikke kan måle enkeltspesier av et grunnstoff. I mange tilfeller er effektene av stoffer avhengig av deres spesiering. Dette er blant annet tilfelle for arsen der bare uorganisk arsen er forbundet med økt risiko for diabetes, mens de organiske arsenforbindelsene antydes å ha liten eller ingen toksiske effekter, se delkapittel 8.1.2 Arsen. Det kan derfor tenkes at enkelte spesier av sporelementene kan vise assosiasjon med forekomsten av type 2-diabetes, selv om ikke totalkonsentrasjonen av det gitte sporelementet er assosiert med type 2-diabetes.

En viktig betraktning når resultatene i denne studien skal vurderes opp mot tidligere gjennomførte studier, er hvilket prøvemateriale som er benyttet. Generelt vil bruk av ulike prøvematerialer representerer ulike aspekter av sporelementstatus i kroppen. Blodet er et viktig transportmedium mellom ulike deler av kroppen og antas å være en indikator på biokjemiske endringer i kroppen, ved å reflektere homeostase eller forstyrrelser i denne balansen. Det er omdiskutert hvorvidt bestemmelsen av sporelementer i serum eller plasma er nyttig for en vurdering generell sporelementstatus i kroppen (Kruse-Jarres og Rukgauer, 2000). Optimalt bør bestemmelsene gjøres i de biologisk aktive vevene for å kunne reflektere de biokjemiske prosessene som finner sted der, men dette er naturligvis lite anvendelig i humanmedisinske og epidemiologiske studier.

Sporelementer kan bestemmes i en rekke prøvematerialer, som omtalt i delkapittel 4.1 Valg av prøvemateriale. I denne studien gjennomføres bestemmelsen av sporelementer i fullblod som består av serum og blodceller. Plasma/serum benyttes i er blitt benyttet i mange sporelementstudier, men krever etterbehandling etter prøvetakning, prosesser som representerer en potensiell kilde for kontaminering. I tillegg er konsentrasjonen av flere sporelementer er høyere i erytrocyttene sammenliknet med plasma/serum, og gjør eventuell hemolyse problematisk. Blodprøver er spesielt utsatt for hemolyse i prøver som fryses og tines raskt, og plasma ville derfor være lite egnet i denne studien.

Kontaminering er et problem ved sporelementanalyse i biologiske væsker, og det bør derfor rettes fokus mot faktorer som kan medføre kontaminering, se kapittel 5 Kvalitetssikring av sporelementanalyser, for detaljer. Ideelt burde det derfor blitt gjennomført en omfattende undersøkelse av utlekking fra både blodprøve- og oppbevaringsrørene, samt vært innsamlet

en «HUNT-blank» som har vært gjennom samme analysegang, fra prøven tas, til analyse. Blodprøvene som er benyttet er, som beskrevet i 6.1.1 Sporelementer i HUNT3, innsamlet på prøveglass som er spesielt beregnet for sporelementanalyse. Selv om rørene er spesielt beregnet for sporelementanalyse, er ikke dette ensbetydende med at alle grunnstoff kan analyseres på det gitte sporelementrør. Kontaminering og lave nivåer av sporelementer i fullblod, gjør at mange individer får konsentrasjoner som ligger under deteksjonsgrensen. Dette medfører videre noe usikkerhet i den statistiske analysen.

8.2.2 Valg av cases og kontroller

Denne studien omfatter personer som ble diagnostisert med type 2-diabetes i den første glukosebelastningstesten i HUNT-DE-PLAN prosjektet. Som beskrevet under kapittel 6 Materiale og metode, ble personer med FINDRISC ≥ 15 invitert til HUNT's diabetesprosjekt. FINDRISC er imidlertid bare et av flere ulike mål som kan benyttes for å bestemme hvilke personer som er i høy risiko for å utvikle type 2-diabetes (Mann et al., 2010, Schmid et al., 2011), og verktøy og risikomål for å bestemme hvem som er i høy risiko for å utvikle diabetes har vært kritisert av flere (Ford et al., 2008, Sattar et al., 2008, Simmons et al., 2010, Joseph et al., 2011). Dette skyldes blant annet at mange av personene som bestemmes å være i en høyrisikotilstand for diabetes, ikke utvikler diabetes. I tillegg er det observert at bruk av ulike screeningsverktøy kan gi betydelige forskjeller i antallet personer som kan klassifiseres som å være i høy risiko for å utvikle diabetes. Dette er blant annet rapportert i en studie fra Sveits, der syv ulike risikomål for diabetes ble undersøkt. De fant at prevalensratene av de undersøkte risikomålene, ble funnet til å variere med en faktor på 13 (Schmid et al., 2011). FINDRISC er et av de mest benyttede screeningsverktøyene og ble utviklet i forbindelse med Finnish National Type 2-Diabetes Prevention Programme som et verktøy for bestemmelse av 10-års risiko for utvikling av type 2-diabetes, og regnes for å være det best tilgjengelige verktøyet for en kaukasiske befolkning (Schwarz et al., 2009b, Blüher et al., 2012), med aROC oppmot 0,87 (Buijsse et al., 2011). Det kan tenkes at FINDRISC kan vise en noe annen aROC blant befolkningen i Nord-Trøndelag, men tilfredsstillende aROC har tidligere blitt funnet i flere europeiske land med høy andel av kaukasiere (Schmid et al., 2011). Det er derfor rimelig å anta at FINDRISC er et nyttig verktøy for identifikasjon av personer med høy risiko for type 2-diabetes, også blant befolkningen i Nord-Trøndelag.

Deltakerne i HUNT-DE-PLAN prosjektet gjennomgikk fire glukosebelastningstester som diagnostikk for type 2-diabetes. Hvilke diagnostiske kriterier som benyttes for diabetes har også betydning for hvilke, og hvor mange individer som påvises med diabetes. OGTT var tidligere diagnostisk kriterium for diabetes (Helsedirektoratet, 2009), mens nyere anbefalinger benytter HbA_{1c} som diagnostisk kriterium (Helsedirektoratet, 2012). Diagnostisk bruk av HbA_{1c} har en rekke fordeler (Berg et al., 2011, Inzucchi, 2012), men testen identifiserer bare ca. 2/3 av de som ble påvist med diabetes med OGTT (ADA, 2010, Malkani og Mordes, 2011). De diagnostiske kriteriene som ble benyttet i denne studien omfatter derfor potensielt et høyere antall individer enn antallet personer som ville ha blitt identifisert ved hjelp av HbA_{1c}, og kan også tenkes å omfatte en litt annen gruppe individer enn de som diagnostiseres ut fra kriterier basert på verdier fra HbA_{1c}.

Personene som ble diagnostisert med diabetes i HUNT-DE-PLAN, kunne potensielt ha ulike typer diabetes, se kapittel 2 Diabetes mellitus. Ettersom de ulike typene av diabetes har ulik etiologi, kan feilklassifisering av diabetestype kunne medføre statistisk støy, som kan gjøre det vanskeligere å påvise en assosiasjon mellom forekomsten av type 2-diabetes og sporelementer. Ettersom personene som deltok i HUNT-undersøkelsen var over 18 år, er det relativt lite sannsynlig at personene ble diagnostisert med type 1-diabetes, selv om dette

ikke kan utelukkes. En differensiering mellom type 1 og type 2-diabetes ble derfor gjennomført ved å benytte informasjon fra C-peptidmålinger, samt påvisning av autoantistoffer (Seissler og Scherbaum, 2006, Sacks et al., 2011). Autoantistoffer mot de Langerhanske øyene i pankreas omfatter blant annet antistoffer til cellenes cytoplasma (ICA), til insulin (IAA), til glutaminsyre dekarboksylase (GAD), til insulinoma antigen 2 proteiner (IA-2A) og til tre varianter av sinktransportør 8 (ZnT8A) (Sacks et al., 2011). Autoantistoffene er vist å finnes hos rundt 85-90 % av personer med type 1-diabetes. Den autoimmune reaksjonen kan være tilstede i måneder og år før symptomer utvikles, men etter flere år med type 1-diabetes, kan noen antistoffer falle under deteksjonsgrensene. Anti-GAD er imidlertid vanligvis forhøyet gjennom hele sykdomsforløpet (Bingley, 2010, Sacks et al., 2011) og har god sensitivitet for type 1-diabetes (Wasserfall og Atkinson, 2006). I HUNT3 er det tilgjengelig data for anti-GAD som ble benyttet for differensiering av personer med type 1 og type 2-diabetes. I tillegg ble C-peptidmålinger benyttet som kriterium. Etersom C-peptid er bundet til insulin og danner proinsulin, vil personer med type 1-diabetes ha lave C-peptidnivå på grunn lavere insulinsekresjon, mens personer med type 2-diabetes vil ha normale til forhøyede nivå av C-peptid (Patel og Macerollo, 2010). Kombinasjonen av disse kriteriene minimiserer risikoen for at personer med type 1-diabetes skulle bli inkludert i studien.

I tillegg til type 1 diabetes, kan personene ha andre mindre utbredte varianter av diabetes, for eksempel LADA og MODY. Tidligere studier med data fra HUNT-studiene indikerer at det er mulig å ha LADA uten å være antistoffpositiv (Sørgjerd et al., 2012). Sørgjerd og medarbeidere (2012) fant at rundt halvparten av de som ble funnet å ha LADA i HUNT2 hadde mistet anti-GAD positiviteten når de igjen ble undersøkt i HUNT3. Dette gjør at disse individene ville bli klassifisert å ha type 2-diabetes. Etersom LADA utgjør en signifikant andel (7%) av alle nye tilfeller av diabetes hos voksne (Sørgjerd et al., 2012), er det mulig at noen enkeltindivider med LADA være feilaktig inkludert som type 2-diabetikere. Anti-GAD målinger burde imidlertid minimalisere risikoen for at personer med LADA er inkludert i studien.

MODY kan mistenkes dersom type 2-diabetes er funnet i to eller flere generasjoner. Tilstanden er autosomal dominant skyldes hovedsakelig MODY er mutasjoner i *HNF1A* og *GCK* (Fajans og Bell, 2011). Ut fra genetiske screeninger som er utført i det norske MODY-registeret og HUNT2, kan det estimeres at antallet tilfeller av MODY i Norge er minst 2500-5000 (Søvik et al., 2013). MODY bekreftes gjennom genetiske undersøkelser der data ikke er inkludert i tilgjengelig datamaterialet. Det er derfor mulig at noen individer med MODY kan være feilklassifisert som type 2-diabetikere. Prevalensen er imidlertid lav og risikoen for personer med MODY er inkludert som cases i er derfor relativt liten, selv om dette ikke kan utelukkes.

Det er tilsvarende også lite sannsynlig at personer med tidligere diagnostisert diabetes er inkludert i studien: Personer med tidligere diagnostisert diabetes ble ekskludert grunnet selvrapportert diabetes. Flere finner tilfredsstillende validitet av egenrapportering av diabetes, både internasjonalt (Field et al., 2001, Bergmann et al., 2004) og i norske studier (Midthjell et al., 1992, Midthjell, 2001, Jacobsen et al., 2002). I tillegg er casene valgt ut fra deltakelse i HUNT-DE-PLAN prosjektet, der personer uten diabetes, men med $\text{FINDRISC} \geq 15$ ble invitert. Det er derfor svært lite sannsynlig at personene som deltok i de fire OGTT hadde diagnostisert diabetes.

Valg av kontroller er en svært viktig del av en case-kontrollstudie. Ideelt skal kontrollene for at de skal representere eksponeringsfordelingen i den populasjonen som casene kom fra. I denne studien er casene valgt deltakelse i HUNT-DE-PLAN prosjektet, mens casene er valgt

ut fra den generelle befolkningen i Nord-Trøndelag. Det er ikke uproblematisk å velge en slik tilnærming, ettersom dette er med på å introdusere et seleksjonsbias i studien. Et mulig alternativ i denne studien kunne ha vært å matche cases og kontroller for FINDRISC-score. Dette vil i så fall vanskeliggjøre en senere sammenlikning av resultatene fra denne studien med personene med allerede etablert diabetes, som er en del av et pågående PhD-prosjekt. I tillegg er resultatene i denne studien justert for effekter relatert til BMI, liv-hofte-ratio, samt familiehistorie for diabetes, som er faktorer som inngår i FINDRISC. Dette reduserer muligheten for at forskjeller i disse faktorene mellom cases og kontroller har påvirket resultatene.

En vesentlig begrensning ved denne studien er at studiens kontroller ikke har gjennomgått OGTT-undersøkelser, som introduserer et potensielt deteksjonsbias i studien. Som omtalt under kapittel 1 Introduksjon – en epidemisk utvikling?, kan det antas at prevalensen av udiagnostisert type 2-diabetes er relativt høy, og det er derfor mulig noen av kontrollene i denne studien kan ha udiagnostisert type 2-diabetes.

Mange potensielt viktige forskningsresultater har opp gjennom tidene blitt funnet «ikke-signifikante» grunnet lav utvalgsstørrelse. Det at resultater bestemmes som ikke-signifikante betyr at det i en gitt studie ikke er funnet evidens mot nullhypotesen. Dette kan mistolkes til at det for eksempel ikke er noen forskjell mellom for eksempel to pasientgrupper. Denne studien benytter alle personer med type 2-diabetes som ble oppdaget i HUNT-DE-PLAN under den første glukosebelastningstesten og oppfyller gjeldende inklusjon- og eksklusjonskriterier, se delkapittel 6.2.2 Valg av cases. Det bemerkes imidlertid at 11 av casene hadde BMI under 15 (BMI mellom 12 og 14), som skyldes en feilberegning av FINDRISC ved invitasjon til DE-PLAN-studien. Det generelt lite kjent hvilken konsentrasjon sporelementer forekommer i blant befolkningen, og derfor er det vanskelig å bestemme hvor mange cases som må inkluderes for å påvise en reell forskjell i sporelementstatus mellom to grupper. Dette gjelder spesielt dersom det gitte sporelementet er underlagt homeostatiske reguleringsmekanismer som gjør at variasjonen i sporelementnivået er liten i befolkningen. Det kan derfor tenkes at datasettet er for lite til å detektere en sammenheng mellom forekomsten av type 2-diabetes og enkelte sporelementer. Denne studien benytter frekvensmatching, dvs. varierende antall kontroller per case, ettersom data for en stor gruppe mennesker er tilgjengelig gjennom et pågående prosjekt, som er med på å øke studiens styrke. Det bemerkes imidlertid at det generelt har liten effekt på studiens styrke å øke antallet kontroller utover fire kontroller per case (Kestenbaum, 2009). Antallet kontroller som er valgt per case, kan derfor virke uforholdsviss høyt, men skyldes at dataene allerede var tilgjengelig gjennom en pågående studie.

8.2.3 Statistisk analyse og biologisk plausibilitet

Tidligere studier for sporelementer har stort sett benyttet statistiske tester for vurdering av forskjeller mellom personer med diabetes og den generelle befolkningen. Resultatene fra disse studiene er ofte vanskelig å vurdere, ettersom det sjeldent er tatt hensyn til potensielle konfunderende faktorer. Det kan derfor tenkes at forskjeller som har blitt rapportert tidligere, kan forklares ut fra andre faktorer enn tilstedeværelse av diabetes. Som beskrevet av Niven og medarbeidere (2012) kan ukorrekt bruk av statistiske teknikker epidemiologiske studier både endre styrken av assosiasjon mellom sykdommen og eksponeringen som studeres, og også signifikansen av resultatene.

Det bemerkes undersøkelsen av sammenhengen mellom forekomst av type 2-diabetes og sporelementer har tatt hensyn til potensielle konfundere som har blitt identifisert gjennom

litteratursøk. Ettersom det generelt er lite kjent hvilke faktorer som påvirker nivå av sporelementer blant den generelle befolkningen, kan det potensielt være uidentifiserte konfundere som kan forklare sammenhengen mellom type 2-diabetes og sporelementer. En viktig betraktning ved vurdering av potensielle konfundere er at faktoren må være assosiert med både forekomst av diabetes og sporelementet. Effekter av enten diabetes eller endret sporelementstatus er ikke potensielle konfundere, heller ikke faktorer som bare er relatert til bare diabetes eller sporelementet.

I tillegg baserer den statistiske analysen på informasjonen som er tilgjengelig gjennom HUNT's databank. Dette innebærer at variabler som ikke er tilgjengelig gjennom HUNT's databank, ikke er mulig å vurdere effekten av. I denne studien er for eksempel yrkesklassifisering basert på EGP-skalaen foreslått som en indikator for sosioøkonomisk status, i tillegg til områdetilhørighet. Disse faktorene er antatt å gi en grov vurdering av sosioøkonomiske forhold. Ideelt burde variabler som utdanningsnivå og inntekt ha blitt undersøkt, men informasjon om dette ikke finnes i HUNT's databank. Det må derfor tas høyde for at resultatene som fremkommer i den statistiske analysen, ikke er tilstrekkelig justert for sosioøkonomisk status. I tillegg finnes det ikke tilstrekkelig med informasjonen i HUNT's databank for å justere for kosthold, som kan tenkes å påvirke sporelementkonsentrasjoner.

Generelt vil biologisk plausibilitet øke troverdigheten av foreslåtte assosiasjoner funnet i epidemiologiske studier. For mange sporelementer er det dessverre ingen eller bare svake indikasjoner på hvordan sporelementer kan innvirke ved utviklingen av type 2-diabetes. I tillegg er effekter ofte bare påvist i celle- og dyrestudier, og resultatene fra slike studier er ikke nødvendigvis direkte overførbar til mennesker. I de tilfellene der det eksisterer en biologisk plausibel mekanisme er dette med på å styrke sannsynligheten på at det kan være en kausal sammenheng mellom sporelementet og forekomst av type 2-diabetes. Biologiske mekanismer som kan forbinde det enkelte sporelementet til diabetes, er gjennomgått i kapittel delkapittel 3.3 Sporelementer og diabetes.

8.2.4 Epidemiologisk kausalitet og validitet

I denne case-kontrollstudien er det ikke mulig å avgjøre hvorvidt det eksisterer en kausal sammenheng mellom de studerte sporelementene og type 2-diabetes. Studien er imidlertid en prospektiv case-kontrollstudie der blodprøver til sporelementanalyse ble prøvetatt før diagnosetidspunkt, og øker sannsynligheten for at de endringene som påvises, var til stede før sykdommen. Det er imidlertid et kort tidsrom mellom prøvetakingen av sporelementprøvene og første OGTT, bare opptil 3 måneder. Det kan derfor tenkes at personene med udiagnostisert type 2-diabetes, allerede hadde utviklet type 2-diabetes ved blodprøvetakingen for sporelementanalyse. HbA_{1c}-målingene som ble gjennomført på samme tidspunkt som da sporelementprøvene ble innsamlet, viser at gjennomsnittlig HbA_{1c} var 6,4 % for casene. I dag benyttes HbA_{1c} større eller lik 6,5 % som diagnostisk kriterium for diabetes. Ettersom målingene for HbA_{1c} generelt ikke er veldig høye for casene, kan det antas at personene ikke har hatt diabetes i lang tid, og mange av dem ikke oppfylte kriteriet for diabetes da sporelementprøven ble tatt. Dette er med på å sannsynliggjøre at personene som senere ble diagnostisert med type 2-diabetes, ikke hadde utviklet diabetes enda, eller bare var i startfasen av sykdommen. Resultatene fra denne studien vil senere bli sammenliknet med resultater for personer med allerede etablert diagnose før HUNT3. Dette kan sannsynliggjøre hvorvidt endrede sporelementkonsentrasjoner er en kausal faktor eller om endringer i sporelementstatus kan tilskrives homeostatiske mekanismer eller endringer grunnet sykdomsprosesser ved diabetes. Det kan imidlertid ikke utelukkes at resultatene som

observeres her, er et resultat av revers kausalitet, for eksempel kan det tenkes at økt vannlating som følge av hyperglykemi ved diabetes, medfører dehydrering og økte hematokrittverdier, som igjen fører til høye konsentrasjoner av sporelementer som finnes i erytrocyttene (for eksempel sink og jern).

Denne studien benytter seg av data og prøver fra Nord-Trøndelag som regnes for å være relativt representativ for resten av landet (HUNT, 2009). Ettersom det generelt er lav grad av inn- og utflytting i området, er dette med på å sannsynliggjøre en eventuell eksponering forbundet med eksponering fra omgivelsene. Befolkningen i Nord-Trøndelag består imidlertid hovedsakelig av kaukasiere, og innebærer at det kan være problematisk å generalisere resultatene fra denne studien til befolkninger med høyere andel av innvandrere og ikke-kaukasiere, blant annet fordi prevalensen av type 2-diabetes er funnet å være høy blant innvandrere i flere land (Tremblay et al., 2006, Kolt et al., 2007, Andersen et al., 2011, Williams et al., 2011, Andersen et al., 2012a).

En faktor som reduserer validiteten av resultatene, er at casene i denne studien representerer en svært selektert gruppe personer. For det første er casene deltakere i HUNT3-studien, som hadde en deltakerprosent på rundt 60 %. Lav deltakerprosent er generelt med på å redusere validiteten av resultatene som oppnås i disse studiene. Generelt er det funnet at personer som ikke deltar i befolkningsbaserte helseundersøkelser, har lavere sosioøkonomisk status, høyere mortalitet og høyere prevalens av flere kroniske sykdommer (Krokstad et al., 2012, Langhammer et al., 2012). Personer med FINDRISC ≥ 15 fra HUNT3, ble invitert i HUNT-DE-PLAN prosjektet for diabetes. ca. 5400 personer ble invitert til denne studien, der 2943 deltok. Dette gir en deltakerprosent på ca. 54 %. På tilsvarende måte kan det også tenkes at blant personene som ble invitert til HUNT-DE-PLAN prosjektet for undersøkelse for diabetes og ikke deltok, generelt var «sykere» enn de som deltok. Deltakelse i HUNT-DE-PLAN prosjektet var i tillegg noe tidkrevende og derfor vil det være en selektert gruppe mennesker som ønsker å delta i en slik studie. Det kan for eksempel også tenkes at personer som er bosatt i utkanten av fylket med lang reisevei til deltakerstedene er underrepresentert i studien. Dette er også områder som tidligere har blitt vist å ha høy forekomst av en rekke livsstilssykdommer, deriblant type 2-diabetes (Krokstad og Knudtsen, 2011).

Nord-Trøndelag har ingen større byer, noe som kan innebære lavere eksponeringsgrad av sporelementer assosiert med forurensning. Det kan det tenkes at konsentrasjonene av sporelementer som befolkningen i Nord-Trøndelag eksponeres for, er for lave for å kunne medføre effekter som er av relevans for utviklingen av type 2-diabetes. Denne studien utelukker derfor ikke at eksponering for høyere konsentrasjoner av sporelementer enn det som er studert i denne studien, kan være en bidragsyter i den sterke økningen i forekomst av type 2-diabetes som er sett de siste tiårene.

9 Konklusjon

Denne studien har undersøkt sammenhengen mellom type 2-diabetes og utvalgte sporelementer blant personer med udiagnostisert type 2-diabetes med FINDRISC \geq 15. I den vitenskapelige litteraturen er 19 sporelementer foreslått å kunne ha effekter relevante for utviklingen av type 2-diabetes: Aluminium, arsen, bly, jern, kadmium, kobber, kobolt, krom, kvikksølv, litium, magnesium, mangan, molybden, nikkel, selen, silisium, sink, vanadium og wolfram. Disse omtalte sporelementene har vært utgangspunktet for denne masteroppgaven.

I denne studien påvises det en mulig sammenheng mellom forekomst av type 2-diabetes og følgende sporelementer: Jern, kadmium, krom og nikkel etter justering for potensielle konfundere (alder, kjønn, BMI, liv-hofte-ratio, yrke, områdetilhørighet, daglig røyking og familiehistorie for diabetes, i tillegg til enkelte sporelements-spesifikke potensielle konfundere som inntak av sjømat), med økende forekomst av type 2-diabetes med økende konsentrasjon av det gitte sporelementet, alle $P_{\text{trend}} < 0,05$. For aluminium, arsen, bly, kobber, kobolt, kvikksølv, litium, magnesium, mangan, molybden, selen, silisium, vanadium og wolfram, påvises det ingen sammenheng mellom forekomst av type 2-diabetes for økende konsentrasjoner av sporelementene, alle $P_{\text{trend}} > 0,05$. Forekomsten av type 2-diabetes antydes også å være assosiert med sink, men $P_{\text{trend}} = 0,06$ og OR for fjerde kvartil = 2,28 (95 % KI: 1,00 til 5,21), etter justering for nevnte faktorer. Assosiasjonen som påvises mellom krom og forekomsten av type 2-diabetes må fortolkes med noe forsiktighet ettersom prøvene ser ut til å være betydelig påvirket av kontaminasjon.

Det bemerkes at den statistiske analysen kun har inkludert variabler tilgjengelig gjennom HUNTs databank og at potensielle uidentifiserte konfundere kan forklare assosiasjonen som observeres. Den til dels manglende kunnskapen om hvilke faktorer som påvirker nivå av sporelementer, vanskeliggjør også en optimal justering av dataene. Fremtidig kunnskap om faktorer som påvirker konsentrasjoner av sporelementer kan avsløre om det finnes andre faktorer, som kan være av relevans for sammenhengen mellom type 2-diabetes og sporelementer. Det finnes heller ingen informasjon om inntektsstatus og utdanningsnivå i HUNTs database, som kan være potensielle konfundere, og informasjonen som finnes om inntak av ulike matvarer er generelt lite egnet for denne studien.

Det er uvisst om assosiasjonene mellom sporelementkonsentrasjoner og forekomst av type 2-diabetes i denne case-kontrollstudien er uttrykk for kausale sammenhenger, og denne studien må derfor sees i sammenheng med en tilsvarende, pågående studie der sporelementstatus hos personer med etablert diagnose undersøkes. Dette kan sannsynliggjøre hvorvidt endrede sporelementkonsentrasjoner er en kausal faktor eller om endringer i sporelementstatus kan tilskrives homeostatiske mekanismer eller endringer grunnet sykdomsprosesser ved diabetes.

Referanseliste

- Abernathy, CO, Liu, YP, Longfellow, D, Aposhian, HV, Beck, B, Fowler, B, Goyer, R, Menzer, R, Rossman, T, Thompson, C & Waalkes, M. 1999. Arsenic: health effects, mechanisms of actions, and research issues. *Environmental Health Perspectives*, **107** (7), 593-597.
- Abou-Seif, MA & Youssef, AA. 2004. Evaluation of some biochemical changes in diabetic patients. *Clinica Chimica Acta*, **346** (2), 161-170.
- Abreu, IA & Cabelli, DE. 2010. Superoxide dismutases - a review of the metal-associated mechanistic variations. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Proteins and Proteomics*, **1804** (2), 263-274.
- Ackermann, RT, Cheng, YJ, Williamson, DF & Gregg, EW. 2011. Identifying Adults at High Risk for Diabetes and Cardiovascular Disease Using Hemoglobin A1c: National Health and Nutrition Examination Survey 2005–2006. *American Journal of Preventive Medicine*, **40** (1), 11-17.
- ADA. 2010. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, **33** (Supplement 1), 62-69.
- ADA. 2012. Standards of Medical Care in Diabetes 2012. *Diabetes Care*, **35** (Supplement 1), 11-63.
- Afkhami-Ardekani, M & Rashidi, M. 2009. Iron status in women with and without gestational diabetes mellitus. *Journal of Diabetes and its Complications*, **23** (3), 194-198.
- Afridi, H, Kazi, T, Kazi, N, Baig, J, Jamali, M, Arain, M, Sarfraz, R, Sheikh, H-u-R, Kandhro, G & Shah, A. 2009a. Status of essential trace metals in biological samples of diabetic mother and their neonates. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, **280** (3), 415-423.
- Afridi, HI, Kazi, TG, Brabazon, D, Naher, S & Talpur, FN. 2013. Comparative metal distribution in scalp hair of Pakistani and Irish referents and diabetes mellitus patients. *Clinica Chimica Acta*, **415** (0), 207-214.
- Afridi, HI, Kazi, TG, Kazi, NG, Jamali, MK, Arain, MB, Sirajuddin, Kandhro, GA, Shah, AQ & Baig, JA. 2009b. Evaluation of arsenic, cobalt, copper and manganese in biological Samples of Steel mill workers by electrothermal atomic absorption Spectrometry. *Toxicology and Industrial Health*, **25** (1), 59-69.
- Afridi, HI, Tasneem, GK, Kazi, N, Jamali, MK, Arain, MB, Jalbani, N, Baig, JA & Sarfraz, RA. 2008. Evaluation of status of toxic metals in biological samples of diabetes mellitus patients. *Diabetes Research and Clinical Practice*, **80** (2), 280-288.
- Agardh, E, Allebeck, P, Hallqvist, J, Moradi, T & Sidorchuk, A. 2011. Type 2 diabetes incidence and socio-economic position: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Epidemiology*, **40** (3), 804-818.
- Aguilar, MV, Saavedra, P, Arrieta, FJ, Mateos, CJ, González, MJ, Meseguer, I & Martínez-Para, MC. 2007. Plasma Mineral Content in Type-2 Diabetic Patients and Their Association with the Metabolic Syndrome. *Annals of Nutrition and Metabolism*, **51** (5), 402-406.
- Aguirre, JD & Culotta, VC. 2012. Battles with Iron: Manganese in Oxidative Stress Protection. *Journal of Biological Chemistry*, **287** (17), 13541-13548.
- Ahamed, M & Siddiqui, MKJ. 2007. Low level lead exposure and oxidative stress: Current opinions. *Clinica Chimica Acta*, **383** (1-2), 57-64.
- Ahlqwist, M, Bengtsson, C & Lapidus, L. 1993. Number of amalgam fillings in relation to cardiovascular disease, diabetes, cancer and early death in Swedish women. *Community Dentistry and Oral Epidemiology*, **21** (1), 40-44.
- Ahlqwist, M, Bengtsson, C, Leif Lapidus, L, Bergdahl, IA & Schütz, A. 1999. Serum mercury concentration in relation to survival, symptoms, and diseases: results from the prospective population study of women in Gothenburg, Sweden. *Acta Odontologica Scandinavica*, **57** (3), 168-174.
- Ahmed, N. 2005. Advanced glycation endproducts—role in pathology of diabetic complications. *Diabetes Research and Clinical Practice*, **67** (1), 3-21.
- Airaksinen, R, Rantakokko, P, Eriksson, JG, Blomstedt, P, Kajantie, E & Kiviranta, H. 2011. Association Between Type 2 Diabetes and Exposure to Persistent Organic Pollutants. *Diabetes Care*, **34** (9), 1972-1979.

- Akbaraly, T, Arnaud, J, Rayman, M, Hininger-Favier, I, Roussel, A-M, Berr, C & Fontbonne, A. 2010. Plasma selenium and risk of dysglycemia in an elderly French population: results from the prospective Epidemiology of Vascular Ageing Study. *Nutrition & Metabolism*, **7** (1), 21.
- Alasfar, F, Ben-Nakhi, M, Khourshed, M, Kehinde, E & Alsaleh, M. 2011. Selenium Is Significantly Depleted Among Morbidly Obese Female Patients Seeking Bariatric Surgery. *Obesity Surgery*, **21** (11), 1710-1713.
- Alexandersson, R. 1988. Blood and Urinary Concentrations as Estimators of Cobalt Exposure. *Archives of Environmental Health: An International Journal*, **43** (4), 299-303.
- Alfthan, G. 1988. Longitudinal study on the selenium status of healthy adults in Finland during 1975–1984. *Nutrition Research*, **8** (5), 467-476.
- Alfthan, G & Neve, J. 1996. Reference Values for Serum Selenium in Various Areas Evaluated According to the TRACY Protocol. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, **10** (2), 77-87.
- Ali, A, Ma, Y, Reynolds, J, Wise, J, Inzucchi, S & Katz, D. 2011. Chromium Effects on Glucose Tolerance and Insulin Sensitivity in Persons at Risk for Diabetes Mellitus. *Endocrine Practice*, **17** (1), 16-25.
- Alloway, BJ 2005. Bioavailability of elements in soil. In: Selinus, O. & Alloway, B. J. (red.) *Essentials of Medical Geology*. Amsterdam: Elsevier Academic Press.
- Almgren, P, Lehtovirta, M, Isomaa, B, Sarelin, L, Taskinen, M, Lyssenko, V, Tuomi, T & Groop, L. 2011. Heritability and familiarity of type 2 diabetes and related quantitative traits in the Botnia Study. *Diabetologia*, **54** (11), 2811-2819.
- Altura, BM. 1994. Introduction: Importance of Mg in physiology and medicine and the need for ion selective electrodes. *Scandinavian Journal of Clinical & Laboratory Investigation*, **54** (s217), 5-9.
- Andersen, E, Burton, N & Anderssen, S. 2012a. Physical activity levels six months after a randomised controlled physical activity intervention for Pakistani immigrant men living in Norway. *International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity*, **9** (1), 47.
- Andersen, E, Hostmark, A, Lorentzen, C & Anderssen, S. 2011. Low level of objectively measured physical activity and cardiorespiratory fitness, and high prevalence of metabolic syndrome among Pakistani male immigrants in Oslo, Norway. *Norsk Epidemiologi*, **20**, 199 - 208.
- Andersen, E, Høstmark, A, Holme, I & Anderssen, S. 2013. Intervention Effects on Physical Activity and Insulin Levels in Men of Pakistani Origin Living in Oslo: A Randomised Controlled Trial. *Journal of Immigrant and Minority Health*, **15** (1), 101-110.
- Andersen, ZJ, Raaschou-Nielsen, O, Ketznel, M, Jensen, SS, Hvidberg, M, Loft, S, Tjønneland, A, Overvad, K & Sørensen, M. 2012b. Diabetes Incidence and Long-Term Exposure to Air Pollution: A cohort study. *Diabetes Care*, **35** (1), 92-98.
- Anderson, RA, Roussel, AM, Zouari, N, Mahjoub, S, Matheau, JM & Kerkeni, A. 2001. Potential antioxidant effects of zinc and chromium supplementation in people with type 2 diabetes mellitus. *Journal of the American College of Nutrition*, **20** (3), 212-218.
- Andrews, NC. 1999. Disorders of Iron Metabolism. *New England Journal of Medicine*, **341** (26), 1986-1995.
- Apelqvist, J & Larsson, J. 2000. What is the most effective way to reduce incidence of amputation in the diabetic foot? *Diabetes-Metabolism Research and Reviews*, **16**, 75-83.
- Apostoli, P, Baj, A, Bavazzano, P, Ganzi, A, Neri, G, Ronchi, A, Soleo, L, Di Lorenzo, L, Spinelli, P, Valente, T & Minoia, C. 2002. Blood lead reference values: the results of an Italian polycentric study. *Science of the Total Environment*, **287** (1–2), 1-11.
- Appel, SJ, Wadas, TM, Rosenthal, RS & Ovalle, F. 2009. Latent autoimmune diabetes of adulthood (LADA): An often misdiagnosed type of diabetes mellitus. *Journal of the American Academy of Nurse Practitioners*, **21** (3), 156-159.
- Arnaud, J, Akbaraly, NT, Hininger, I, Roussel, A-M & Berr, C. 2007. Factors associated with longitudinal plasma selenium decline in the elderly: The EVA Study. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, **18** (7), 482-487.
- Arnaud, J, Bertrais, S, Roussel, AM, Arnault, N, Ruffieux, D, Favier, A, Berthelin, S, Estaquio, C, Galan, P, Czernichow, S & Hercberg, S. 2006. Serum selenium determinants in French adults: the SU.VI.M.AX study. *British Journal of Nutrition*, **95** (02), 313-320.
- Arnaud, J, de Lorgeril, M, Akbaraly, T, Salen, P, Arnout, J, Cappuccio, FP, van Dongen, M, Donati, MB, Krogh, V, Siani, A, Iacoviello, L & Project, I. 2012. Gender differences in copper, zinc

- and selenium status in diabetic-free metabolic syndrome European population - The IMMIDIET study. *Nutrition Metabolism and Cardiovascular Diseases*, **22** (6), 517-524.
- Ashcroft, Frances M & Rorsman, P. 2012. Diabetes Mellitus and the β -Cell: The Last Ten Years. *Cell*, **148** (6), 1160-1171.
- Ashoka, S, Peake, BM, Bremner, G, Hageman, KJ & Reid, MR. 2009. Comparison of digestion methods for ICP-MS determination of trace elements in fish tissues. *Analytica Chimica Acta*, **653** (2), 191-199.
- Aune, D, Ursin, G & Veierød, MB. 2009. Meat consumption and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Diabetologia*, **52** (11), 2277-2287.
- Aylward, GH & Findlay, TJV 2008. *SI chemical data*, Milton, Wiley.
- Badaru, A & Pihoker, C. 2012. Type 2 Diabetes in Childhood: Clinical Characteristics and Role of β -Cell Autoimmunity. *Current Diabetes Reports*, **12** (1), 75-81.
- Baker, P & Steck, A. 2011. The Past, Present, and Future of Genetic Associations in Type 1 Diabetes. *Current Diabetes Reports*, **11** (5), 445-453.
- Baliunas, DO, Taylor, BJ, Irving, H, Roerecke, M, Patra, J, Mohapatra, S & Rehm, J. 2009. Alcohol as a Risk Factor for Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*, **32** (11), 2123-2132.
- Balk, EM, Tatsioni, A, Lichtenstein, AH, Lau, J & Pittas, AG. 2007. Effect of Chromium Supplementation on Glucose Metabolism and Lipids. *Diabetes Care*, **30** (8), 2154-2163.
- Baquer, NZ, Kumar, P, Taha, A, Kale, RK, Cowsik, SM & McLean, P. 2011. Metabolic and molecular action of *Trigonella foenum-graecum* (fenugreek) and trace metals in experimental diabetic tissues. *Journal of Biosciences*, **36** (2), 383-396.
- Bárány, E, Bergdahl, IA, Bratteby, L-E, Lundh, T, Samuelson, G, Schütz, A, Skerfving, S & Oskarsson, A. 2002. Trace element levels in whole blood and serum from Swedish adolescents. *Science of the Total Environment*, **286** (1-3), 129-141.
- Barbagallo, M, Dominguez, LJ, Galisto, A, Ferlisi, A, Cani, C, Malfa, L, Pineo, A, Busardo, A & Paolisso, G. 2003. Role of magnesium in insulin action, diabetes and cardio-metabolic syndrome X. *Molecular Aspects of Medicine*, **24** (1-3), 39-52.
- Barberà, A, Gomis, RR, Prats, N, Rodríguez-Gil, JE, Domingo, M, Gomis, R & Guinovart, JJ. 2001. Tungstate is an effective antidiabetic agent in streptozotocin-induced diabetic rats: a long-term study. *Diabetologia*, **44** (4), 507-513.
- Barceloux, DG. 1999a. Cobalt. *Clinical Toxicology*, **37** (2), 201-216.
- Barceloux, DG. 1999b. Copper. *Clinical Toxicology*, **37** (2), 217-230.
- Barceloux, DG. 1999c. Molybdenum. *Clinical Toxicology*, **37** (2), 231-237.
- Barceloux, DG. 1999d. Nickel. *Clinical Toxicology*, **37** (2), 239-258.
- Barceloux, DG. 1999e. Vanadium. *Journal of Toxicology-Clinical Toxicology*, **37** (2), 265-278.
- Barnham, KJ, Masters, CL & Bush, AI. 2004. Neurodegenerative diseases and oxidative stress. *Nature Reviews Drug Discovery*, **3** (3), 205-214.
- Barregard, L, Bergström, G & Fagerberg, B. 2013. Cadmium exposure in relation to insulin production, insulin sensitivity and type 2 diabetes: A cross-sectional and prospective study in women. *Environmental Research*, **121** (0), 104-109.
- Barry, PS & Mossman, DB. 1970. Lead concentrations in human tissues. *British journal of industrial medicine*, **27** (4), 339-351.
- Basaki, M, Saeb, M, Nazifi, S & Shamsaei, HA. 2012. Zinc, Copper, Iron, and Chromium Concentrations in Young Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Biological Trace Element Research*, **148** (2), 161-164.
- Batista, MN, Cuppari, L, Pedrosa, L, Almeida, MD, De Almeida, JB, De Medeiros, ACQ & Canziani, MEF. 2006. Effect of end-stage renal disease and diabetes on zinc and copper status. *Biological Trace Element Research*, **112** (1), 1-12.
- Battell, M, Delgatty, HM & McNeill, J. 1998. Sodium selenate corrects glucose tolerance and heart function in STZ diabetic rats. *Molecular and Cellular Biochemistry*, **179** (1-2), 27-34.
- Battin, E & Brumaghim, J. 2009. Antioxidant Activity of Sulfur and Selenium: A Review of Reactive Oxygen Species Scavenging, Glutathione Peroxidase, and Metal-Binding Antioxidant Mechanisms. *Cell Biochemistry and Biophysics*, **55** (1), 1-23.
- Beauchemin, D. 2010. Environmental analysis by inductively coupled plasma mass spectrometry. *Mass Spectrometry Reviews*, **29** (4), 560-592.

- Becaria, A, Campbell, A & Bondy, S. 2002. Aluminum as a toxicant. *Toxicology and Industrial Health*, **18** (7), 309-320.
- Becker, DJ, Reul, B, Ozcelikay, AT, Buchet, JP, Henquin, JC & Brichard, SM. 1996. Oral selenate improves glucose homeostasis and partly reverses abnormal expression of liver glycolytic and gluconeogenic enzymes in diabetic rats. *Diabetologia*, **39** (1), 3-11.
- Becker, JS & Dietze, H-J. 1998. Inorganic trace analysis by mass spectrometry. *Spectrochimica Acta Part B: Atomic Spectroscopy*, **53** (11), 1475-1506.
- Becking, GC, Nordberg, M & Nordberg, GF 2007. Essential metals: Assessing risks from deficiency and toxicity. In: Nordberg, G. F., Fowler, B. A., Nordberg, M. & Friberg, L. T. (red.) *Handbook on the toxicology of metals*. Amsterdam: Elsevier Academic Press.
- Beekman, M, Nederstigt, C, Suchiman, HED, Kremer, D, van der Breggen, R, Lakenberg, N, Alemayehu, WG, de Craen, AJM, Westendorp, RGJ, Boomsma, DI, de Geus, EJC, Houwing-Duistermaat, JJ, Heijmans, BT & Slagboom, PE. 2010. Genome-wide association study (GWAS)-identified disease risk alleles do not compromise human longevity. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **107** (42), 18046-18049.
- Beletate, V, El Dib, R & Atallah, AN. 2007. Zinc supplementation for the prevention of type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, **1**, 1-17.
- Bener, A, Obineche, E, Gillett, M, Pasha, MAH & Bishawi, B. 2001. Association between blood levels of lead, blood pressure and risk of diabetes and heart disease in workers. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, **74** (5), 375-378.
- Berg, JP, Hanssen, KF, Bjerve, KS, Claudi, T, Dahl-Jørgensen, K, Rustad, P, Sandberg, S & Skriverhaug, T. 2011. Standardisert hemoglobin A1c til diagnostisk bruk? *Tidsskrift for Den norske legeforening*, **131** (6), 565-6.
- Bergdahl, IA, Schütz, A, Ahlqwist, M, Bengtsson, C, Lapidus, L, Lissner, L & Hultén, B. 1998. Methylmercury and Inorganic Mercury in Serum—Correlation to Fish Consumption and Dental Amalgam in a Cohort of Women Born in 1922. *Environmental Research*, **77** (1), 20-24.
- Berghelm, I, Parlesak, A, Dierks, C, Bode, JC & Bode, C. 2003. Nutritional deficiencies in German middle-class male alcohol consumers: relation to dietary intake and severity of liver disease. *Eur J Clin Nutr*, **57** (3), 431-438.
- Berglund, M, Akesson, A, Nermell, B & Vahter, M. 1994. Intestinal absorption of dietary cadmium in women depends on body iron stores and fiber intake. *Environmental Health Perspectives*, **102** (12), 1058-1066.
- Bergmann, M, Jacobs, E, Hoffmann, K & Boeing, H. 2004. Agreement of Self-Reported Medical History: Comparison of an In-Person Interview with a Self-Administered Questionnaire. *European Journal of Epidemiology*, **19** (5), 411-416.
- Bernard, A & Lauwerys, R. 1984. Cadmium in human population. *Experientia*, **40** (2), 143-152.
- Bernhoft, RA. 2012. Mercury Toxicity and Treatment: A Review of the Literature. *Journal of Environmental and Public Health*, **2012**, 1-10.
- Bertazzi, PA, Consonni, D, Bachetti, S, Rubagotti, M, Baccarelli, A, Zocchetti, C & Pesatori, AC. 2001. Health Effects of Dioxin Exposure: A 20-Year Mortality Study. *American Journal of Epidemiology*, **153** (11), 1031-1044.
- Beshgetoor, D & Hambidge, M. 1998. Clinical conditions altering copper metabolism in humans. *American Journal of Clinical Nutrition*, **67** (5), 1017S-1021S.
- Beyan, H, Wen, L & Leslie, RD. 2012. Guts, Germs, and Meals: The Origin of Type 1 Diabetes. *Current Diabetes Reports*, **12** (5), 456-462.
- Bhattacharya, G. 1959. Influence of Ions on the Uptake of Glucose and on the Effect of Insulin on it by Rat Diaphragm. *Nature*, **183** (4657), 324-325.
- Bhattacharya, G. 1961. Effects of Metal Ions on the Utilization of Glucose and on the Influence of Insulin on it by the Isolated Rat Diaphragm. *Biochemical Journal*, **79** (2), 369-377.
- Billings, LK & Florez, JC. 2010. The genetics of type 2 diabetes: what have we learned from GWAS? *Annals of the New York Academy of Sciences*, **1212** (1), 59-77.
- Bingley, PJ. 2010. Clinical Applications of Diabetes Antibody Testing. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **95** (1), 25-33.
- Bjermo, H, Sand, S, Näslén, C, Lundh, T, Enghardt Barbieri, H, Pearson, M, Lindroos, AK, Jönsson, BAG, Barregård, L & Darnerud, PO. 2013. Lead, mercury, and cadmium in blood and their relation to diet among Swedish adults (under trykking). *Food and Chemical Toxicology*.

- Black, RE. 2003. Zinc Deficiency, Infectious Disease and Mortality in the Developing World. *The Journal of Nutrition*, **133** (5), 1485S-1489S.
- Bleys, J, Navas-Acien, A & Guallar, E. 2007. Serum Selenium and Diabetes in U.S. Adults. *Diabetes Care*, **30** (4), 829-834.
- Blüher, S, Markert, J, Herget, S, Yates, T, Davis, M, Müller, G, Waldow, T & Schwarz, P. 2012. Who Should We Target for Diabetes Prevention and Diabetes Risk Reduction? *Current Diabetes Reports*, **12** (2), 147-156.
- Bolann, BJ, Rahil-Khazen, R, Henriksen, H, Isrenn, R & Ulvik, RJ. 2007. Evaluation of methods for trace-element determination with emphasis on their usability in the clinical routine laboratory. *Scandinavian Journal of Clinical & Laboratory Investigation*, **67** (4), 353-366.
- Bondy, SC. 2010. The neurotoxicity of environmental aluminum is still an issue. *NeuroToxicology*, **31** (5), 575-581.
- Boney, CM, Verma, A, Tucker, R & Vohr, BR. 2005. Metabolic Syndrome in Childhood: Association With Birth Weight, Maternal Obesity, and Gestational Diabetes Mellitus. *Pediatrics*, **115** (3), 290-296.
- Borak, J & Hosgood, HD. 2007. Seafood arsenic: implications for human risk assessment. *Regulatory toxicology and pharmacology : RTP*, **47** (2), 204-212.
- Boscaro, M, Barzon, L, Fallo, F & Sonino, N. 2001. Cushing's syndrome. *Lancet*, **357** (9258), 783-791.
- Bowman, AB, Kwakye, GF, Herrero Hernández, E & Aschner, M. 2011. Role of manganese in neurodegenerative diseases. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, **25** (4), 191-203.
- Braveman, PA, Cubbin, C, Egerter, S, Chideya, S, Marchi, KS, Metzler, M & Posner, S. 2005. Socioeconomic status in health research: One size does not fit all. *JAMA*, **294** (22), 2879-2888.
- Breslow, N. 1982. Design and Analysis of Case-Control Studies. *Annual Review of Public Health*, **3**, 29-54.
- Broders, AC. 1920. Squamous-cell epithelioma of the lip: A study of five hundred and thirty-seven cases. *Journal of the American Medical Association*, **74** (10), 656-664.
- Brook, RD, Jerrett, M, Brook, JR, Bard, RL & Finkelstein, MM. 2008. The Relationship Between Diabetes Mellitus and Traffic-Related Air Pollution. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, **50** (1), 32-38.
- Buchet, JP, Lauwerys, R, Roels, H, Bernard, A, Bruaux, P, Claeys, F, Ducoffre, G, de Plaen, P, Staessen, J, Amery, A, Lijnen, P, Thijs, L, Rondia, D, Sartor, F, Saint Remy, A & Nick, L. 1990. Renal effects of cadmium body burden of the general population. *Lancet*, **336** (8717), 699-702.
- Buijsse, B, Simmons, RK, Griffin, SJ & Schulze, MB. 2011. Risk Assessment Tools for Identifying Individuals at Risk of Developing Type 2 Diabetes. *Epidemiologic Reviews*, **33** (1), 46-62.
- Bunio, A, Szygula, R, Tubek, S & Krasowski, G. 2010. The Content of Elements in Rainwater and its Relation to the Frequency of Hospitalization for Diabetes and Obesity in Opole Voivodship, Poland, During 2000–2002. *Biological Trace Element Research*, **136** (2), 149-156.
- Burtis, CA, Ashwood, ER, Tietz, NW & Bruns, DE 2012. *Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics*, Philadelphia, Elsevier Saunders.
- Butler, AE, Janson, J, Bonner-Weir, S, Ritzel, R, Rizza, RA & Butler, PC. 2003. β -Cell Deficit and Increased β -Cell Apoptosis in Humans With Type 2 Diabetes. *Diabetes*, **52** (1), 102-110.
- Bäcklund, M, Pedersen, NL, Björkman, L & Vahter, M. 1999. Variation in Blood Concentrations of Cadmium and Lead in the Elderly. *Environmental Research*, **80** (3), 222-230.
- Bølviken, B. 2004. Geokjemi og helse. *Norsk Epidemiologi*, **14** (2), 206-212.
- Callaghan, BC, Cheng, HT, Stables, CL, Smith, AL & Feldman, EL. 2012. Diabetic neuropathy: clinical manifestations and current treatments. *Lancet Neurology*, **11** (6), 521-534.
- Cam, M, Rodrigues, B & McNeill, J. 1999. Distinct glucose lowering and beta cell protective effects of vanadium and food restriction in streptozotocin-diabetes. *European Journal of Endocrinology*, **141** (5), 546-554.
- Cam, MC, Brownsey, RW & McNeill, JH. 2000. Mechanisms of vanadium action: insulin-mimetic or insulin-enhancing agent? *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, **78** (10), 829-847.
- Canfield, RL, Henderson, CR, Cory-Slechta, DA, Cox, C, Jusko, TA & Lanphear, BP. 2003. Intellectual Impairment in Children with Blood Lead Concentrations below 10 μg per Deciliter. *New England Journal of Medicine*, **348** (16), 1517-1526.

- Careri, M & Mangia, A. 2011. Trends in analytical atomic and molecular mass spectrometry in biology and the life sciences. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, **399** (8), 2585-2595.
- Carlsson, A, Midthjell, K & Grill, V. 2013. LADA (latent autoimmune diabetes in adults) in Norway - occurrence, risk factors, treatment and complications (under trykking). *Norsk Epidemiologi*, **23** (1).
- Carlsson, LMS, Peltonen, M, Ahlin, S, Anveden, Å, Bouchard, C, Carlsson, B, Jacobson, P, Lönroth, H, Maglio, C, Näslund, I, Pirazzi, C, Romeo, S, Sjöholm, K, Sjöström, E, Wedel, H, Svensson, P-A & Sjöström, L. 2012. Bariatric Surgery and Prevention of Type 2 Diabetes in Swedish Obese Subjects. *New England Journal of Medicine*, **367** (8), 695-704.
- Carlsson, S, Midthjell, K & Grill, V. 2004. Smoking is associated with an increased risk of type 2 diabetes but a decreased risk of autoimmune diabetes in adults: an 11-year follow-up of incidence of diabetes in the Nord-Trøndelag study. *Diabetologia*, **47** (11), 1953-1956.
- Caroli, S, Alimonti, A, Coni, E, Petrucci, F, Senofonte, O & Violante, N. 1994. The Assessment of Reference Values for Elements in Human Biological Tissues and Fluids: A Systematic Review. *Critical Reviews in Analytical Chemistry*, **24** (5-6), 363-398.
- Carpenter, DO. 2008. Environmental contaminants as risk factors for developing diabetes. *Reviews on Environmental Health*, **23** (1), 59-74.
- Cartañà, J & Arola, L. 1992. Nickel-induced hyperglycaemia: the role of insulin and glucagon. *Toxicology*, **71** (1-2), 181-192.
- Carter, P, Gray, LJ, Troughton, J, Khunti, K & Davies, MJ. 2010. Fruit and vegetable intake and incidence of type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, **341**.
- Cartwright, GE & Wintrobe, MM. 1964. Copper Metabolism in Normal Subjects. *The American Journal of Clinical Nutrition*, **14** (4), 224-232.
- Casalino, E, Calzaretti, G, Sblano, C & Landriscina, C. 2002. Molecular inhibitory mechanisms of antioxidant enzymes in rat liver and kidney by cadmium. *Toxicology*, **179** (1-2), 37-50.
- Casals-Casas, C & Desvergne, B. 2011. Endocrine Disruptors: From Endocrine to Metabolic Disruption. *Annual Review of Physiology*, **73** (1), 135-162.
- Casarett, LJ, Klaassen, CD & Watkins, JB 2010. *Casarett and Doull's essentials of toxicology*, New York, McGraw-Hill.
- Case, CP, Ellis, L, Turner, JC & Fairman, B. 2001. Development of a Routine Method for the Determination of Trace Metals in Whole Blood by Magnetic Sector Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry with Particular Relevance to Patients with Total Hip and Knee Arthroplasty. *Clinical Chemistry*, **47** (2), 275-280.
- Cefalu, WT & Hu, FB. 2004. Role of Chromium in Human Health and in Diabetes. *Diabetes Care*, **27** (11), 2741-2751.
- Chasapis, CT, Loutsidou, AC, Spiliopoulou, CA & Stefanidou, ME. 2012. Zinc and human health: an update. *Archives of Toxicology*, **86** (4), 521-534.
- Chaudhary, D, Sharma, R & Bansal, D. 2010. Implications of Magnesium Deficiency in Type 2 Diabetes: A Review. *Biological Trace Element Research*, **134** (2), 119-129.
- Chen, L, Lei, L, Jin, T, Nordberg, M & Nordberg, GF. 2006a. Plasma Metallothionein Antibody, Urinary Cadmium, and Renal Dysfunction in a Chinese Type 2 Diabetic Population. *Diabetes Care*, **29** (12), 2682-2687.
- Chen, Y, Ahsan, H, Slavkovich, V, Peltier, GL, Gluskin, RT, Parvez, F, Liu, X & Graziano, JH. 2010. No Association between Arsenic Exposure from Drinking Water and Diabetes Mellitus: A Cross-Sectional Study in Bangladesh. *Environmental Health Perspectives*, **118** (9), 1299-1305.
- Chen, YW, Huang, CF, Tsai, KS, Yang, RS, Yen, CC, Yang, CY, Lin-Shiau, SY & Liu, SH. 2006b. Methylmercury Induces Pancreatic β -Cell Apoptosis and Dysfunction. *Chemical Research in Toxicology*, **19** (8), 1080-1085.
- Chen, YW, Yang, CY, Huang, CF, Hung, DZ, Leung, YM & Liu, SH. 2009. Heavy metals, islet function and diabetes development. *Islets*, **1** (3), 169-176.
- Chimienti, F, Devergnas, S, Pattou, F, Schuit, F, Garcia-Cuenca, R, Vandewalle, B, Kerr-Conte, J, Van Lommel, L, Grunwald, D, Favier, A & Seve, M. 2006. In vivo expression and functional characterization of the zinc transporter ZnT8 in glucose-induced insulin secretion. *Journal of Cell Science*, **119** (20), 4199-4206.
- Christen, U, Bender, C & von Herrath, MG. 2012. Infection as a cause of type 1 diabetes? *Current Opinion in Rheumatology*, **24** (4), 417-423.

- Ciszak, E & Smith, GD. 1994. Bilde fra RCSB PDB (www.rcsb.org) av PDB ID 1TRZ. Crystallographic evidence for dual coordination around zinc in the T3R3 human insulin hexamer. *Biochemistry*, **33**, 1512-1517. Tilgjengelig fra: <http://www.rcsb.org/pdb/explore/explore.do?structureId=1trz> (20.01.13).
- Ciudin, A, Hernández, C & Simó, R. 2010. Iron Overload in Diabetic Retinopathy: A Cause or a Consequence of Impaired Mechanisms? *Experimental Diabetes Research*, **2010**.
- Clarkson, TW, Magos, L & Myers, GJ. 2003. The Toxicology of Mercury — Current Exposures and Clinical Manifestations. *New England Journal of Medicine*, **349** (18), 1731-1737.
- Clyne, N, Hofman-Bang, C, Haga, Y, Hatori, N, Marklund, SL, Pehrsson, SK & Wibom, R. 2001. Chronic cobalt exposure affects antioxidants and ATP production in rat myocardium. *Scandinavian Journal of Clinical & Laboratory Investigation*, **61** (8), 609-614.
- Cohen-Bucay, A & Viswanathan, G. 2012. Urinary Markers of Glomerular Injury in Diabetic Nephropathy. *International Journal of Nephrology*, **2012**, 1-11.
- Colagiuri, S, Borch-Johnsen, K, Glümer, C & Vistisen, D. 2005. There really is an epidemic of type 2 diabetes. *Diabetologia*, **48** (8), 1459-1463.
- Combs, GF. 2001. Selenium in global food systems. *British Journal of Nutrition*, **85** (5), 517-547.
- Combs, GF 2005. Geological Impacts on Nutrition. In: Selinus, O. & Alloway, B. J. (red.) *Essentials of Medical Geology*. Amsterdam: Elsevier Academic Press.
- Corica, F, Ientile, R, Allegra, A, Romano, G, Cangemi, F, Benedetto, A, Buemi, M, Cucinotta, D & Ceruso, D. 1996. Magnesium levels in plasma, erythrocyte, and platelet in hypertensive and normotensive patients with type II diabetes mellitus. *Biological Trace Element Research*, **51** (1), 13-21.
- Cornelis, MC & Hu, FB. 2012. Gene-Environment Interactions in the Development of Type 2 Diabetes: Recent Progress and Continuing Challenges. *Annual Review of Nutrition*, **32** (1), 245-259.
- Cornelis, R, Heinzow, B, Herber, RFM, Molin Christensen, J, Poulsen, OM, Sabbioni, E, Templeton, DM, Thomassen, Y, Vahter, M & Vesterberg, O. 1996. Sample Collection Guidelines for Trace Elements in Blood and Urine. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, **10** (2), 103-127.
- Cowie, CC, Rust, KF, Byrd-Holt, DD, Eberhardt, MS, Flegal, KM, Engelgau, MM, Saydah, SH, Williams, DE, Geiss, LS & Gregg, EW. 2006. Prevalence of Diabetes and Impaired Fasting Glucose in Adults in the U.S. Population. *Diabetes Care*, **29** (6), 1263-1268.
- Cusi, K. 2010. The Role of Adipose Tissue and Lipotoxicity in the Pathogenesis of Type 2 Diabetes. *Current Diabetes Reports*, **10** (4), 306-315.
- Dagens medisin 2008. *Helsedirektoratet starter diabetesjakt*, <http://www.dagensmedisin.no/nyheter/helsedirektoratet-starter-diabetesjakt/> (02.05.13).
- Danaei, G, Finucane, MM, Lu, Y, Singh, GM, Cowan, MJ, Paciorek, CJ, Lin, JK, Farzadfar, F, Khang, Y-H, Stevens, GA, Rao, M, Ali, MK, Riley, LM, Robinson, CA & Ezzati, M. 2011. National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants. *Lancet*, **378** (9785), 31-40.
- Das, SK & Elbein, SC. 2006. The Genetic Basis of Type 2 Diabetes. *Cell science*, **2** (4), 100-131.
- Davis, JW, Ross, PD & Wasnich, RD. 1995. Relation of height and weight to the regional variations in bone mass among Japanese-American men and women. *Osteoporosis International*, **5** (4), 234-238.
- Davis, TME. 2008. Ethnic diversity in Type 2 diabetes. *Diabetic Medicine*, **25**, 52-56.
- de Boer, JLM, Ritsema, R, Piso, S, van Staden, H & van den Beld, W. 2004. Practical and quality-control aspects of multi-element analysis with quadrupole ICP-MS with special attention to urine and whole blood. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, **379** (5-6), 872-880.
- Del Razo, L, Garcia-Vargas, G, Valenzuela, O, Castellanos, E, Sanchez-Pena, L, Currier, J, Drobna, Z, Loomis, D & Styblo, M. 2011. Exposure to arsenic in drinking water is associated with increased prevalence of diabetes: a cross-sectional study in the Zimapán and Lagunera regions in Mexico. *Environmental Health*, **10** (1), 73.
- Deleskog, A, Hilding, A, Brismar, K, Hamsten, A, Efendic, S & Östenson, CG. 2012. Low serum 25-hydroxyvitamin D level predicts progression to type 2 diabetes in individuals with prediabetes but not with normal glucose tolerance. *Diabetologia*, **55** (6), 1668-1678.

- Diamond, J. 2003. The double puzzle of diabetes. *Nature*, **423** (6940), 599-602.
- Díaz-Villaseñor, A, Burns, AL, Hiriart, M, Cebrián, ME & Ostrosky-Wegman, P. 2007. Arsenic-induced alteration in the expression of genes related to type 2 diabetes mellitus. *Toxicology and Applied Pharmacology*, **225** (2), 123-133.
- Dieren, S, Beulens, J, Schouw, Y, Grobbee, D & Neale, B. 2010. The global burden of diabetes and its complications: an emerging pandemic. *European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation*, **17** (1 suppl), s3-s8.
- Dijkema, MBA, Mallant, SF, Gehring, U, van den Hurk, K, Alsema, M, van Strien, RT, Fischer, PH, Nijpels, G, Stehouwer, CDA, Hoek, G, Dekker, JM & Brunekreef, B. 2011. Long-term Exposure to Traffic-related Air Pollution and Type 2 Diabetes Prevalence in a Cross-sectional Screening-study in the Netherlands. *Environmental Health*, **10**.
- Division of Biostatistics-University of British Columbia *Power sample size calculator*, <http://www.stat.ubc.ca/~rollin/stats/ssize/n2.html> (28.08.12).
- Dixon, JB, le Roux, CW, Rubino, F & Zimmet, P. 2012. Bariatric surgery for type 2 diabetes. *Lancet*, **379** (9833), 2300-2311.
- Dogukan, A, Sahin, N, Tuzcu, M, Juturu, V, Orhan, C, Onderci, M, Komorowski, J & Sahin, K. 2009. The Effects of Chromium Histidinate on Mineral Status of Serum and Tissue in Fat-Fed and Streptozotocin-Treated Type II Diabetic Rats. *Biological Trace Element Research*, **131** (2), 124-132.
- Domingo, JL. 2000. Vanadium and diabetes. What about vanadium toxicity? *Molecular and Cellular Biochemistry*, **203** (1-2), 185-187.
- Domingo, JL. 2002. Vanadium and tungsten derivatives as antidiabetic agents. *Biological Trace Element Research*, **88** (2), 97-112.
- Domingo, JL, Gomez, M, Sanchez, DJ, Llobet, JM & Keen, CL. 1995. Toxicology of vanadium compounds in diabetic rats: The action of chelating agents on vanadium accumulation. *Molecular and Cellular Biochemistry*, **153** (1-2), 233-240.
- Donath, MY & Shoelson, SE. 2011. Type 2 diabetes as an inflammatory disease. *Nature Reviews Immunology*, **11** (2), 98-107.
- Dong, J-Y, Xun, P, He, K & Qin, L-Q. 2011. Magnesium Intake and Risk of Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*, **34** (9), 2116-2122.
- Doşa, M, Hangan, L-T, Crauciuc, E, Galeş, C & Nechifor, M. 2011. Influence of Therapy with Metformin on the Concentration of Certain Divalent Cations in Patients with Non-insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *Biological Trace Element Research*, **142** (1), 36-46.
- Drucker, DJ. 2006. The biology of incretin hormones. *Cell Metabolism*, **3** (3), 153-165.
- Drucker, DJ. 2007. The role of gut hormones in glucose homeostasis. *The Journal of Clinical Investigation*, **117** (1), 24-32.
- Edwards, JR & Prozialeck, WC. 2009. Cadmium, diabetes and chronic kidney disease. *Toxicology and Applied Pharmacology*, **238** (3), 289-293.
- Egefjord, L, Petersen, AB & Rungby, J. 2010. Zinc, alpha cells and glucagon secretion. *Current diabetes reviews*, **6** (1), 52-7.
- Ekelund, U, Brage, S, Griffin, S & Wareham, N. 2009. Objectively measured moderate- and vigorous-intensity physical activity but not sedentary time predicts insulin resistance in high-risk individuals. *Diabetes Care*, **32**, 1081 - 1086.
- Ekin, S, Mert, N, Gunduz, H & Meral, I. 2003. Serum sialic acid levels and selected mineral status in patients with type 2 diabetes mellitus. *Biological Trace Element Research*, **94** (3), 193-201.
- Ekmekcioglu, C, Prohaska, C, Pomazal, K, Steffan, I, Schernthaner, G & Marktl, W. 2001. Concentrations of seven trace elements in different hematological matrices in patients with type 2 diabetes as compared to healthy controls. *Biological Trace Element Research*, **79** (3), 205-219.
- Eldar-Finkelmann, H & Kaidanovich, O. 2002. The role of glycogen synthase kinase-3 in insulin resistance and Type 2 diabetes. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, **6** (5), 555-561.
- Erbayraktar, Z, Yılmaz, O, Artmann, AT, Cehreli, R & Coker, C. 2007. Effects of Selenium Supplementation on Antioxidant Defense and Glucose Homeostasis in Experimental Diabetes Mellitus. *Biological Trace Element Research*, **118** (3), 217-226.
- Erikson, R & Goldthorpe, JH 1992. *The constant flux: a study of class mobility in industrial societies*, Oxford, Clarendon Press.

- Evans, JL, Goldfine, ID, Maddux, BA & Grodsky, GM. 2003. Are Oxidative Stress-Activated Signaling Pathways Mediators of Insulin Resistance and β -Cell Dysfunction? *Diabetes*, **52** (1), 1-8.
- Everett, CJ, Frithsen, I & Player, M. 2011. Relationship of polychlorinated biphenyls with type 2 diabetes and hypertension. *Journal of Environmental Monitoring*, **13** (2), 241-251.
- Ezaki, O. 1989. IIB group metal ions (Zn^{2+} , Cd^{2+} , Hg^{2+}) stimulate glucose transport activity by post-insulin receptor kinase mechanism in rat adipocytes. *Journal of Biological Chemistry*, **264** (27), 16118-16122.
- Fajans, SS & Bell, GI. 2011. MODY. *Diabetes Care*, **34** (8), 1878-1884.
- Farias, P, Borja-Aburto, VH, Rios, C, Hertz-Picciotto, I, Rojas-Lopez, M & Chavez-Ayala, R. 1996. Blood lead levels in pregnant women of high and low socioeconomic status in Mexico City. *Environmental Health Perspectives*, **104** (10), 1070-1074.
- Faure, P. 2003. Protective effects of antioxidant micronutrients (vitamin E, zinc and selenium) in type 2 diabetes mellitus. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, **41** (8), 995-998.
- Fernández-Real, JM, Peñarroja, G, Castro, A, García-Bragado, F, Hernández-Aguado, I & Ricart, W. 2002. Blood Letting in High-Ferritin Type 2 Diabetes: Effects on Insulin Sensitivity and β -Cell Function. *Diabetes*, **51** (4), 1000-1004.
- Feskens, EJM, Sluik, D & Woudenberg, GJ. 2013. Meat Consumption, Diabetes, and Its Complications. *Current Diabetes Reports*, 1-9.
- Field, A, Coakley, EH & Must, A. 2001. Impact of overweight on the risk of developing common chronic diseases during a 10-year period. *Archives of Internal Medicine*, **161** (13), 1581-1586.
- Fillat, C, Rodríguez-Gil, JE & Guinovart, JJ. 1992. Molybdate and tungstate act like vanadate on glucose metabolism in isolated hepatocytes. *Biochemical Journal*, **282** (3), 659-663.
- Finkelstein, MM. 2008. Diesel particulate exposure and diabetes mortality among workers in the Ontario construction trades. *Occupational and Environmental Medicine*, **65** (3), 215.
- Fitsanakis, V, Zhang, N, Garcia, S & Aschner, M. 2010. Manganese (Mn) and Iron (Fe): Interdependency of Transport and Regulation. *Neurotoxicity Research*, **18** (2), 124-131.
- Flaten, TP. 1988. Kromforbindelser og human helse. *Tidsskrift for Den norske legeforening*, **108** (22), 1621-4.
- Flaten, TP 1997. Neurotoxic Metals in the Environment: Some General Aspects. In: Yasui, M., Strong, M. J., Ota, K. & Verity, M. A. (red.) *Mineral and Metal Neurotoxicology*. Boca Raton, Florida: CRC Press.
- Flaten, TP. 2001. Aluminium as a risk factor in Alzheimer's disease, with emphasis on drinking water. *Brain Research Bulletin*, **55** (2), 187-196.
- Flores, CR, Puga, MP, Wrobel, K & Sevilla, MEG. 2011. Trace elements status in diabetes mellitus type 2: Possible role of the interaction between molybdenum and copper in the progress of typical complications. *Diabetes Research and Clinical Practice*, **91** (3), 333-341.
- Florez, J. 2008. Newly identified loci highlight beta cell dysfunction as a key cause of type 2 diabetes: Where are the insulin resistance genes? *Diabetologia*, **51** (7), 1100-1110.
- Forbes, JM, Coughlan, MT & Cooper, ME. 2008. Oxidative Stress as a Major Culprit in Kidney Disease in Diabetes. *Diabetes*, **57** (6), 1446-1454.
- Ford, ES, Li, C & Sattar, N. 2008. Metabolic Syndrome and Incident Diabetes. *Diabetes Care*, **31** (9), 1898-1904.
- Fordyce, F 2005. Selenium Deficiency and Toxicity in the Environment. In: Selinus, O. & Alloway, B. J. (red.) *Essentials of Medical Geology*. Amsterdam: Elsevier Academic Press.
- Forouhi, NG, Luan, Ja, Cooper, A, Boucher, BJ & Wareham, NJ. 2008. Baseline Serum 25-Hydroxy Vitamin D Is Predictive of Future Glycemic Status and Insulin Resistance. *Diabetes*, **57** (10), 2619-2625.
- Forrer, R, Gautschi, K & Lutz, H. 2001. Simultaneous measurement of the trace elements Al, As, B, Be, Cd, Co, Cu, Fe, Li, Mn, Mo, Ni, Rb, Se, Sr, and Zn in human serum and their reference ranges by ICP-MS. *Biological Trace Element Research*, **80** (1), 77-93.
- Fort, P, Lifshitz, F, Wapnir, IL & Wapnir, RA. 1977. Magnesium Metabolism in Experimental Diabetes Mellitus. *Diabetes*, **26** (9), 882-886.
- Fourlanos, S, Dotta, F, Greenbaum, C, Palmer, J, Rolandsson, O, Colman, P & Harrison, L. 2005. Latent autoimmune diabetes in adults (LADA) should be less latent. *Diabetologia*, **48** (11), 2206-2212.

- Fraga, CG. 2005. Relevance, essentiality and toxicity of trace elements in human health. *Molecular Aspects of Medicine*, **26** (4–5), 235-244.
- Francesconi, KA. 2010. Arsenic species in seafood: Origin and human health implications. *Pure and Applied Chemistry*, **82** (2), 373-381.
- Franks, P. 2011. Gene × Environment Interactions in Type 2 Diabetes. *Current Diabetes Reports*, **11** (6), 552-561.
- Friedman, LS, Lukyanova, EM, Kundiev, YI, Shkiryak-Nizhnyk, ZA, Chislovska, NV, Mucha, A, Zvinchuk, AV, Oliynyk, I & Hryhorczuk, D. 2006. Anthropometric, environmental, and dietary predictors of elevated blood cadmium levels in Ukrainian children: Ukraine ELSPAC group. *Environmental Research*, **102** (1), 83-89.
- Furrow, RE, Christiansen, FB & Feldman, MW. 2011. Environment-Sensitive Epigenetics and the Heritability of Complex Diseases. *Genetics*, **189** (4), 1377-1387.
- Galan, P, Viteri, FE, Bertrais, S, Czernichow, S, Faure, H, Arnaud, J, Ruffieux, D, Chenal, S, Arnault, N, Favier, A, Roussel, AM & Hercberg, S. 2005. Serum concentrations of β -carotene, vitamins C and E, zinc and selenium are influenced by sex, age, diet, smoking status, alcohol consumption and corpulence in a general French adult population. *European Journal of Clinical Nutrition*, **59** (10), 1181-1190.
- Gamble, MV, Liu, X, Slavkovich, V, Pilsner, JR, Ilievski, V, Factor-Litvak, P, Levy, D, Alam, S, Islam, M, Parvez, F, Ahsan, H & Graziano, JH. 2007. Folic acid supplementation lowers blood arsenic. *The American Journal of Clinical Nutrition*, **86** (4), 1202-1209.
- García, OP, Long, KZ & Rosado, JL. 2009. Impact of micronutrient deficiencies on obesity. *Nutrition Reviews*, **67** (10), 559-572.
- Gargari, BP, Aghamohammadi, V & Aliasgharzadeh, A. 2011. Effect of folic acid supplementation on biochemical indices in overweight and obese men with type 2 diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice*, **94** (1), 33-38.
- Gellein, K. 2008. *High resolution inductively coupled plasma mass spectrometry: Some applications in biomedicine*. Avhandling for PhD-grad, Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet (NTNU).
- Gellein, K, Lierhagen, S, Brevik, P, Teigen, M, Kaur, P, Singh, T, Flaten, T & Syversen, T. 2008. Trace Element Profiles in Single Strands of Human Hair Determined by HR-ICP-MS. *Biological Trace Element Research*, **123** (1-3), 250-260.
- Gellein, K, Roos, PM, Evje, L, Vesterberg, O, Flaten, TP, Nordberg, M & Syversen, T. 2007. Separation of proteins including metallothionein in cerebrospinal fluid by size exclusion HPLC and determination of trace elements by HR-ICP-MS. *Brain Research*, **1174** (0), 136-142.
- Giacca, A, Xiao, C, Oprescu, AI, Carpentier, AC & Lewis, GF. 2011. Lipid-induced pancreatic β -cell dysfunction: focus on in vivo studies. *American Journal of Physiology - Endocrinology And Metabolism*, **300** (2), 255-262.
- Girón, MD, Caballero, JJ, Vargas, AM, Suárez, MD, Guinovart, JJ & Salto, R. 2003. Modulation of glucose transporters in rat diaphragm by sodium tungstate. *FEBS Letters*, **542** (1–3), 84-88.
- Glantz, S & Gonzalez, M. 2012. Effective tobacco control is key to rapid progress in reduction of non-communicable diseases. *Lancet*, **379** (9822), 1269-1271.
- Goldstein, DB. 2009. Common Genetic Variation and Human Traits. *New England Journal of Medicine*, **360** (17), 1696-1698.
- Goldwasser, I, Gefel, D, Gershonov, E, Fridkin, M & Shechter, Y. 2000. Insulin-like effects of vanadium: basic and clinical implications. *Journal of Inorganic Biochemistry*, **80** (1-2), 21-25.
- Goto, Y, Kida, K, Ikeuchi, M, Kaino, Y & Matsuda, H. 1992. Synergism in insulin-like effects of molybdate plus H₂O₂ or tungstate plus H₂O₂ on glucose transport by isolated rat adipocytes. *Biochemical Pharmacology*, **44** (1), 174-177.
- Goullé, J-P, Mahieu, L, Castermant, J, Neveu, N, Bonneau, L, Lainé, G, Bouige, D & Lacroix, C. 2005. Metal and metalloid multi-elementary ICP-MS validation in whole blood, plasma, urine and hair: Reference values. *Forensic Science International*, **153** (1), 39-44.
- Goyer, RA. 1995. Nutrition and metal toxicity. *The American Journal of Clinical Nutrition*, **61** (3), 646S-650S.
- Grandjean, P, Henriksen, JE, Choi, AL, Petersen, MS, Dalgård, C, Nielsen, F & Weihe, P. 2011. Marine food pollutants as a risk factor for hypoinsulinemia and type 2 diabetes. *Epidemiology*, **22** (3), 410-417.

- Grasmick, C, Huel, G, Moreau, T & Sarmini, H. 1985. The combined effect of tobacco and alcohol consumption on the level of lead and cadmium in blood. *Science of the Total Environment*, **41** (3), 207-217.
- Gravitz, L. 2012. Microbiome: The critters within. *Nature*, **485** (7398), 12-13.
- Greger, JL, Sutherland, JE & Yokel, R. 1997. Aluminum Exposure and Metabolism. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, **34** (5), 439-474.
- Grimnes, G, Emaus, N, Joakimsen, RM, Figenschau, Y, Jenssen, T, Njølstad, I, Schirmer, H & Jorde, R. 2010. Baseline serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in the Tromsø Study 1994–95 and risk of developing type 2 diabetes mellitus during 11 years of follow-up. *Diabetic Medicine*, **27** (10), 1107-1115.
- Grünblatt, E, Bartl, J & Riederer, P. 2011. The link between iron, metabolic syndrome, and Alzheimer's disease. *Journal of Neural Transmission*, **118** (3), 371-379.
- Gulson, BL, Jameson, CW, Mahaffey, KR, Mizon, KJ, Korsch, MJ & Vimpani, G. 1997. Pregnancy increases mobilization of lead from maternal skeleton. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, **130** (1), 51-62.
- Gulson, BL, Mahaffey, KR, Jameson, CW, Mizon, KJ, Korsch, MJ, Cameron, MA & Eisman, JA. 1998. Mobilization of lead from the skeleton during the postnatal period is larger than during pregnancy. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, **131** (4), 324-329.
- Gunasekaran, U & Gannon, M. 2011. Type 2 diabetes and the aging pancreatic beta cell. *Aging*, **3** (6), 565-575.
- Gupta, VB, Anitha, S, Hegde, ML, Zecca, L, Garruto, RM, Ravid, R, Shankar, SK, Stein, R, Shanmugavelu, P & Jagannatha Rao, KS. 2005. Aluminium in Alzheimer's disease: are we still at a crossroad? *Cellular and Molecular Life Sciences*, **62** (2), 143-158.
- Han, JC, Lawlor, DA & Kimm, SYS. 2010. Childhood obesity. *Lancet*, **375** (9727), 1737-1748.
- Han, JC, Park, SY, Hah, BG, Choi, GH, Kim, YK, Kwon, TH, Kim, EK, Lachaal, M, Jung, CY & Lee, W. 2003. Cadmium induces impaired glucose tolerance in rat by down-regulating GLUT4 expression in adipocytes. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, **413** (2), 213-220.
- Hannon, TS, Rao, G & Arslanian, SA. 2005. Childhood Obesity and Type 2 Diabetes Mellitus. *Pediatrics*, **116** (2), 473-480.
- Harada, M. 1995. Minamata Disease: Methylmercury Poisoning in Japan Caused by Environmental Pollution. *Critical Reviews in Toxicology*, **25** (1), 1-24.
- Harris, WR, Berthon, G, Day, JP, Exley, C, Flaten, TP, Forbes, WF, Kiss, T, Orvig, C & Zatta, PF. 1996. Speciation of aluminum in biological systems. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, **48** (6), 543-568.
- Harrison, SA, Kadakia, S, Lang, KA & Schenker, S. 2002. Nonalcoholic steatohepatitis: what we know in the new millennium. *American Journal of Gastroenterology*, **97** (11), 2714-2724.
- Haswell-Elkins, M, Satarug, S, O'Rourke, P, Moore, M, Ng, J, McGrath, V & Walmsby, M. 2008. Striking association between urinary cadmium level and albuminuria among Torres Strait Islander people with diabetes. *Environmental Research*, **106** (3), 379-383.
- He, K, Liu, K, Daviglus, ML, Morris, SJ, Loria, CM, Van Horn, L, Jacobs, DR & Savage, PJ. 2006. Magnesium Intake and Incidence of Metabolic Syndrome Among Young Adults. *Circulation*, **113** (13), 1675-1682.
- Hectors, T, Vanparys, C, van der Ven, K, Martens, G, Jorens, P, Van Gaal, L, Covaci, A, De Coen, W & Blust, R. 2011. Environmental pollutants and type 2 diabetes: a review of mechanisms that can disrupt beta cell function. *Diabetologia*, **54** (6), 1273-1290.
- Heidari, Z, Mahmoudzadeh-Sagheb, H & Moudi, B. 2008. A quantitative study of sodium tungstate protective effect on pancreatic beta cells in streptozotocin-induced diabetic rats. *Micron*, **39** (8), 1300-1305.
- Heitland, P & Köster, HD. 2006. Biomonitoring of 37 trace elements in blood samples from inhabitants of northern Germany by ICP-MS. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, **20** (4), 253-262.
- Helmer, OM & Emerson, CP. 1934. The iron content of the whole blood of normal individuals. *Journal of Biological Chemistry*, **104** (1), 157-161.
- Helsedirektoratet. 2009. Nasjonale faglige retningslinjer: Diabetes - Forebygging, diagnostikk og behandling (IS-1674).
- Helsedirektoratet 2012. HbA1c som diagnostikum for diabetes.

- Henriksen, EJ, Diamond-Stanic, MK & Marchionne, EM. 2011. Oxidative stress and the etiology of insulin resistance and type 2 diabetes. *Free Radical Biology and Medicine*, **51** (5), 993-999.
- Henriksen, EJ, Kinnick, TR, Teachey, MK, O'Keefe, MP, Ring, D, Johnson, KW & Harrison, SD. 2003. Modulation of muscle insulin resistance by selective inhibition of GSK-3 in Zucker diabetic fatty rats. *American Journal of Physiology - Endocrinology And Metabolism*, **284** (5), 892-900.
- Hense, H-W, Filipiak, B, Novak, L & Stoeppler, M. 1992. Nonoccupational Determinants of Blood Lead Concentrations in a General Population. *International Journal of Epidemiology*, **21** (4), 753-762.
- Hernandez-Avila, M, Villalpando, CG, Palazuelos, E, Hu, H, Villalpando, MEG & Martinez, DR. 2000. Determinants of Blood Lead Levels across the Menopausal Transition. *Archives of Environmental Health: An International Journal*, **55** (5), 355-360.
- Hertel, JK, Johansson, S, Midthjell, K, Nygård, O, Njølstad, PR & Molven, A. 2013. Type 2 diabetes genes - present status and data from Norwegian studies (under trykking). *Norsk Epidemiologi*, **23** (1).
- Hertz-Picciotto, I, Schramm, M, Watt-Morse, M, Chantala, K, Anderson, J & Osterloh, J. 2000. Patterns and Determinants of Blood Lead During Pregnancy. *American Journal of Epidemiology*, **152** (9), 829-837.
- Heydorn, K. 1970. Environmental variation of arsenic levels in human blood determined by neutron activation analysis. *Clinica Chimica Acta*, **28** (2), 349-357.
- Hinks, LJ, Clayton, BE & Lloyd, RS. 1983. Zinc and copper concentrations in leucocytes and erythrocytes in healthy adults and the effect of oral contraceptives. *Journal of Clinical Pathology*, **36** (9), 1016-1021.
- Hjellvik, V, Sakshaug, S & Strøm, H. 2012. Body mass index, triglycerides, glucose, and blood pressure as predictors of type 2 diabetes in a middle-aged Norwegian cohort of men and women. *Clinical Epidemiology* **4** (1), 213-224.
- Hodnett, D, Wood, DM, Raja, K, Dargan, PI & Shah, AD. 2012. A healthy volunteer study to investigate trace element contamination of blood samples by stainless steel venepuncture needles. *Clinical Toxicology*, **50** (2), 99-107.
- Holmen, J, Midthjell, K, Krüger, Ø, Langhammer, A, Holmen, TL, Bratberg, GH, Vatten, L & Lund-Larsen, PG. 2003. The Nord-Trøndelag Health Study 1995-97 (HUNT 2): Objectives, contents, methods and participation. *Norsk Epidemiologi*, **13** (1), 19-32.
- Holst, D. 2008. Er oral helse fortsatt skjevt fordelt? Den orale helses sosiale determinanter. *Den norske tannlegeforenings Tidende*, **118** (1), 8-13.
- Holst, D, Skau, I & Grytten, J. 2005. Egenvurdert tannhelse, generell helse og tannstatus i den voksne befolkning i Norge i 2004. *Den norske tannlegeforenings Tidende*, **115** (10), 576-580.
- Hopenhayn, C. 2006. Arsenic in Drinking Water: Impact on Human Health. *Elements*, **2** (2), 103-107.
- Horak, E & Sunderman Jr, FW. 1975a. Effects of Ni(II) upon plasma glucagon and glucose in rats. *Toxicology and Applied Pharmacology*, **33** (2), 388-391.
- Horak, E & Sunderman Jr, FW. 1975b. Effects of Ni(II), other divalent metal ions, and glucagon upon plasma glucose concentrations in normal, adrenalectomized and hypophysectomized rats. *Toxicology and Applied Pharmacology*, **32** (2), 316-329.
- Houstis, N, Rosen, ED & Lander, ES. 2006. Reactive oxygen species have a causal role in multiple forms of insulin resistance. *Nature*, **440** (7086), 944-948.
- Houston, MC. 2011. Role of Mercury Toxicity in Hypertension, Cardiovascular Disease, and Stroke. *The Journal of Clinical Hypertension*, **13** (8), 621-627.
- Hsiao, TJ, Chen, JC & Wang, JD. 2003. Insulin resistance and ferritin as major determinants of nonalcoholic fatty liver disease in apparently healthy obese patients. *International Journal of Obesity Related Metabolic Disorders*, **28** (1), 167-172.
- Hsiung, C-S, Andrade, JD, Costa, R & Ash, KO. 1997. Minimizing interferences in the quantitative multielement analysis of trace elements in biological fluids by inductively coupled plasma mass spectrometry. *Clinical Chemistry*, **43** (12), 2303-2311.
- Hsu, WC, Boyko, EJ, Fujimoto, WY, Kanaya, A, Karmally, W, Karter, A, King, GL, Look, M, Maskarinec, G, Misra, R, Tavake-Pasi, F & Arakaki, R. 2012. Pathophysiologic Differences Among Asians, Native Hawaiians, and Other Pacific Islanders and Treatment Implications. *Diabetes Care*, **35** (5), 1189-1198.

- Hu, M, Wu, Y & Wu, H. 1999. Influence of streptozotocin-induced diabetes in rats on the lithium content of tissue and the effect of dietary lithium supplements on this diabetic condition. *Metabolism*, **48** (5), 558-563.
- Hua, Y, Clark, S, Ren, J & Sreejayan, N. 2012. Molecular mechanisms of chromium in alleviating insulin resistance. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, **23** (4), 313-319.
- HUNT 2009. Helseundersøkelsen i Nord-Trøndelag (rapport/brosjyre).
- Husøy, A-M 2005. *Blodprøvetaking i praksis*, Oslo, Akribe.
- Höppener, JWM & Lips, CJM. 2006. Role of islet amyloid in type 2 diabetes mellitus. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, **38** (5-6), 726-736.
- Imbeault, P, Findlay, CS, Robidoux, MA, Haman, F, Blais, JM, Tremblay, A, Springthorpe, S, Pal, S, Seabert, T, Krümmel, EM, Maal-Bared, R, Tetro, JA, Pandey, S, Sattar, SA & Filion, LG. 2012. Dysregulation of Cytokine Response in Canadian First Nations Communities: Is There an Association with Persistent Organic Pollutant Levels? *PLoS ONE*, **7** (7), e39931.
- Inzucchi, SE. 2012. Diagnosis of Diabetes. *New England Journal of Medicine*, **367** (6), 542-550.
- Ishihara, H, Maechler, P, Gjinovci, A, Herrera, P-L & Wollheim, CB. 2003. Islet β -cell secretion determines glucagon release from neighbouring α -cells. *Nature Cell Biology*, **5** (4), 330-335.
- Islam, M, Khan, I, Hassan, SM, McEvoy, M, D'Este, C, Attia, J, Peel, R, Sultana, M, Akter, S & Milton, A. 2012. Association between type 2 diabetes and chronic arsenic exposure in drinking water: A cross sectional study in Bangladesh. *Environmental Health*, **11** (1), 38.
- Iversen, BS, Menné, C, White, MA, Sabbioni, E, Kristiansen, J & Christensen, JM. 1998. Inductively coupled plasma mass spectrometric determination of molybdenum in urine from a Danish population. *Analyst*, **123**, 81-85.
- Jaakkola, MS & Jaakkola, JJ. 1997. Assessment of exposure to environmental tobacco smoke. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*, **10** (10), 2384-2397.
- Jacobs, JJ, Skipor, AK, Patterson, LM, Hallab, NJ, Paprosky, WG, Black, J & Galante, JO. 1998. Metal Release in Patients Who Have Had a Primary Total Hip Arthroplasty. A Prospective, Controlled, Longitudinal Study. *The Journal of Bone & Joint Surgery*, **80** (10), 1447-58.
- Jacobsen, BK, Bønaa, KH & Njølstad, I. 2002. Cardiovascular risk factors, change in risk factors over 7 years, and the risk of clinical diabetes mellitus type 2: The Tromsø study. *Journal of Clinical Epidemiology*, **55** (7), 647-653.
- Jansen, J, Karges, W & Rink, L. 2009. Zinc and diabetes - clinical links and molecular mechanisms. *Journal of Nutritional Biochemistry*, **20** (6), 399-417.
- Jayawardena, R, Ranasinghe, P, Galappatthy, P, Malkanthi, RLDK, Constantine, GR & Katulanda, P. 2012. Effects of zinc supplementation on diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, **4** (1), 13.
- Jekel, JF 2007. *Epidemiology, biostatistics, and preventive medicine*, Philadelphia, PA, Saunders Elsevier.
- Jiang, R, Manson, JE, Meigs, J. B. , Ma, J, Rifai, N & Hu, FB. 2004. Body iron stores in relation to risk of type 2 diabetes in apparently healthy women. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, **291** (6), 711-717.
- Jin, W & Patti, M-E. 2009. Genetic determinants and molecular pathways in the pathogenesis of Type 2 diabetes. *Clinical Science*, **116** (2), 99-111.
- Johnson, J, Carstensen, B, Witte, D, Bowker, S, Lipscombe, L & Renehan, A. 2012. Diabetes and cancer (1): evaluating the temporal relationship between type 2 diabetes and cancer incidence. *Diabetologia*, **55** (6), 1607-1618.
- Jorde, R & Grimnes, G. 2011. Vitamin D and metabolic health with special reference to the effect of vitamin D on serum lipids. *Progress in Lipid Research*, **50** (4), 303-312.
- Jorde, R, Schirmer, H, Wilsgaard, T, Joakimsen, RM, Mathiesen, EB, Njølstad, I, Løchen, M-L, Figenschau, Y, Berg, JP, Svartberg, J & Grimnes, G. 2012. Polymorphisms Related to the Serum 25-Hydroxyvitamin D Level and Risk of Myocardial Infarction, Diabetes, Cancer and Mortality. The Tromsø Study. *PLoS ONE*, **7** (5), e37295.
- Joseph, J, Svartberg, J, Njølstad, I & Schirmer, H. 2011. Risk factors for type 2 diabetes in groups stratified according to metabolic syndrome: a 10-year follow-up of The Tromsø Study. *European Journal of Epidemiology*, **26** (2), 117-124.

- Jovanovic, D, Rasic-Milutinovic, Z, Paunovic, K, Jakovljevic, B, Plavsic, S & Milosevic, J. 2013. Low levels of arsenic in drinking water and type 2 diabetes in Middle Banat region, Serbia. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, **216** (1), 50-55.
- Jovanovic, L & Pettitt, DJ. 2001. Gestational diabetes mellitus. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, **286** (20), 2516-2518.
- Järup, L, Berglund, M, Elinder, CG, Nordberg, G & Vahter, M. 1998. Health effects of cadmium exposure - a review of the literature and a risk estimate. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health* **24** (Supplement 1), 1-52.
- Kafai, MR & Ganji, V. 2003. Sex, age, geographical location, smoking, and alcohol consumption influence serum selenium concentrations in the USA: third national health and nutrition examination survey, 1988–1994. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, **17** (1), 13-18.
- Kahn, SE, Hull, RL & Utzschneider, KM. 2006. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature*, **444** (7121), 840-846.
- Kalfoss, T. 2008. Enkel rutinemetode for bestemmelse av sporelementer i kliniske prøver med induktivt koplet plasma massespektrometri (ICP-MS). *Bioingeniøren*, **43** (10), 6-11.
- Kanoni, S, Nettleton, JA, Hivert, M-F, Ye, Z, van Rooij, FJA, Shungin, D, Sonestedt, E, Ngwa, JS, Wojczynski, MK, Lemaitre, RN, Gustafsson, S, Anderson, JS, Tanaka, T, Hindy, G, Saylor, G, Renstrom, F, Bennett, AJ, van Duijn, CM, Florez, JC, Fox, CS, Hofman, A, Hoogeveen, RC, Houston, DK, Hu, FB, Jacques, PF, Johansson, I, Lind, L, Liu, Y, McKeown, N, Ordovas, J, Pankow, JS, Sijbrands, EJG, Syvänen, A-C, Uitterlinden, AG, Yannakoulia, M, Zillikens, MC, Investigators, tM, Wareham, NJ, Prokopenko, I, Bandinelli, S, Forouhi, NG, Cupples, LA, Loos, RJ, Hallmans, G, Dupuis, J, Langenberg, C, Ferrucci, L, Kritchevsky, SB, McCarthy, MI, Ingelsson, E, Borecki, IB, Witteman, JCM, Orho-Melander, M, Siscovick, DS, Meigs, JB, Franks, PW & Dedoussis, GV. 2011. Total Zinc Intake May Modify the Glucose-Raising Effect of a Zinc Transporter (SLC30A8) Variant. *Diabetes*, **60** (9), 2407-2416.
- Kanter, M, Yoruk, M, Koc, A, Meral, I & Karaca, T. 2003. Effects of cadmium exposure on morphological aspects of pancreas, weights of fetus and placenta in streptozotocin-induced diabetic pregnant rats. *Biological Trace Element Research*, **93** (1-3), 189-200.
- Kao, W, Folsom, AR, Nieto, F, Mo, J, Watson, RL & Brancati, FL. 1999. Serum and dietary magnesium and the risk for type 2 diabetes mellitus: The atherosclerosis risk in communities study. *Archives of Internal Medicine*, **159** (18), 2151-2159.
- Kapaj, S, Peterson, H, Liber, K & Bhattacharya, P. 2006. Human Health Effects From Chronic Arsenic Poisoning—A Review. *Journal of Environmental Science and Health, Part A*, **41** (10), 2399-2428.
- Kaprio, J, Tuomilehto, J, Koskenvuo, M, Romanov, K, Reunanen, A, Eriksson, J, Stengård, J & Kesäniemi, Y. 1992. Concordance for Type 1 (insulin-dependent) and Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus in a population-based cohort of twins in Finland. *Diabetologia*, **35** (11), 1060-1067.
- Karagas, MR, Choi, AL, Oken, E, Horvat, M, Schoeny, R, Kamai, E, Cowell, W, Grandjean, P & Korrick, S. 2012. Evidence on the human health effects of low-level methylmercury exposure. *Environmental Health Perspectives*, **120** (6), 799-806.
- Karl, JP, Lieberman, HR, Cable, SJ, Williams, KW, Glickman, EL, Young, AJ & McClung, JP. 2009. Poor Iron Status Is Not Associated with Overweight or Overfat in Non-Obese Pre-Menopausal Women. *Journal of the American College of Nutrition*, **28** (1), 37-42.
- Karovic, O, Tonazzini, I, Rebola, N, Edström, E, Lövdahl, C, Fredholm, BB & Daré, E. 2007. Toxic effects of cobalt in primary cultures of mouse astrocytes: Similarities with hypoxia and role of HIF-1 α . *Biochemical Pharmacology*, **73** (5), 694-708.
- Kato, K, Yamada, S, Ohmori, Y, Oki, T, Kawamoto, E, Shirama, K & Watanabe, Y. 2004. Natural vanadium-containing Mt. Fuji ground water improves hypo-activity of liver insulin receptor in Goto-Kakizaki rats. *Molecular and Cellular Biochemistry*, **267** (1-2), 203-207.
- Kazi, TG, Afridi, HI, Kazi, N, Jamali, MK, Arain, MB, Jalbani, N & Kandhro, GA. 2008. Copper, chromium, manganese, iron, nickel, and zinc levels in biological samples of diabetes mellitus patients. *Biological Trace Element Research*, **122** (1), 1-18.
- Kersten, S, Desvergne, B & Wahli, W. 2000. Roles of PPARs in health and disease. *Nature*, **405** (6785), 421-424.
- Kestenbaum, B 2009. *Epidemiology and Biostatistics*, New York, NY, Springer New York.

- Kim, Y & Lee, B-K. 2011. Association between urinary arsenic and diabetes mellitus in the Korean general population according to KNHANES 2008. *Science of the Total Environment*, **409** (19), 4054-4062.
- Kimmons, JE, H.M., B, Tohill, BC, Zhang, J & Khan, LK. 2006. Associations Between Body Mass Index and the Prevalence of Low Micronutrient Levels Among US Adults. *Medscape General Medicine*, **8** (4).
- Kingston, HM & Walter, PJ 1998. The art and science of microwave sample preparations for trace and ultra trace elemental analysis *In: Montaser, A. (ed.) Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry*. New York: Wiley.
- Kinlaw, WB, Levine, AS, Morley, JE, Silvis, SE & McClain, CJ. 1983. Abnormal zinc metabolism in type II diabetes mellitus. *The American Journal of Medicine*, **75** (2), 273-277.
- Kirii, K, Iso, H, Date, C, Fukui, M, Tamakoshi, A & Group, tJS. 2010. Magnesium Intake and Risk of Self-Reported Type 2 Diabetes among Japanese. *Journal of the American College of Nutrition*, **29** (2), 99-106.
- Kleefstra, N, Houweling, ST, Bakker, SJL, Verhoeven, S, Gans, ROB, Meyboom-de Jong, B & Bilo, HJG. 2007. Chromium Treatment Has No Effect in Patients With Type 2 Diabetes in a Western Population. *Diabetes Care*, **30** (5), 1092-1096.
- Kleefstra, N, Houweling, ST, Jansman, FGA, Groenier, KH, Gans, ROB, Meyboom-de Jong, B, Bakker, SJL & Bilo, HJG. 2006. Chromium Treatment Has No Effect in Patients With Poorly Controlled, Insulin-Treated Type 2 Diabetes in an Obese Western Population. *Diabetes Care*, **29** (3), 521-525.
- Knekt, P, Laaksonen, M, Mattila, C, Härkänen, T, Marniemi, J, Heliövaara, M, Rissanen, H, Montonen, J & Reunanen, A. 2008. Serum Vitamin D and Subsequent Occurrence of Type 2 Diabetes. *Epidemiology*, **19** (5), 666-671.
- Knip, M, Veijola, R, Virtanen, SM, Hyöty, H, Vaarala, O & Åkerblom, HK. 2005. Environmental Triggers and Determinants of Type 1 Diabetes. *Diabetes*, **54** (suppl 2), S125-S136.
- Knowler, WC, Barrett-Connor, E, Fowler, SE, Hamman, RF, Lachin, JM & Walker, EA. 2002. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *New England Journal of Medicine*, **346**, 393 - 403.
- Ko, K-P, Min, H, Ahn, Y, Park, S-J, Kim, C-S, Park, JK & Kim, SS. 2011. A Prospective Study Investigating the Association Between Environmental Tobacco Smoke Exposure and the Incidence of Type 2 Diabetes in Never Smokers. *Annals of Epidemiology*, **21** (1), 42-47.
- Kolachi, NF, Kazi, TG, Afridi, HI, Kazi, N, Khan, S, Kandhro, GA, Shah, AQ, Baig, JA, Wadhwa, SK, Shah, F, Jamali, MK & Arain, MB. 2011. Status of Toxic Metals in Biological Samples of Diabetic Mothers and Their Neonates. *Biological Trace Element Research*, **143** (1), 196-212.
- Kolt, G, Schofield, G, Rush, E, Oliver, M & Chadha, N. 2007. Body fatness, physical activity, and nutritional behaviours in Asian Indian immigrants to New Zealand. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*, **16**, 663 - 670.
- Konukoglu, D, Turhan, MS, Ercan, M & Serin, O. 2004. Relationship between plasma leptin and zinc levels and the effect of insulin and oxidative stress on leptin levels in obese diabetic patients. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, **15** (12), 757-760.
- Koutsospyros, A, Braidia, W, Christodoulatos, C, Dermatas, D & Strigul, N. 2006. A review of tungsten: From environmental obscurity to scrutiny. *Journal of Hazardous Materials*, **136** (1), 1-19.
- Kraft, P & Hunter, DJ. 2009. Genetic Risk Prediction — Are We There Yet? *New England Journal of Medicine*, **360** (17), 1701-1703.
- Kristiansen, J, Christensen, JM, Iversen, BS & Sabbioni, E. 1997. Toxic trace element reference levels in blood and urine: influence of gender and lifestyle factors. *Science of the Total Environment*, **204** (2), 147-160.
- Krokstad, S & Knudtsen, MS 2011. Folkehelse i endring. Helseundersøkelsen Nord-Trøndelag. Levanger: Rapport fra HUNT forskningscenter. Institutt for samfunnsmedisin, Det medisinske fakultet, NTNU
- Krokstad, S, Langhammer, A, Hveem, K, Holmen, T, Midthjell, K, Stene, T, Bratberg, G, Heggland, J & Holmen, J. 2012. Cohort Profile: The HUNT Study, Norway. *International Journal of Epidemiology*.

- Krokstad, S & Westin, S. 2002. Health inequalities by socioeconomic status among men in the Nord-Trøndelag Health Study, Norway. *Scandinavian Journal of Public Health*, **30** (2), 113-124.
- Król, E, Krejpcio, Z, Byks, H, Bogdański, P & Pupek-Musialik, D. 2011. Effects of Chromium Brewer's Yeast Supplementation on Body Mass, Blood Carbohydrates, and Lipids and Minerals in Type 2 Diabetic Patients. *Biological Trace Element Research*, **143** (2), 726-737.
- Kruger, PC, Bloom, MS, Arnason, JG, Palmer, CD, Fujimoto, VY & Parsons, PJ. 2012. Trace elements in human follicular fluid: development of a sensitive multielement ICP-MS method for use in biomonitoring studies. *Journal of Analytical Atomic Spectrometry*, **27** (8), 1245-1253.
- Kruse-Jarres, JD & Rukgauer, M. 2000. Trace elements in diabetes mellitus. Peculiarities and clinical validity of determinations in blood cells. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, **14** (1), 21-27.
- Krämer, U, Herder, C, Sugiri, D, Strassburger, K, Schikowski, T, Ranft, U & Rathmann, W. 2010. Traffic-Related Air Pollution and Incident Type 2 Diabetes: Results from the SALIA Cohort Study. *Environmental Health Perspectives*, **118** (9), 1273-1279.
- Laaksonen, D, Lakka, H, Salonen, J, Niskanen, L, Rauramaa, R & Lakka, T. 2002. Low levels of leisure-time physical activity and cardiorespiratory fitness predict development of the metabolic syndrome. *Diabetes Care*, **25**, 1612 - 1618.
- Laclaustra, M, Navas-Acien, A, Stranges, S, Ordovas, JM & Guallar, E. 2009. Serum Selenium Concentrations and Diabetes in U.S. Adults: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2003–2004. *Environmental Health Perspectives*, **117** (9), 1409-1413.
- Lahey, ME, Gubler, CJ, Cartwright, GE & Wintrobe, MM. 1953a. Studies on copper metabolism. VI. Blood copper in normal human subjects. *Journal of Clinical Investigation*, **32** (4), 322-328.
- Lahey, ME, Gubler, CJ, Cartwright, GE & Wintrobe, MM. 1953b. Studies on copper metabolism. VII. Blood copper in pregnancy and various pathologic states. *Journal of Clinical Investigation*, **32** (4), 329-339.
- Langhammer, A, Krokstad, S, Romundstad, P, Heggland, J & Holmen, J. 2012. The HUNT study: participation is associated with survival and depends on socioeconomic status, diseases and symptoms. *BMC Medical Research Methodology*, **12** (1), 143.
- Lee, CC, Adler, AI, Sandhu, MS, Sharp, SJ, Forouhi, NG, Erqou, S, Luben, R, Bingham, S, Khaw, KT & Wareham, NJ. 2009. Association of C-reactive protein with type 2 diabetes: prospective analysis and meta-analysis. *Diabetologia*, **52** (6), 1040-1047.
- Lee, D-H, Lee, I-K, Jin, S-H, Steffes, M & Jacobs, DR. 2007a. Association Between Serum Concentrations of Persistent Organic Pollutants and Insulin Resistance Among Nondiabetic Adults. *Diabetes Care*, **30** (3), 622-628.
- Lee, D-H, Lind, PM, Jacobs, DR, Salihovic, S, van Bavel, B & Lind, L. 2011a. Polychlorinated Biphenyls and Organochlorine Pesticides in Plasma Predict Development of Type 2 Diabetes in the Elderly. *Diabetes Care*.
- Lee, D-H, Steffes, MW, Sjödin, A, Jones, RS, Needham, LL & Jacobs, DR, Jr. 2011b. Low Dose Organochlorine Pesticides and Polychlorinated Biphenyls Predict Obesity, Dyslipidemia, and Insulin Resistance among People Free of Diabetes. *PLoS ONE*, **6** (1), e15977.
- Lee, DH, Lee, IK, Porta, M, Steffes, M & Jacobs, D. 2007b. Relationship between serum concentrations of persistent organic pollutants and the prevalence of metabolic syndrome among non-diabetic adults: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999–2002. *Diabetologia*, **50** (9), 1841-1851.
- Lee, DH, Steffes, MW, Sjödin, A, Jones, RS, Needham, LL & Jacobs, DR. 2010. Low Dose of Some Persistent Organic Pollutants Predicts Type 2 Diabetes: A Nested Case-Control Study. *Environmental Health Perspectives*, **118** (9), 1235-1242.
- Lee, IM, Shiroma, EJ, Lobelo, F, Puska, P, Blair, SN & Katzmarzyk, PT. 2012. Effect of physical inactivity on major non-communicable diseases worldwide: an analysis of burden of disease and life expectancy. *Lancet*, **380** (9838), 219-229.
- Lee, IM & Skerrett, PJ. 2001. Physical activity and all-cause mortality: what is the dose-response relation? *Medicine & Science in Sports & Exercise*, **33**, 459 - 471.
- Lee, M-G, Chun, OK & Song, WO. 2005. Determinants of the Blood Lead Level of US Women of Reproductive Age. *Journal of the American College of Nutrition*, **24** (1), 1-9.

- Leibowitz, G, Bachar, E, Shaked, M, Sinai, A, Ketzinel-Gilad, M, Cerasi, E & Kaiser, N. 2010. Glucose regulation of β -cell stress in type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, **12**, 66-75.
- Letsiou, S, Nomikos, T, Panagiotakos, D, Pergantis, S, Fragopoulou, E, Antonopoulou, S, Pitsavos, C & Stefanadis, C. 2009. Serum Total Selenium Status in Greek Adults and Its Relation to Age. The ATTICA Study Cohort. *Biological Trace Element Research*, **128** (1), 8-17.
- Lewis, G, Coughlin, L, Jusko, W & Hartz, S. 1972a. Contribution of cigarette smoking to cadmium accumulation in man. *The Lancet*, **299** (7745), 291-292.
- Lewis, GP, Jusko, WJ, Coughlin, LL & Hartz, S. 1972b. Cadmium accumulation in man: Influence of smoking, occupation, alcoholic habit and disease. *Journal of Chronic Diseases*, **25** (12), 717-726.
- Li, J, Elberg, G, Gefel, D & Shechter, Y. 1995. Permolymdate and Pertungstate-Potent Stimulators of Insulin Effects in Rat Adipocytes: Mechanism of Action. *Biochemistry*, **34** (18), 6218-6225.
- Lin, Y & Sun, Z. 2010. Current views on type 2 diabetes. *Journal of Endocrinology*, **204** (1), 1-11.
- Linder, MC. 2001. Copper and genomic stability in mammals. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, **475** (1-2), 141-152.
- Linder, MC. 2012. The relationship of copper to DNA damage and damage prevention in humans. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, **733** (1-2), 83-91.
- Lindh, U 2005. Biological function of the elements. In: Selinus, O. & Alloway, B. J. (red.) *Essentials of Medical Geology*. Amsterdam: Elsevier Academic Press.
- Lindström, J, Peltonen, M, Eriksson, JG, Aunola, S, Hämäläinen, H, Ilanne-Parikka, P, Keinänen-Kiukaanniemi, S, Uusitupa, M & Tuomilehto, J. 2008. Determinants for the Effectiveness of Lifestyle Intervention in the Finnish Diabetes Prevention Study. *Diabetes Care*, **31** (5), 857-862.
- Liu, J, Bao, W, Jiang, M, Zhang, Y, Zhang, XP & Liu, LG. 2012. Chromium, Selenium, and Zinc Multimineral Enriched Yeast Supplementation Ameliorates Diabetes Symptom in Streptozocin-Induced Mice. *Biological Trace Element Research*, **146** (2), 236-245.
- Liu, QJ, Sun, L, Tan, Y, Wang, GJ, Lin, X & Cai, L. 2009. Role of Iron Deficiency and Overload in the Pathogenesis of Diabetes and Diabetic Complications. *Current Medicinal Chemistry*, **16** (1), 113-129.
- Livingstone, C & Rampes, H. 2006. Lithium: a review of its metabolic adverse effects. *Journal of Psychopharmacology*, **20** (3), 347-355.
- Llerena, F, Maynar, M, Barrientos, G, Palomo, R, Robles, MC & Caballero, MJ. 2012. Comparison of urine toxic metals concentrations in athletes and in sedentary subjects living in the same area of Extremadura (Spain). *European Journal of Applied Physiology*, **112** (8), 3027-3031.
- Łobiński, R, Schaumlöffel, D & Szpunar, J. 2006. Mass spectrometry in bioinorganic analytical chemistry. *Mass Spectrometry Reviews*, **25** (2), 255-289.
- Lockitch, G, Fasset, JD & Gerson, B. 1997. Control of preanalytical variation in trace element determinations. *Approved guideline NCCLS*, **17**, 1-30.
- Longnecker, MP & Daniels, JL. 2001. Environmental contaminants as etiologic factors for diabetes. *Environmental Health Perspectives*, **109**, 871-876.
- Lopez-Ridaura, R, Willett, WC, Rimm, EB, Liu, S, Stampfer, MJ, Manson, JE & Hu, FB. 2004. Magnesium Intake and Risk of Type 2 Diabetes in Men and Women. *Diabetes Care*, **27** (1), 134-140.
- Luan, DC, Li, H, Li, SJ, Zhao, Z, Li, X & Liu, ZM. 2008. Body Iron Stores and Dietary Iron Intake in Relation to Diabetes in Adults in North China. *Diabetes Care*, **31** (2), 285-286.
- Lyssenko, V, Almgren, P, Anevski, D, Perfekt, R, Lahti, K, Nissén, M, Isomaa, B, Forsen, B, Homström, N, Saloranta, C, Taskinen, M-R, Groop, L & Tuomi, T. 2005. Predictors of and Longitudinal Changes in Insulin Sensitivity and Secretion Preceding Onset of Type 2 Diabetes. *Diabetes*, **54** (1), 166-174.
- Låg, J & Steinnes, E. 1976. Regional distribution of halogens in Norwegian forest soils. *Geoderma*, **16** (4), 317-325.
- Macko, AR, Beneze, AN, Teachey, MK & Henriksen, EJ. 2008. Roles of insulin signalling and p38 MAPK in the activation by lithium of glucose transport in insulin-resistant rat skeletal muscle. *Archives Of Physiology And Biochemistry*, **114** (5), 331-339.

- Maehira, F, Ishimine, N, Miyagi, I, Eguchi, Y, Shimada, K, Kawaguchi, D & Oshiro, Y. 2011. Anti-diabetic effects including diabetic nephropathy of anti-osteoporotic trace minerals on diabetic mice. *Nutrition*, **27** (4), 488-495.
- Magnus, P & Lie, RT. 2002. En oversikt over design i klassisk genetisk epidemiologi. *Norsk Epidemiologi*, **12** (2), 103-108.
- Makris, K, Christophi, C, Paisi, M & Ettinger, A. 2012. A preliminary assessment of low level arsenic exposure and diabetes mellitus in Cyprus. *BMC Public Health*, **12** (1), 334.
- Malkani, S & Mordes, JP. 2011. Implications of Using Hemoglobin A1C for Diagnosing Diabetes Mellitus. *The American Journal of Medicine*, **124** (5), 395-401.
- Mann, DM, Bertoni, AG, Shimbo, D, Carnethon, MR, Chen, H, Jenny, NS & Muntner, P. 2010. Comparative Validity of 3 Diabetes Mellitus Risk Prediction Scoring Models in a Multiethnic US Cohort. *American Journal of Epidemiology*, **171** (9), 980-988.
- Manning, AK, Hivert, M-F, Scott, RA, Grimsby, JL, Bouatia-Naji, N, Chen, H, Rybin, D, Liu, C-T, Bielik, LF, Prokopenko, I, Amin, N, Barnes, D, Cadby, G, Hottenga, J-J, Ingelsson, E, Jackson, AU, Johnson, T, Kanoni, S, Ladenvall, C, Lagou, V, Lahti, J, Lecoeur, C, Liu, Y, Martinez-Larrad, MT, Montasser, ME, Navarro, P, Perry, JRB, Rasmussen-Torvik, LJ, Salo, P, Sattar, N, Shungin, D, Strawbridge, RJ, Tanaka, T, van Duijn, CM, An, P, de Andrade, M, Andrews, JS, Aspelund, T, Atalay, M, Aulchenko, Y, Balkau, B, Bandinelli, S, Beckmann, JS, Beilby, JP, Bellis, C, Bergman, RN, Blangero, J, Boban, M, Boehnke, M, Boerwinkle, E, Bonnycastle, LL, Boomsma, DI, Borecki, IB, Bottcher, Y, Bouchard, C, Brunner, E, Budimir, D, Campbell, H, Carlson, O, Chines, PS, Clarke, R, Collins, FS, Corbaton-Anchuelo, A, Couper, D, de Faire, U, Dedoussis, GV, Deloukas, P, Dimitriou, M, Egan, JM, Eiriksdottir, G, Erdos, MR, Eriksson, JG, Eury, E, Ferrucci, L, Ford, I, Forouhi, NG, Fox, CS, Franzosi, MG, Franks, PW, Frayling, TM, Froguel, P, Galan, P, de Geus, E, Gigante, B, Glazer, NL, Goel, A, Groop, L, Gudnason, V, Hallmans, G, Hamsten, A, Hansson, O, Harris, TB, Hayward, C, Heath, S, Hercberg, S, Hicks, AA, Hingorani, A, Hofman, A, Hui, J, Hung, J, et al. 2012. A genome-wide approach accounting for body mass index identifies genetic variants influencing fasting glycemic traits and insulin resistance. *Nature Genetics*, **44** (6), 659-669.
- Manolio, TA, Collins, FS, Cox, NJ, Goldstein, DB, Hindorff, LA, Hunter, DJ, McCarthy, MI, Ramos, EM, Cardon, LR, Chakravarti, A, Cho, JH, Guttmacher, AE, Kong, A, Kruglyak, L, Mardis, E, Rotimi, CN, Slatkin, M, Valle, D, Whittemore, AS, Boehnke, M, Clark, AG, Eichler, EE, Gibson, G, Haines, JL, Mackay, TFC, McCarroll, SA & Visscher, PM. 2009. Finding the missing heritability of complex diseases. *Nature*, **461** (7265), 747-753.
- Mantel, N & Haenszel, W. 1959. Statistical Aspects of the Analysis of Data From Retrospective Studies of Disease. *Journal of the National Cancer Institute*, **22** (4), 719-748.
- Marchante-Gayón, J. 2004. Double-focusing ICP-MS for the analysis of biological materials. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, **379** (3), 335-337.
- Marcus, B, Williams, D, Dubbert, P, Sallis, J, King, A & Yancey, A. 2006. Physical activity intervention studies: what we know and what we need to know: a scientific statement from the American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity); Council on Cardiovascular Disease in the Young; and the Interdisciplinary Working Group on Quality of Care and Outcomes Research. *Circulation*, **114**, 2739 - 2752.
- Martínez-González, MÁ, Fuente-Arrillaga, Cdl, Nunez-Cordoba, JM, Basterra-Gortari, FJ, Beunza, JJ, Vazquez, Z, Benito, S, Tortosa, A & Bes-Rastrollo, M. 2008. Adherence to Mediterranean diet and risk of developing diabetes: prospective cohort study. *BMJ*, **336** (7657), 1348-1351.
- Mason, CC, Hanson, RL & Knowler, WC. 2007. Progression to Type 2 Diabetes Characterized by Moderate Then Rapid Glucose Increases. *Diabetes*, **56** (8), 2054-2061.
- Mauil, EA, Ahsan, H, Edwards, J, Longnecker, MP, Navas-Acien, A, Pi, J, Silbergeld, EK, Styblo, M, Tseng, CH, Thayer, KA & Loomis, D. 2012. Evaluation of the association between arsenic and diabetes: a National Toxicology Program workshop review. *Environmental Health Perspectives*, **120** (12), 1658-70.
- McCarthy, MI. 2010. Genomics, Type 2 Diabetes, and Obesity. *New England Journal of Medicine*, **363** (24), 2339-2350.

- McKnight, RF, Adida, M, Budge, K, Stockton, S, Goodwin, GM & Geddes, JR. 2012. Lithium toxicity profile: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, **379** (9817), 721-728.
- McNeill, JH, Delgatty, HL & Battell, ML. 1991. Insulinlike effects of sodium selenate in streptozocin-induced diabetic rats. *Diabetes*, **40** (12), 1675-1678.
- Meier, J, Breuer, T, Bonadonna, R, Tannapfel, A, Uhl, W, Schmidt, W, Schrader, H & Menge, B. 2012. Pancreatic diabetes manifests when beta cell area declines by approximately 65% in humans. *Diabetologia*, **55** (5), 1346-1354.
- Meliker, J, Wahl, R, Cameron, L & Nriagu, J. 2007. Arsenic in drinking water and cerebrovascular disease, diabetes mellitus, and kidney disease in Michigan: a standardized mortality ratio analysis. *Environmental Health*, **6** (1), 4.
- Mendel, RR. 2005. Molybdenum: biological activity and metabolism. *Dalton Transactions*, **7** (21), 3404-3409.
- Mendel, RR & Bittner, F. 2006. Cell biology of molybdenum. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research*, **1763** (7), 621-635.
- Mendel, RR & Kruse, T. 2012. Cell biology of molybdenum in plants and humans. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research*, **1823** (9), 1568-1579.
- Midthjell, K. 2001. *Diabetes in adults in Nord-Trøndelag. Epidemiological and public health aspects of diabetes mellitus in a large, non-selected Norwegian population*. Doktorgradsavhandling, Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet.
- Midthjell, K, Holmen, J, Bjorndal, A & Lundlarsen, PG. 1992. Is questionnaire information valid in the study of a chronic disease such as diabetes? The Nord-Trøndelag diabetes study. *Journal of Epidemiology and Community Health*, **46** (5), 537-542.
- Midthjell, K, Lee, CMY, Langhammer, A, Krokstad, S, Holmen, TL, Hveem, K, Colagiuri, S & Holmen, J. 2013. Trends in overweight and obesity over 22 years in a large adult population: the HUNT Study, Norway. *Clinical Obesity*, **3** (1-2), 12-20.
- Mielke, HW, Wang, G, Gonzales, CR, Powell, ET, Le, B & Quach, VN. 2004. PAHs and metals in the soils of inner-city and suburban New Orleans, Louisiana, USA. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, **18** (3), 243-247.
- Miller, D & Schedl, H. 1976. Effects of diabetes on intestinal magnesium absorption in the rat. *American Journal of Physiology - Legacy Content*, **231** (4), 1039-1042.
- Mills, E, Dong, X-p, Wang, F & Xu, H. 2009. Mechanisms of brain iron transport: insight into neurodegeneration and CNS disorders. *Future Medicinal Chemistry*, **2** (1), 51-64.
- Minamiyama, Y, Takemura, S, Kodai, S, Shinkawa, H, Tsukioka, T, Ichikawa, H, Naito, Y, Yoshikawa, T & Okada, S. 2010. Iron restriction improves type 2 diabetes mellitus in Otsuka Long-Evans Tokushima fatty rats. *American Journal of Physiology - Endocrinology And Metabolism*, **298** (6), E1140-E1149.
- Mingrone, G, Panunzi, S, De Gaetano, A, Guidone, C, Iaconelli, A, Leccesi, L, Nanni, G, Pomp, A, Castagneto, M, Ghirlanda, G & Rubino, F. 2012. Bariatric Surgery versus Conventional Medical Therapy for Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*, **366** (17), 1577-1585.
- Minoia, C, Pietra, R, Sabbioni, E, Ronchi, A, Gatti, A, Cavalleri, A & Manzo, L. 1992. Trace element reference values in tissues from inhabitants of the European Community. III. The control of preanalytical factors in the biomonitoring of trace elements in biological fluids. *Science of the Total Environment*, **120** (1-2), 63-79.
- Minoia, C, Sabbioni, E, Apostoli, P, Pietra, R, Pozzoli, L, Gallorini, M, Nicolaou, G, Alessio, L & Capodaglio, E. 1990. Trace element reference values in tissues from inhabitants of the European community I. A study of 46 elements in urine, blood and serum of Italian subjects. *Science of the Total Environment*, **95** (0), 89-105.
- Minoia, C, Sabbioni, E, Ronchi, A, Gatti, A, Pietra, R, Nicolotti, A, Fortaner, S, Balducci, C, Fonte, A & Roggi, C. 1994. Trace element reference values in tissues from inhabitants of the European community. IV. Influence of dietary factors. *Science of the Total Environment*, **141** (1-3), 181-195.
- Miranda, ML, Kim, D, Galeano, AO, Paul, CJ & Hull, AP. 2007. The Relationship between Early Childhood Blood Lead Levels and Performance on End-of-Grade Tests. *Environmental Health Perspectives* **115** (8), 1242-1247.

- Moayeri, H, Bidad, K, Zadhoush, S, Gholami, N & Anari, S. 2006. Increasing prevalence of iron deficiency in overweight and obese children and adolescents (Tehran Adolescent Obesity Study). *European Journal of Pediatrics*, **165** (11), 813-814.
- Mohammad, A, Sharma, V & McNeill, J. 2002. Vanadium increases GLUT4 in diabetic rat skeletal muscle. *Molecular and Cellular Biochemistry*, **233** (1-2), 139-143.
- Mooney, RA & Bordwell, KL. 1992. Differential dephosphorylation of the insulin receptor and its 160-kDa substrate (pp160) in rat adipocytes. *Journal of Biological Chemistry*, **267** (20), 14054-14060.
- Mooradian, AD & Morley, JE. 1987. Micronutrient status in diabetes mellitus. *The American Journal of Clinical Nutrition*, **45** (5), 877-95.
- Morris, BW, MacNeil, S, Hardisty, CA, Heller, S, Burgin, C & Gray, TA. 1999. Chromium homeostasis in patients with type II (NIDDM) diabetes. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, **13** (1-2), 57-61.
- Mueller, AS & Pallauf, J. 2006. Compendium of the antidiabetic effects of supranutritional selenate doses. In vivo and in vitro investigations with type II diabetic db/db mice. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, **17** (8), 548-560.
- Muñoz, MC, Barberà, A, Domínguez, J, Fernández-Alvarez, J, Gomis, R & Guinovart, JJ. 2001. Effects of Tungstate, a New Potential Oral Antidiabetic Agent, in Zucker Diabetic Fatty Rats. *Diabetes*, **50** (1), 131-138.
- Muoio, DM & Newgard, CB. 2008. Molecular and metabolic mechanisms of insulin resistance and β -cell failure in type 2 diabetes. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, **9** (3), 193-205.
- Mürer, AJL, Abildtrup, A, Poulsen, OM & Christensen, JM. 1992. Effect of seafood consumption on the urinary level of total hydride-generating arsenic compounds. Instability of arsenobetaine and arsenocholine. *Analyst*, **117** (3), 677-680.
- Nadler, JL, Malayan, S, Luong, H, Shaw, S, Natarajan, RD & Rude, RK. 1992. Intracellular Free Magnesium Deficiency Plays a Key Role in Increased Platelet Reactivity in Type II Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, **15** (7), 835-841.
- Naik, RG, Brooks-Worrell, BM & Palmer, JP. 2009. Latent Autoimmune Diabetes in Adults. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **94** (12), 4635-4644.
- Nakanishi, N, Suzuki, K & Tatara, K. 2004. Haematocrit and risk of development of Type 2 diabetes mellitus in middle-aged Japanese men. *Diabetic Medicine*, **21** (5), 476-482.
- Navas-Acien, A, Silbergeld, EK, Pastor-Barriuso, R & Guallar, E. 2008. Arsenic exposure and prevalence of type 2 diabetes in US adults. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, **300** (7), 814-822.
- Navas-Acien, A, Silbergeld, EK, Streeter, RA, Clark, JM, Burke, TA & Guallar, E. 2006. Arsenic exposure and type 2 diabetes: A systematic review of the experimental and epidemiologic evidence. *Environmental Health Perspectives*, **114** (5), 641-648.
- Nawrot, T, Staessen, J, Roels, H, Munters, E, Cuypers, A, Richart, T, Ruttens, A, Smeets, K, Clijsters, H & Vangronsveld, J. 2010. Cadmium exposure in the population: from health risks to strategies of prevention. *Biometals*, **23** (5), 769-782.
- Nead, KG, Halterman, JS, Kaczorowski, JM, Auinger, P & Weitzman, M. 2004. Overweight Children and Adolescents: A Risk Group for Iron Deficiency. *Pediatrics*, **114** (1), 104-108.
- Neel, BA & Sargis, RM. 2011. The Paradox of Progress: Environmental Disruption of Metabolism and the Diabetes Epidemic. *Diabetes*, **60** (7), 1838-1848.
- Nettleton, JA, McKeown, NM, Kanoni, S, Lemaitre, RN, Hivert, M-F, Ngwa, J, van Rooij, FJA, Sonestedt, E, Wojczynski, MK, Ye, Z & Tanaka, T. 2010. Interactions of Dietary Whole-Grain Intake With Fasting Glucose- and Insulin-Related Genetic Loci in Individuals of European Descent. *Diabetes Care*, **33** (12), 2684-2691.
- Niu, Y, Liu, W, Tian, C, Xie, M, Gao, L, Chen, Z, Chen, X & Li, L. 2007. Effects of bis(α -furancarboxylato)oxovanadium(IV) on glucose metabolism in fat-fed/streptozotocin-diabetic rats. *European Journal of Pharmacology*, **572** (2-3), 213-219.
- Niven, DJ, Berthiaume, LR, Fick, GH & Laupland, KB. 2012 Matched case-control studies: a review of reported statistical methodology *Clinical Epidemiology* **4** (1), 99-110.
- Nixon, DE & Moyer, TP. 1996. Routine clinical determination of lead, arsenic, cadmium, and thallium in urine and whole blood by inductively coupled plasma mass spectrometry. *Spectrochimica Acta Part B: Atomic Spectroscopy*, **51** (1), 13-25.

- Nolan, CJ, Damm, P & Prentki, M. 2011. Type 2 diabetes across generations: from pathophysiology to prevention and management. *Lancet*, **378** (9786), 169-181.
- Nomura, Y, Okamoto, S-i, Sakamoto, M, Feng, Z & Nakamura, T. 2005. Effect of cobalt on the liver glycogen content in the streptozotocin-induced diabetic rats. *Molecular and Cellular Biochemistry*, **277** (1-2), 127-130.
- Nord-Trøndelag fylkeskommune 2012a. Brosjyre.
- Nord-Trøndelag fylkeskommune 2012b. *Fakta om Nord-Trøndelag*, <http://www.ntfk.no/NORDTRONDELAG/Sider/default.aspx> (25.08.12).
- Nordberg, G 2007. *Handbook on the toxicology of metals*, Amsterdam, Academic Press.
- Nordberg, M, Winblad, B & Basun, H. 2000. Cadmium concentration in blood in an elderly urban population. *Biometals*, **13** (4), 311-317.
- Nordstrom, DK. 2002. Worldwide Occurrences of Arsenic in Ground Water. *Science*, **296** (5576), 2143-2145.
- Noto, R, Alicata, R, Sfogliano, L, Neri, S & Bifarella, M. 1983. A Study of cupremia in a group of elderly diabetics. *Acta diabetologia latina*, **20** (1), 79-85.
- Novak, M, Björck, L, Giang, KW, Heden-Ståhl, C, Wilhelmsen, L & Rosengren, A. 2013. Perceived stress and incidence of Type 2 diabetes: a 35-year follow-up study of middle-aged Swedish men. *Diabetic Medicine*, **30** (1), 8-16.
- Ntzani, E & Kavvoura, F. 2012. Genetic risk factors for type 2 diabetes: insights from the emerging genomic evidence. *Current Vascular Pharmacology*, **10** (2), 147-55.
- Nyfelner, F, Fasel, P & Walter, P. 1981. Short-term stimulation of net glycogen production by insulin in rat hepatocytes. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects*, **675** (1), 17-23.
- Ohtomo, S, Nangaku, M, Izuhara, Y, Takizawa, S, Strihou, CY & Miyata, T. 2008. Cobalt ameliorates renal injury in an obese, hypertensive type 2 diabetes rat model. *Nephrology Dialysis Transplantation*, **23** (4), 1166-1172.
- Okosieme, OE, Campbell, A, Patton, K & Evans, ML. 2006. Transient Diabetes Associated With Withdrawal of Lithium Therapy. *Diabetes Care*, **29** (5), 1181.
- Oldroyd, J, Banerjee, M, Heald, A & Cruickshank, K. 2005. Diabetes and ethnic minorities. *Postgraduate Medical Journal*, **81** (958), 486-490.
- Olsen, L, Lind, PM & Lind, L. 2012. Gender differences for associations between circulating levels of metals and coronary risk in the elderly. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, **215** (3), 411-417.
- Omsland, TK, Bangstad, H-J, Berg, TJ & Kolset, SO. 2006. Avanserte glykerte endeprodukter og hyperglykemi. *Tidsskrift for Den norske legeförening*, **126** (2), 155-8.
- Ong, KKL, Ahmed, ML, Emmett, PM, Preece, MA & Dunger, DB. 2000. Association between postnatal catch-up growth and obesity in childhood: prospective cohort study. *BMJ*, **320** (7240), 967-971.
- Opara, EC. 2002. Oxidative stress, micronutrients, diabetes mellitus and its complications. *Journal of the Royal Society for the Promotion of Health*, **122** (1), 28-34.
- Ottesen, RT & Langedal, M. 2001. Urban geochemistry in Trondheim, Norway. *Norges geologiske undersøkelse Bulletin*, **438**, 63-69.
- Owen, KR & McCarthy, MI. 2007. Genetics of type 2 diabetes. *Current Opinion in Genetics & Development*, **17** (3), 239-244.
- Ozcelikay, AT, Becker, DJ, Ongemba, LN, Pottier, AM, Henquin, JC & Brichard, SM. 1996. Improvement of glucose and lipid metabolism in diabetic rats treated with molybdate. *American Journal of Physiology - Endocrinology And Metabolism*, **270** (2), E344-E352.
- Padilla, MA, Elobeid, M, Ruden, DM & Allison, DB. 2010. An Examination of the Association of Selected Toxic Metals with Total and Central Obesity Indices: NHANES 99-02. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, **7** (9), 3332-3347.
- Paolisso, G & Barbagallo, M. 1997. Hypertension, Diabetes Mellitus, and Insulin Resistance: The Role of Intracellular Magnesium. *American Journal of Hypertension*, **10** (3), 346-355.
- Paolisso, G, Scheen, A, D'Onofrio, F & Lefèbvre, P. 1990. Magnesium and glucose homeostasis. *Diabetologia*, **33** (9), 511-514.
- Park, K, Rimm, EB, Siscovick, DS, Spiegelman, D, Manson, JE, Morris, JS, Hu, FB & Mozaffarian, D. 2012. Toenail Selenium and Incidence of Type 2 Diabetes in U.S. Men and Women. *Diabetes Care*, **35** (7), 1544-1551.

- Parry, CD, Patra, J & Rehm, J. 2011. Alcohol consumption and non-communicable diseases: epidemiology and policy implications. *Addiction*, **106** (10), 1718-1724.
- Patel, CJ, Bhattacharya, J & Butte, AJ. 2010. An Environment-Wide Association Study (EWAS) on Type 2 Diabetes Mellitus. *PLoS ONE*, **5** (5), e10746.
- Patel, P & Macerollo, A. 2010. Diabetes mellitus: diagnosis and screening. *American Family Physician*, **81** (7), 863-870.
- Pearson, JF, Bachireddy, C, Shyamprasad, S, Goldfine, AB & Brownstein, JS. 2010. Association Between Fine Particulate Matter and Diabetes Prevalence in the U.S. *Diabetes Care*, **33** (10), 2196-2201.
- Peereboom, JWC. 1985. General aspects of trace elements and health. *Science of the Total Environment*, **42** (1-2), 1-27.
- Penny, JØ & Overgaard, S. 2010. Serum chromium levels sampled with steel needle versus plastic IV cannula. Does method matter? *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*, **92B** (1), 1-4.
- Pérez-Matute, P, Zulet, MA & Martínez, JA. 2009. Reactive species and diabetes: counteracting oxidative stress to improve health. *Current Opinion in Pharmacology*, **9** (6), 771-779.
- Perreault, L, Pan, Q, Mather, KJ, Watson, KE, Hamman, RF & Kahn, SE. 2012. Effect of regression from prediabetes to normal glucose regulation on long-term reduction in diabetes risk: results from the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet*, **379** (9833), 2243-2251.
- Peterson, K, Silverstein, J, Kaufman, F & Warren-Boulton, E. 2007. Management of Type 2 diabetes in youth: An update. *American Family Physician*, **76** (5), 658-664.
- Pidduck, HG, Wren, PJJ & Price Evans, DA. 1970a. Hyperzincuria of Diabetes Mellitus and Possible Genetical Implications of This Observation. *Diabetes*, **19** (4), 240-247.
- Pidduck, HG, Wren, PJJ & Price Evans, DA. 1970b. Plasma Zinc and Copper in Diabetes Mellitus. *Diabetes*, **19** (4), 234-239.
- Pinhas-Hamiel, O, Newfield, RS, Koren, I, Agmon, A, Lilos, P & Phillip, M. 2003. Greater prevalence of iron deficiency in overweight and obese children and adolescents. *International Journal of Obesity*, **27** (3), 416-418.
- Pittas, AG, Lau, J, Hu, FB & Dawson-Hughes, B. 2007. The Role of Vitamin D and Calcium in Type 2 Diabetes. A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **92** (6), 2017-2029.
- Polonsky, KS. 2012. The Past 200 Years in Diabetes. *New England Journal of Medicine*, **367** (14), 1332-1340.
- Popkin, BM. 2001. The Nutrition Transition and Obesity in the Developing World. *The Journal of Nutrition*, **131** (3), 871S-873S.
- Poręba, R, Gać, P, Poręba, M & Andrzejak, R. 2011. Environmental and occupational exposure to lead as a potential risk factor for cardiovascular disease. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, **31** (2), 267-277.
- Poulsen, P, Ohm Kyvik, K, Vaag, A & Beck-Nielsen, H. 1999. Heritability of Type II (non-insulin-dependent) diabetes mellitus and abnormal glucose tolerance – a population-based twin study. *Diabetologia*, **42** (2), 139-145.
- Pradhan, A, Manson, JE, Rifai, N, Buring, JE & Ridker, PM. 2001. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, **286** (3), 327-334.
- Preiss, D, Seshasai, S, Welsh, P, Murphy, SA, Ho, JE, Waters, DD, DeMicco, DA, Barter, P, Cannon, CP, Sabatine, MS, Braunwald, E, Kastelein, JJP, de Lemos, JA, Blazing, MAD, Pedersen, TR, Tikkanen, MJ, Sattar, N & Ray, KK. 2011. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: A meta-analysis. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, **305** (24), 2556-2564.
- Prentki, M & Madiraju, SRM. 2012. Glycerolipid/free fatty acid cycle and islet β -cell function in health, obesity and diabetes. *Molecular and Cellular Endocrinology*, **353** (1-2), 88-100.
- Prohaska, C, Pomazal, K & Steffan, I. 2000. Determination of Ca, Mg, Fe, Cu, and Zn in blood fractions and whole blood of humans by ICP-OES. *Fresenius' Journal of Analytical Chemistry*, **367** (5), 479-484.

- Psaltopoulou, T, Ilias, I & Alevizaki, M. 2010. The role of diet and lifestyle in primary, secondary, and tertiary diabetes prevention: a review of meta-analyses. *The review of diabetic studies*, **7** (1), 26-35.
- Puett, RC, Hart, JE, Schwartz, J, Hu, FB, Liese, AD & Laden, F. 2011. Are Particulate Matter Exposures Associated with Risk of Type 2 Diabetes? *Environmental Health Perspectives*, **119** (3), 384-389.
- Qin, J, Li, Y, Cai, Z, Li, S, Zhu, J, Zhang, F, Liang, S, Zhang, W, Guan, Y, Shen, D, Peng, Y, Zhang, D, Jie, Z, Wu, W, Qin, Y, Xue, W, Li, J, Han, L, Lu, D, Wu, P, Dai, Y, Sun, X, Li, Z, Tang, A, Zhong, S, Li, X, Chen, W, Xu, R, Wang, M, Feng, Q, Gong, M, Yu, J, Zhang, Y, Zhang, M, Hansen, T, Sanchez, G, Raes, J, Falony, G, Okuda, S, Almeida, M, LeChatelier, E, Renault, P, Pons, N, Batto, J-M, Zhang, Z, Chen, H, Yang, R, Zheng, W, Li, S, Yang, H, Wang, J, Ehrlich, SD, Nielsen, R, Pedersen, O, Kristiansen, K & Wang, J. 2012. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature*, **490** (7418), 55-60.
- Raaschou-Nielsen, O, Sørensen, M, Ketznel, M, Hertel, O, Loft, S, Tjønneland, A, Overvad, K & Andersen, ZJ. 2013. Long-term exposure to traffic-related air pollution and diabetes-associated mortality: a cohort study. *Diabetologia*, **56** (1), 36-46.
- Rahman, M, Tondel, M, Ahmad, SA & Axelson, O. 1998. Diabetes Mellitus Associated with Arsenic Exposure in Bangladesh. *American Journal of Epidemiology*, **148** (2), 198-203.
- Rajagopalan, KV. 1988. Molybdenum: An Essential Trace Element in Human Nutrition. *Annual Review of Nutrition*, **8** (1), 401-427.
- Rajpathak, S, Ma, J, Manson, J, Willett, WC & Hu, FB. 2006. Iron Intake and the Risk of Type 2 Diabetes in Women. *Diabetes Care*, **29** (6), 1370-1376.
- Rajpathak, SN, Crandall, JP, Wylie-Rosett, J, Kabat, GC, Rohan, TE & Hu, FB. 2009. The role of iron in type 2 diabetes in humans. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects*, **1790** (7), 671-681.
- Ramnanan, CJ, Edgerton, DS, Kraft, G & Cherrington, AD. 2011. Physiologic action of glucagon on liver glucose metabolism. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, **13**, 118-125.
- Rasouli, B, Ahlbom, A, Andersson, T, Grill, V, Midthjell, K, Olsson, L & Carlsson, S. 2013. Alcohol consumption is associated with reduced risk of Type 2 diabetes and autoimmune diabetes in adults: results from the Nord-Trøndelag health study. *Diabetic Medicine*, **30** (1), 56-64.
- Rayman, MP. 2000. The importance of selenium to human health. *Lancet*, **356** (9225), 233-241.
- Rayman, MP. 2012. Selenium and human health. *Lancet*, **379** (9822), 1256-1268.
- Rayman, MP, Blundell-Pound, G, Pastor-Barriuso, R, Guallar, E, Steinbrenner, H & Stranges, S. 2012. A Randomized Trial of Selenium Supplementation and Risk of Type-2 Diabetes, as Assessed by Plasma Adiponectin. *PLoS ONE*, **7** (9), e45269.
- Reece, EA, Leguizamón, G & Wiznitzer, A. 2009. Gestational diabetes: The need for a common ground. *Lancet*, **373** (9677), 1789-1797.
- Rehder, D. 2003. Biological and medicinal aspects of vanadium. *Inorganic Chemistry Communications*, **6** (5), 604-617.
- Rejeski, WJ, Ip, EH, Bertoni, AG, Bray, GA, Evans, G, Gregg, EW & Zhang, Q. 2012. Lifestyle Change and Mobility in Obese Adults with Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*, **366** (13), 1209-1217.
- Reul, B, Becker, D, Ongemba, L, Bailey, C, Henquin, J & Brichard, S. 1997. Improvement of glucose homeostasis and hepatic insulin resistance in ob/ob mice given oral molybdate. *Journal of Endocrinology*, **155** (1), 55-64.
- Rhodes, CJ. 2005. Type 2 Diabetes-a Matter of β -Cell Life and Death? *Science*, **307** (5708), 380-384.
- Rignell-Hydbom, A, Lidfeldt, J, Kiviranta, H, Rantakokko, P, Samsioe, G, Agardh, C-D & Rylander, L. 2009. Exposure to p,p-DDE: A Risk Factor for Type 2 Diabetes. *PLoS ONE*, **4** (10), e7503.
- Rignell-Hydbom, A, Rylander, L & Hagmar, L. 2007. Exposure to persistent organochlorine pollutants and type 2 diabetes mellitus. *Human & Experimental Toxicology*, **26** (5), 447-452.
- Riihimäki, V & Aitio, A. 2012. Occupational exposure to aluminum and its biomonitoring in perspective. *Critical Reviews in Toxicology*, **42** (10), 827-853.
- Ritz, E & Orth, SR. 1999. Nephropathy in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *New England Journal of Medicine*, **341** (15), 1127-1133.

- Roberts, CK & Sindhu, KK. 2009. Oxidative stress and metabolic syndrome. *Life Sciences*, **84** (21–22), 705-712.
- Rodak, BF, Fritsma, GA & Doig, K 2007. *Hematology: clinical principles and applications*, St. Louis, Missouri, Saunders Elsevier.
- Rodriguez-Gil, JE, Fernández-Novell, JM, Barberá, A & Guinovart, JJ. 2000. Lithium's Effects on Rat Liver Glucose Metabolism in Vivo. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, **375** (2), 377-384.
- Rodriguez Tuyá, I, Pinilla Gil, E, Maynar Mariño, M, García-Moncó Carra, RM & Sánchez Misiego, A. 1996. Evaluation of the influence of physical activity on the plasma concentrations of several trace metals. *European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology*, **73** (3-4), 299-303.
- Romieu, I, Palazuelos, E, Meneses, F & Hernandez-Avila, M. 1992. Vehicular Traffic as a Determinant of Blood-lead Levels in Children: A Pilot Study in Mexico City. *Archives of Environmental Health: An International Journal*, **47** (4), 246-249.
- Ronco, A, Arguello, G, Muñoz, L, Gras, N & Llanos, M. 2005. Metals content in placentas from moderate cigarette consumers: correlation with newborn birth weight. *Biometals*, **18** (3), 233-241.
- Ronco, A, Gutierrez, Y, Gras, N, Muñoz, L, Salazar, G & Llanos, M. 2010. Lead and Arsenic Levels in Women with Different Body Mass Composition. *Biological Trace Element Research*, **136** (3), 269-278.
- Rondeau, V, Jacqmin-Gadda, H, Commenges, D, Helmer, C & Dartigues, J-F. 2009. Aluminum and Silica in Drinking Water and the Risk of Alzheimer's Disease or Cognitive Decline: Findings From 15-Year Follow-up of the PAQUID Cohort. *American Journal of Epidemiology*, **169** (4), 489-496.
- Rosanoff, A, Weaver, CM & Rude, RK. 2012. Suboptimal magnesium status in the United States: Are the health consequences underestimated? *Nutrition Reviews*, **70** (3), 153-164.
- Rosbach, B, Buchta, M, Csanády, GA, Filser, JG, Hilla, W, Windorfer, K, Stork, J, Zschiesche, W, Gefeller, O, Pfahlberg, A, Schaller, K-H, Egerer, E, Pinzón, LCE & Letzel, S. 2006. Biological monitoring of welders exposed to aluminium. *Toxicology Letters*, **162** (2–3), 239-245.
- Rothenberg, SJ, Karchmer, S, Schnaas, L, Perroni, E, Zea, F & Alba, JF. 1994. Changes in serial blood lead levels during pregnancy. *Environmental Health Perspectives*, **102** (10), 876-880.
- Roussel, A-M, Kerkeni, A, Zouari, N, Mahjoub, S, Matheau, J-M & Anderson, RA. 2003. Antioxidant Effects of Zinc Supplementation in Tunisians with Type 2 Diabetes Mellitus. *Journal of the American College of Nutrition*, **22** (4), 316-321.
- Rude, RK & Singer, FR. 1981. Magnesium Deficiency and Excess. *Annual Review of Medicine*, **32** (1), 245-259.
- Ruffing, J, Cosman, F, Zion, M, Tendy, S, Garrett, P, Lindsay, R & Nieves, J. 2006. Determinants of bone mass and bone size in a large cohort of physically active young adult men. *Nutrition & Metabolism*, **3** (1), 14.
- Rutter, GA. 2010. Think zinc: New roles for zinc in the control of insulin secretion. *Islets*, **2** (1), 49-50.
- Ruzzin, J. 2012. Public health concern behind the exposure to persistent organic pollutants and the risk of metabolic diseases. *BMC Public Health*, **12** (1), 298.
- Rylander, L, Rignell-Hydbom, A & Hagmar, L. 2005. A cross-sectional study of the association between persistent organochlorine pollutants and diabetes. *Environmental Health: A Global Access Science Source*, **4** (1), 28.
- Sacks, DB, Arnold, M, Bakris, GL, Bruns, DE, Horvath, AR, Kirkman, MS, Lernmark, A, Metzger, BE & Nathan, DM. 2011. Guidelines and Recommendations for Laboratory Analysis in the Diagnosis and Management of Diabetes Mellitus. *Clinical Chemistry*, **57** (6), e1-e47.
- Saker, F, Ybarra, J, Leahy, P, Hanson, RW, Kalhan, SC & Ismail-Beigi, F. 1998. Glycemia-lowering effect of cobalt chloride in the diabetic rat: role of decreased gluconeogenesis. *American Journal of Physiology - Endocrinology And Metabolism*, **274** (6), E984-E991.
- Sakurai, H. 2002. A New Concept: The Use of Vanadium Complexes in the Treatment of Diabetes Mellitus. *The Chemical Record*, **2** (4), 237-248.
- Sakurai, H & Adachi, Y. 2005. The Pharmacology of the Insulinomimetic Effect of Zinc Complexes. *Biometals*, **18** (4), 319-323.

- Sakurai, H, Yasui, H & Adachi, Y. 2003. The therapeutic potential of insulin-mimetic vanadium complexes. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, **12** (7), 1189-1203.
- Sales, CH & Pedrosa, LdFC. 2006. Magnesium and diabetes mellitus: Their relation. *Clinical Nutrition*, **25** (4), 554-562.
- Salonen, JT, Tuomainen, T-P, Nyyssönen, K, Lakka, H-M & Punnonen, K. 1998. Relation between iron stores and non-insulin dependent diabetes in men: case-control study. *BMJ*, **317** (7160), 727-730.
- Sánchez, C, López-Jurado, M, Aranda, P & Llopi, J. 2010. Plasma levels of copper, manganese and selenium in an adult population in southern Spain: Influence of age, obesity and lifestyle factors. *Science of the Total Environment*, **408** (5), 1014-1020.
- Sanghera, DK & Blackett, PR. 2012. Type 2 Diabetes Genetics: Beyond GWAS. *Journal of Diabetes & Metabolism*, **3** (5), 1-12.
- Saris, N-EL, Mervaala, E, Karppanen, H, Khawaja, JA & Lewenstam, A. 2000. Magnesium: An update on physiological, clinical and analytical aspects. *Clinica Chimica Acta*, **294** (1-2), 1-26.
- Sattar, N, McConnachie, A, Shaper, AG, Blauw, GJ, Buckley, BM, de Craen, AJ, Ford, I, Forouhi, NG, Freeman, DJ, Jukema, JW, Lennon, L, Macfarlane, PW, Murphy, MB, Packard, CJ, Stott, DJ, Westendorp, RG, Whincup, PH, Shepherd, J & Wannamethee, SG. 2008. Can metabolic syndrome usefully predict cardiovascular disease and diabetes? Outcome data from two prospective studies. *Lancet*, **371** (9628), 1927-1935.
- Saxena, R, Voight, BF, Lyssenko, V, Burt, NP, de Bakker, PIW, Chen, H, Roix, JJ, Kathiresan, S, Hirschhorn, JN, Daly, MJ, Hughes, TE, Groop, L, Altshuler, D, Almgren, P, Florez, JC, Meyer, J, Ardlie, K, Bengtsson Boström, K, Isomaa, B, Lettre, G, Lindblad, U, Lyon, HN, Melander, O, Newton-Cheh, C, Nilsson, P, Orho-Melander, M, Råstam, L, Speliotes, EK, Taskinen, M-R, Tuomi, T, Guiducci, C, Berglund, A, Carlson, J, Gianniny, L, Hackett, R, Hall, L, Holmkvist, J, Laurila, E, Sjögren, M, Sterner, M, Surti, A, Svensson, M, Svensson, M, Tewhey, R, Blumenstiel, B, Parkin, M, DeFelicis, M, Barry, R, Brodeur, W, Camarata, J, Chia, N, Fava, M, Gibbons, J, Handsaker, B, Healy, C, Nguyen, K, Gates, C, Sougnez, C, Gage, D, Nizzari, M, Gabriel, SB, Chirn, G-W, Ma, Q, Parikh, H, Richardson, D, Riche, D & Purcell, S. 2007. Genome-Wide Association Analysis Identifies Loci for Type 2 Diabetes and Triglyceride Levels. *Science*, **316** (5829), 1331-1336.
- Schauer, PR, Kashyap, SR, Wolski, K, Brethauer, SA, Kirwan, JP, Pothier, CE, Thomas, S, Aboud, B, Nissen, SE & Bhatt, DL. 2012. Bariatric Surgery versus Intensive Medical Therapy in Obese Patients with Diabetes. *New England Journal of Medicine*, **366** (17), 1567-1576.
- Schmid, R, Vollenweider, P, Waeber, G & Marques-Vidal, P. 2011. Estimating the Risk of Developing Type 2 Diabetes: A Comparison of Several Risk Scores. *Diabetes Care*, **34** (8), 1863-1868.
- Schoeff, LE, Bishop, ML & Fody, EP 2010. *Clinical chemistry: techniques, principles, correlations*, Philadelphia, Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins.
- Schulz, KF & Grimes, DA. 2002. Case-control studies: research in reverse. *Lancet*, **359** (9304), 431-434.
- Schwartz, D & Collins, F. 2007. Environmental Biology and Human Disease. *Science*, **316** (5825), 695-696.
- Schwartz, GG, Il'yasova, D & Ivanova, A. 2003. Urinary Cadmium, Impaired Fasting Glucose, and Diabetes in the NHANES III. *Diabetes Care*, **26** (2), 468-470.
- Schwarz, G, Mendel, RR & Ribbe, MW. 2009a. Molybdenum cofactors, enzymes and pathways. *Nature*, **460** (7257), 839-847.
- Schwarz, K & Foltz, CM. 1957. Selenium as an integral part of factor 3 against dietary necrotic liver degeneration. *Journal of the American Chemical Society*, **79** (12), 3292-3293.
- Schwarz, PEH, Li, J, Lindstrom, J & Tuomilehto, J. 2009b. Tools for Predicting the Risk of Type 2 Diabetes in Daily Practice. *Hormone and Metabolic Research*, **41** (02), 86-97.
- Seissler, J & Scherbaum, WA. 2006. Autoimmune diagnostics in diabetes mellitus. *Clinical chemistry and laboratory medicine*, **44** (2), 133-137.
- Seither, A, Eide, PE, Berg, T & Frengstad, B 2012. The inorganic drinking water quality of some groundwaterworks and regulated wells in Norway (NGU Rapport, 2012.073).
- Seltzer, CC & Mayer, J. 1963. Serum Iron and Iron-Binding Capacity in Adolescents: II. Comparison of Obese and Nonobese Subjects. *The American Journal of Clinical Nutrition*, **13** (6), 354-361.

- Serdar, MA, Bakir, F, Hasimi, A, Celik, T, Akin, O, Kenar, L, Aykut, O & Yildirimkaya, M. 2009. Trace and toxic element patterns in nonsmoker patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus, impaired glucose tolerance, and fasting glucose. *International Journal of Diabetes in Developing Countries*, **29** (1), 35-40.
- Serlin, DC & Lash, RW. 2009. Diagnosis and Management of Gestational Diabetes Mellitus. *American Family Physician*, **80** (1), 57-62.
- Seshasai, SR, Kaptoge, S & Thompson, A. 2011. Diabetes Mellitus, Fasting Glucose, and Risk of Cause-Specific Death. *New England Journal of Medicine*, **364** (9), 829-841.
- Sharma, S, Agrawal, RP, Choudhary, M, Jain, S, Goyal, S & Agarwal, V. 2011. Beneficial effect of chromium supplementation on glucose, HbA1C and lipid variables in individuals with newly onset type-2 diabetes. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, **25** (3), 149-153.
- Shaw, JE, Sicree, RA & Zimmet, PZ. 2010. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Research and Clinical Practice*, **87** (1), 4-14.
- Shcherbatykh, I & Carpenter, DO. 2007. The Role of Metals in the Etiology of Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, **11** (2), 191-205.
- Shoelson, SE, Lee, J & Goldfine, AB. 2006. Inflammation and insulin resistance. *The Journal of Clinical Investigation*, **116** (7), 1793-1801.
- Silverstone, AE, Rosenbaum, PF, Weinstock, RS, Bartell, SM, Foushee, HR, Shelton, C, Pavuk, M & for the Anniston Environmental Health Research Consortium. 2012. Polychlorinated biphenyl (PCB) exposure and diabetes: Results from the Anniston Community Health Survey. *Environmental Health Perspectives*, **120** (5), 727-732.
- Silvestri, L & Camaschella, C. 2008. A potential pathogenetic role of iron in Alzheimer's disease. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **12** (5a), 1548-1550.
- Simmons, R, Alberti, K, Gale, E, Colagiuri, S, Tuomilehto, J, Qiao, Q, Ramachandran, A, Tajima, N, Brajkovich Mirchov, I, Ben-Nakhi, A, Reaven, G, Hama Sambo, B, Mendis, S & Roglic, G. 2010. The metabolic syndrome: useful concept or clinical tool? Report of a WHO Expert Consultation. *Diabetologia*, **53** (4), 600-605.
- Singh, RB, Niaz, MA, Rastogi, SS, Bajaj, S, Gaoli, Z & Shoumin, Z. 1998. Current Zinc Intake and Risk of Diabetes and Coronary Artery Disease and Factors Associated with Insulin Resistance in Rural and Urban Populations of North India. *Journal of the American College of Nutrition*, **17** (6), 564-570.
- Skalnaya, MG & Demidov, VA. 2007. Hair trace element contents in women with obesity and type 2 diabetes. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, **21**, 59-61.
- Sladek, R, Rocheleau, G, Rung, J, Dina, C, Shen, L, Serre, D, Boutin, P, Vincent, D, Belisle, A, Hadjadj, S, Balkau, B, Heude, B, Charpentier, G, Hudson, TJ, Montpetit, A, Pshzhetsky, AV, Prentki, M, Posner, BI, Balding, DJ, Meyre, D, Polychronakos, C & Froguel, P. 2007. A genome-wide association study identifies novel risk loci for type 2 diabetes. *Nature*, **445** (7130), 881-885.
- Slåstad, S, Hilt, B & Krokstad, S 2010. Yrke og arbeidsforhold i HUNT3 (rapport).
- Smedley, P & Kinniburgh, DG 2005. Arsenic in Groundwater and the Environment. In: Selinus, O. & Alloway, B. J. (red.) *Essentials of Medical Geology*. Amsterdam: Elsevier Academic Press.
- Smith, A, Chang, M-H & Medeiros, L. 2000. Generational differences in selenium status of women. *Biological Trace Element Research*, **75** (1-3), 157-165.
- Smith, DM, Pickering, RM & Lewith, GT. 2008. A systematic review of vanadium oral supplements for glycaemic control in type 2 diabetes mellitus. *Qjm-an International Journal of Medicine*, **101** (5), 351-358.
- Smith, RW. 1996. Kinetic aspects of aqueous aluminum chemistry: environmental implications. *Coordination Chemistry Reviews*, **149** (0), 81-93.
- Snedeker, SM & Hay, AG. 2012. Do Interactions Between Gut Ecology and Environmental Chemicals Contribute to Obesity and Diabetes? *Environmental Health Perspectives*, **120** (3), 332-339.
- Song, Y, Manson, JE, Buring, JE & Liu, S. 2004. Dietary Magnesium Intake in Relation to Plasma Insulin Levels and Risk of Type 2 Diabetes in Women. *Diabetes Care*, **27** (1), 59-65.
- Spalding, A, Kernan, J & Lockette, W. 2009. The Metabolic Syndrome: A Modern Plague Spread by Modern Technology. *The Journal of Clinical Hypertension*, **11** (12), 755-760.

- Spiegelman, BM. 1998. PPAR-gamma: adipogenic regulator and thiazolidinedione receptor. *Diabetes*, **47** (4), 507-514.
- Sreejayan, N, Dong, F, Kandadi, MR, Yang, X & Ren, J. 2008. Chromium Alleviates Glucose Intolerance, Insulin Resistance, and Hepatic ER Stress in Obese Mice. *Obesity*, **16** (6), 1331-1337.
- Srivastava, AK. 2000. Anti-diabetic and toxic effects of vanadium compounds. *Molecular and Cellular Biochemistry*, **206** (1-2), 177-182.
- Št'astná, M, Němcová, I & Zýka, J. 1999. ICP-MS for the Determination of Trace Elements in Clinical Samples. *Analytical Letters*, **32** (13), 2531-2543.
- Staessen, JA, Amery, A, Lauwerys, RR, Roels, HA, Ide, G & Vyncke, G. 1994. Renal function and historical environmental cadmium pollution from zinc smelters. *Lancet*, **343** (8912), 1523-1527.
- Steensland, H 1992. *Automasjon innen kliniske kjemi*, Oslo, TANO.
- Steinbrenner, H, Speckmann, B, Pinto, A & Sies, H. 2011. High selenium intake and increased diabetes risk: experimental evidence for interplay between selenium and carbohydrate metabolism. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*, **48** (1), 40-45.
- Stene, LC, Midthjell, K, Jenum, AK, Skeie, S, Birkeland, KI, Lund, E, Joner, G, Tell, GS & Schirmer, H. 2004. Hvor mange har diabetes mellitus i Norge? *Tidsskrift for Den norske legeforening*, **124** (11), 1511-4.
- Stranges, S, Marshall, JR, Natarajan, R, Donahue, RP, Trevisan, M, Combs, GF, Cappuccio, FP, Ceriello, A & Reid, ME. 2007. Effects of Long-Term Selenium Supplementation on the Incidence of Type 2 Diabetes A Randomized Trial. *Annals of Internal Medicine*, **147** (4), 217-223.
- Stranges, S, Sieri, S, Vinceti, M, Grioni, S, Guallar, E, Laclaustra, M, Muti, P, Berrino, F & Krogh, V. 2010. A prospective study of dietary selenium intake and risk of type 2 diabetes. *BMC Public Health*, **10** (1), 564.
- Strøm, H, Engeland, A, Eriksen, E, Sakshaug, S & Rønning, M. 2006. Hvor mange og hvem behandles medikamentelt for diabetes mellitus? *Tidsskrift for Den norske legeforening*, **126** (6), 768-70.
- Stumvoll, M, Goldstein, BJ & van Haefen, TW. 2005. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *Lancet*, **365** (9467), 1333-1346.
- Stupar, J, Vrtovec, M & Dolinsek, F. 2007. Longitudinal hair chromium profiles of elderly subjects with normal glucose tolerance and type 2 diabetes mellitus. *Metabolism-Clinical and Experimental*, **56** (1), 94-104.
- Styskal, J, Van Remmen, H, Richardson, A & Salmon, AB. 2012. Oxidative stress and diabetes: What can we learn about insulin resistance from antioxidant mutant mouse models? *Free Radical Biology and Medicine*, **52** (1), 46-58.
- Suliburska, J. 2011. A Comparison of Levels of Select Minerals in Scalp Hair Samples with Estimated Dietary Intakes of These Minerals in Women of Reproductive Age. *Biological Trace Element Research*, **144** (1), 77-85.
- Suliburska, J, Bogdański, P, Pupek-Musialik, D & Krejpcio, Z. 2011. Dietary Intake and Serum and Hair Concentrations of Minerals and their Relationship with Serum Lipids and Glucose Levels in Hypertensive and Obese Patients with Insulin Resistance. *Biological Trace Element Research*, **139** (2), 137-150.
- Supale, S, Li, N, Brun, T & Maechler, P. 2012. Mitochondrial dysfunction in pancreatic β -cells. *Trends in endocrinology and metabolism*, **23** (9), 477-487.
- Swaddiwudhipong, W, Limpatanachote, P, Mahasakpan, P, Krintratun, S, Punta, B & Funkhiew, T. 2012. Progress in cadmium-related health effects in persons with high environmental exposure in northwestern Thailand: A five-year follow-up. *Environmental Research*, **112**, 194-198.
- Swaddiwudhipong, W, Mahasakpan, P, Limpatanachote, P & Krintratun, S. 2010. Correlations of urinary cadmium with hypertension and diabetes in persons living in cadmium-contaminated villages in northwestern Thailand: A population study. *Environmental Research*, **110** (6), 612-616.
- Swaminathan, S, Fonseca, VA, Alam, MG & Shah, SV. 2007. The Role of Iron in Diabetes and Its Complications. *Diabetes Care*, **30** (7), 1926-1933.

- Szyf, M, McGowan, P & Meaney, MJ. 2008. The social environment and the epigenome. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, **49** (1), 46-60.
- Sørgjerd, EP, Skorpen, F, Kvaløy, K, Midthjell, K & Grill, V. 2012. Time dynamics of autoantibodies are coupled to phenotypes and add to the heterogeneity of autoimmune diabetes in adults: the HUNT study, Norway. *Diabetologia*, **55** (5), 1310-1318.
- Søvik, O, Irgens, HU, Molnes, J, Sagen, JV, Bjørkhaug, L, Ræder, H, Molven, A & Njølstad, PR. 2013. Monogenic diabetes mellitus in Norway (under trykking). *Norsk Epidemiologi*, **23** (1).
- Tabák, AG, Herder, C, Rathmann, W, Brunner, EJ & Kivimäki, M. 2012. Prediabetes: A high-risk state for diabetes development. *Lancet*, **379** (9833), 2279-2290.
- Tamariz, LJ, Young, JH, Pankow, JS, Yeh, H-C, Schmidt, MI, Astor, B & Brancati, FL. 2008. Blood Viscosity and Hematocrit as Risk Factors for Type 2 Diabetes Mellitus: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *American Journal of Epidemiology*, **168** (10), 1153-1160.
- Tanaka, A, Kaneto, H, Miyatsuka, T, Yamamoto, K, Yoshiuchi, K, Yamasaki, Y, Shimomura, I, Matsuoka, T-a & Matsuhisa, M. 2009. Role of Copper Ion in the Pathogenesis of Type 2 Diabetes. *Endocrine Journal*, **56** (5), 699-706.
- Tanda, R & Salsberry, PJ. 2012. Integrating Risks for Type 2 Diabetes Across Childhood: A Life Course Perspective. *Journal of Pediatric Nursing*, **27** (4), 310-318.
- Tapiero, H & Tew, KD. 2003. Trace elements in human physiology and pathology: zinc and metallothioneins. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **57** (9), 399-411.
- Tascilar, M, Ozgen, I, Abaci, A, Serdar, M & Aykut, O. 2011. Trace Elements in Obese Turkish Children. *Biological Trace Element Research*, **143** (1), 188-195.
- Taylor, A, Angerer, J, Claeys, F, Kristiansen, J, Mazarrasa, O, Menditto, A, Patriarca, M, Pineau, A, Schoeters, I, Sykes, C, Valkonen, S & Weykamp, C. 2002. Comparison of Procedures for Evaluating Laboratory Performance in External Quality Assessment Schemes for Lead in Blood and Aluminum in Serum Demonstrates the Need for Common Quality Specifications. *Clinical Chemistry*, **48** (11), 2000-2007.
- Taylor, C. 2005. Zinc, the Pancreas, and Diabetes: Insights from Rodent Studies and Future Directions. *Biometals*, **18** (4), 305-312.
- Taylor, HE. 2001. *Inductively coupled plasma-mass spectrometry : practices and techniques*, San Diego, California, Academic Press.
- Tellez-Plaza, M, Navas-Acien A, Menke, A, Crainiceanu, CM, Pastor-Barriuso, R & Guallar, E. 2012. Cadmium Exposure and All-Cause and Cardiovascular Mortality in the U.S. General Population. *Environmental Health Perspectives*, **120** (7), 1017-1022.
- Templeton, DM, Sunderman Jr, FW & Herber, RFM. 1994. Tentative reference values for nickel concentrations in human serum, plasma, blood, and urine: evaluation according to the TRACY protocol. *Science of the Total Environment*, **148** (2-3), 243-251.
- Thayer, KA, Heindel, JJ, Bucher, JR & Gallo, MA. 2012. Role of environmental chemicals in diabetes and obesity: A National Toxicology Program workshop review. *Environmental Health Perspectives*, **120** (6), 779-789.
- The DECODE Study Group. 2003. Age- and Sex-Specific Prevalences of Diabetes and Impaired Glucose Regulation in 13 European Cohorts. *Diabetes Care*, **26** (1), 61-69.
- The InterAct Consortium. 2011. Design and cohort description of the InterAct Project: an examination of the interaction of genetic and lifestyle factors on the incidence of type 2 diabetes in the EPIC Study. *Diabetologia*, **54** (9), 2272-2282.
- The InterAct Consortium. 2013. Association between dietary meat consumption and incident type 2 diabetes: the EPIC-InterAct study. *Diabetologia*, **56** (1), 47-59.
- Thomas, R. 2001a. A Beginner's Guide to ICP-MS-Part II: The Sample Introduction System. *Spectroscopy*, **16** (5), 56-60.
- Thomas, R. 2001b. A Beginner's Guide to ICP-MS. Part I. *Spectroscopy*, **16** (4), 38-42.
- Thomas, R. 2001c. A Beginner's Guide to ICP-MS. Part III: The Plasma Source. *Spectroscopy*, **16** (6), 26-30.
- Thomas, R. 2001d. A Beginner's Guide to ICP-MS. Part IV: The Interface Region. *Spectroscopy*, **16** (7), 26-28.
- Thomas, R. 2001e. A Beginner's Guide to ICP-MS. Part V: The Ion Focusing System. *Spectroscopy*, **16** (9), 38-44.

- Thomas, R. 2001f. A Beginner's Guide to ICP-MS. Part VII: Mass Separation Devices - Double Focusing Magnetic-Sector Technology. *Spectroscopy*, **16** (11), 22-27.
- Thompson, KH. 1999. Vanadium and diabetes. *Biofactors*, **10** (1), 43-51.
- Thompson, KH, Lichter, J, LeBel, C, Scaife, MC, McNeill, JH & Orvig, C. 2009. Vanadium treatment of type 2 diabetes: A view to the future. *Journal of Inorganic Biochemistry*, **103** (4), 554-558.
- Thompson, KH & Orvig, C. 2006. Vanadium in diabetes: 100 years from Phase 0 to Phase I. *Journal of Inorganic Biochemistry*, **100** (12), 1925-1935.
- Thoresen, TS 2008. *Statistikk for laboratoriet*, Tromsø, Eureka.
- Tietz, NW, Burtis, CA, Ashwood, ER & Bruns, DE 2008. *Tietz fundamentals of clinical chemistry*, St. Louis, Saunders Elsevier.
- Topic, A, Milenkovic, M, Uskokovic-Markovic, S & Vucicevic, D. 2010. Insulin Mimetic Effect of Tungsten Compounds on Isolated Rat Adipocytes. *Biological Trace Element Research*, **134** (3), 296-306.
- Tran, A, Diep, L, Cooper, J, Claudi, T, Straand, J, Birkeland, K, Ingskog, W & Jenum, A. 2010. Quality of care for patients with type 2 diabetes in general practice according to patients' ethnic background: a cross-sectional study from Oslo, Norway. *BMC Health Services Research*, **10** (1), 145.
- Travers, M & McCarthy, M. 2011. Type 2 diabetes and obesity: genomics and the clinic. *Human Genetics*, **130** (1), 41-58.
- Tremblay, MS, Bryan, SN, Perez, CE, Ardern, CI & Katzmarzyk, PT. 2006. Physical activity and immigrant status: evidence from the Canadian Community Health Survey. *Canadian Journal of Public Health*, **97**, 277 - 282.
- Tseng, C-H, Tai, T-Y, Chong, C-K, Tseng, C-P, Lai, M-S, Lin, BJ, Chiou, H-Y, Hsueh, Y-M, Hsu, K-H & Chen, C-J. 2000. Long-Term Arsenic Exposure and Incidence of Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus: A Cohort Study in Arseniasis-Hyperendemic Villages in Taiwan. *Environmental Health Perspectives*, **108** (9), 847-851.
- Tulloch-Reid, MK, Hanson, RL, Saremi, A, Looker, HC, Williams, DE, Krakoff, J & Knowler, WC. 2004. Hematocrit and the Incidence of Type 2 Diabetes in the Pima Indians. *Diabetes Care*, **27** (9), 2245-2246.
- Tuomi, T. 2005. Type 1 and Type 2 Diabetes. *Diabetes*, **54** (suppl 2), 40-45.
- Turyk, M, Anderson, H, Knobeloch, L, Imm, P & Persky, V. 2009. Organochlorine Exposure and Incidence of Diabetes in a Cohort of Great Lakes Sport Fish Consumers. *Environmental Health Perspectives*, **117** (7).
- Uchino, M, Tanaka, Y, Ando, Y, Yonehara, T, Hara, A, Mishima, I, Okajima, T & Ando, M. 1995. Neurologic Features of Chronic Minamata Disease (Organic mercury-poisoning) and Incidence of Complications with Aging. *Journal of Environmental Science and Health Part B-Pesticides Food Contaminants and Agricultural Wastes*, **30** (5), 699-715.
- Unger, R & Grundy, S. 1985. Hyperglycaemia as an inducer as well as a consequence of impaired islet cell function and insulin resistance: implications for the management of diabetes. *Diabetologia*, **28** (3), 119-121.
- Vahter, M. 1994. What are the chemical forms of arsenic in urine, and what can they tell us about exposure? *Clinical Chemistry*, **40** (5), 679-80.
- Valkonen, S & Aitio, A. 1997. Analysis of aluminium in serum and urine for the biomonitoring of occupational exposure. *Science of the Total Environment*, **199** (1-2), 103-110.
- van Dam, RM, Willett, WC, Manson, JE & Hu, FB. 2006. Coffee, Caffeine, and Risk of Type 2 Diabetes: A prospective cohort study in younger and middle-aged U.S. women. *Diabetes Care*, **29** (2), 398-403.
- Van Den Berghe, PVE & Klomp, LWJ. 2009. New developments in the regulation of intestinal copper absorption. *Nutrition Reviews*, **67** (11), 658-672.
- van der Voet, GB & de Wolff, FA. 1985. Distribution of Aluminium between Plasma and Erythrocytes. *Human & Experimental Toxicology*, **4** (6), 643-648.
- Vasiliu, O, Cameron, L, Gardiner, J, DeGuire, P & Karmaus, W. 2006. Polybrominated Biphenyls, Polychlorinated Biphenyls, Body Weight, and Incidence of Adult-Onset Diabetes Mellitus. *Epidemiology*, **17** (4), 352-359.

- Vasto, S, Mocchegiani, E, Malavolta, M, Cuppari, I, Listì, F, Nuzzo, D, Ditta, V, Candore, G & Caruso, C. 2007. Zinc and Inflammatory/Immune Response in Aging. *Annals of the New York Academy of Sciences*, **1100** (1), 111-122.
- Vasudevan, H & McNeill, J. 2007. Chronic Cobalt Treatment Decreases Hyperglycemia in Streptozotocin-Diabetic Rats. *Biometals*, **20** (2), 129-134.
- Venables, MC & Jeukendrup, AE. 2009. Physical inactivity and obesity: links with insulin resistance and type 2 diabetes mellitus. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, **25** (1), 18-23.
- Versieck, J & McCall, JT. 1985. Trace Elements in Human Body Fluids and Tissues. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, **22** (2), 97-184.
- Viktorínová, A, Tošerová, E, Križko, M & Ďuračková, Z. 2009. Altered metabolism of copper, zinc, and magnesium is associated with increased levels of glycated hemoglobin in patients with diabetes mellitus. *Metabolism*, **58** (10), 1477-1482.
- Vincent, JB. 2010. Chromium: celebrating 50 years as an essential element? *Dalton Transactions*, **39** (16), 3787-3794.
- Vogt, TM, Ziegler, RG, Patterson, BH & Graubard, BI. 2007. Racial Differences in Serum Selenium Concentration: Analysis of US Population Data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *American Journal of Epidemiology*, **166** (3), 280-288.
- Vrtovec, M, Vrtovec, B, Briski, A, Kocijancic, A, Anderson, RA & Radovancevic, B. 2005. Chromium supplementation shortens QTc interval duration in patients with type 2 diabetes mellitus. *American Heart Journal*, **149** (4), 632-636.
- Waalkes, MP. 2000. Cadmium carcinogenesis in review. *Journal of Inorganic Biochemistry*, **79** (1-4), 241-244.
- Walter, RM, Uriu-Hare, JY, Olin, KL, Oster, MH, Anawalt, BD, Critchfield, JW & Keen, CL. 1991. Copper, Zinc, Manganese, and Magnesium Status and Complications of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, **14** (11), 1050-1056.
- Wang, J. 2006. *Analytical electrochemistry*, Hoboken, New Jersey, Wiley.
- Wang, J, Yuen, VG & McNeill, JH. 2001. Effect of vanadium on insulin and leptin in Zucker diabetic fatty rats. *Molecular and Cellular Biochemistry*, **218** (1-2), 93-96.
- Wang, S-L, Chang, F-H, Liou, S-H, Wang, H-J, Li, W-F & Hsieh, DPH. 2007a. Inorganic arsenic exposure and its relation to metabolic syndrome in an industrial area of Taiwan. *Environment International*, **33** (6), 805-811.
- Wang, YS, Tan, MG, Huang, ZH, Sheng, LQ, Ge, YX, Zhang, HD, Jiang, ML & Zhang, GL. 2002. Elemental contents in serum of pregnant women with gestational diabetes mellitus. *Biological Trace Element Research*, **88** (2), 113-118.
- Wang, ZQ & Cefalu, WT. 2010. Current Concepts About Chromium Supplementation in Type 2 Diabetes and Insulin Resistance. *Current Diabetes Reports*, **10** (2), 145-151.
- Wang, ZQ, Qin, J, Martin, J, Zhang, XH, Sereda, O, Anderson, RA, Pinsonat, P & Cefalu, WT. 2007b. Phenotype of subjects with type 2 diabetes mellitus may determine clinical response to chromium supplementation. *Metabolism*, **56** (12), 1652-1655.
- Wannamethee, SG, Perry, IJ & Shaper, AG. 1996. Hematocrit and Risk of NIDDM. *Diabetes*, **45** (5), 576-579.
- Wasserfall, CH & Atkinson, MA. 2006. Autoantibody markers for the diagnosis and prediction of type 1 diabetes. *Autoimmunity Reviews*, **5** (6), 424-428.
- Webber, CE, Chettle, DR, Bowins, RJ, Beaumont, LF, Gordon, CL, Song, X, Blake, JM & McNuth, RH. 1995. Hormone Replacement Therapy May Reduce the Return of Endogenous Lead from Bone to the Circulation. *Environmental Health Perspectives*, **103** (12), 1150-1153.
- Wei, W, Liu, QJ, Tan, Y, Liu, LC, Li, XK & Cai, L. 2009. Oxidative Stress, Diabetes and Diabetic Complications. *Hemoglobin*, **33** (5), 370-377.
- Weir, GC & Bonner-Weir, S. 2004. Five Stages of Evolving Beta-Cell Dysfunction During Progression to Diabetes. *Diabetes*, **53** (suppl 3), 16-21.
- Wenzel, BJ, Stults, HB & Mayer, J. 1962. Hypoferraemia in obese adolescents. *Lancet*, **2**, 327-328.
- Westlund, K. 1966. Incidence of diabetes mellitus in Oslo, Norway 1925 to 1954. *British Journal of Preventive & Social Medicine*, **20** (3), 105-116.
- Weyermann, M & Brenner, H. 1998. Factors Affecting Bone Demineralization and Blood Lead Levels of Postmenopausal Women—A Population-Based Study from Germany. *Environmental Research*, **76** (1), 19-25.

- Whincup, PH, Kaye, SJ, Owen, CG, Huxley, R, Cook, DG, Anazawa, S, Barrett-Connor, E, Bhargava, SK, Birgisdottir, BSE, Carlsson, S, de Rooij, SR, Dyck, RF, Eriksson, JG, Falkner, B, Fall, C, Forsen, T, Grill, V, Gudnason, V, Hulman, S, Hypponen, E, Jeffreys, M, Lawlor, DA, Leon, DA, Minami, J, Mishra, G, Osmond, C, Power, C, Rich-Edwards, JW, Roseboom, TJ, Sachdev, HS, Syddall, H, Thorsdottir, I, Vanhala, M, Wadsworth, M & Yarbrough, DE. 2008. Birth Weight and Risk of Type 2 Diabetes A Systematic Review. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, **300** (24), 2886-2897.
- White, MA & Sabbioni, E. 1998. Trace element reference values in tissues from inhabitants of the European Union. X. A study of 13 elements in blood and urine of a United Kingdom population. *Science of the Total Environment*, **216** (3), 253-270.
- Whiting, DR, Guariguata, L, Weil, C & Shaw, J. 2011. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. *Diabetes Research and Clinical Practice*, **94** (3), 311-321.
- WHO 2006. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia: Report of a WHO/IDF consultation.
- WHO 2011. Use of glycated haemoglobin (HbA1c) in the diagnosis of diabetes mellitus: Abbreviated report of a WHO consultation.
- Wiechula, D, Loska, K, Ungier, D & Fischer, A. 2012. Chromium, Zinc and Magnesium Concentrations in the Pubic Hair of Obese and Overweight Women. *Biological Trace Element Research*, **148** (1), 18-24.
- Wiernsperger, N & Rapin, J. 2010. Trace elements in glucometabolic disorders: an update. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, **2** (70).
- Wijesekara, N, Chimienti, F & Wheeler, MB. 2009. Zinc, a regulator of islet function and glucose homeostasis. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, **11**, 202-214.
- Wijesekara, N, Dai, FF, Hardy, AB, Giglou, PR, Bhattacharjee, A, Koshkin, V, Chimienti, F, Gaisano, HY, Rutter, GA & Wheeler, MB. 2010. Beta cell-specific Znt8 deletion in mice causes marked defects in insulin processing, crystallisation and secretion. *Diabetologia*, **53** (8), 1656-1668.
- Wilhelm, M, Ewers, U & Schulz, C. 2004. Revised and new reference values for some trace elements in blood and urine for human biomonitoring in environmental medicine. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, **207** (1), 69-73.
- Wilhelm, M, Jäger, DE & Ohnesorge, FK. 1990. Aluminium Toxicokinetics. *Pharmacology & Toxicology*, **66** (1), 4-9.
- Wilhelm, M, Zhang, XJ, Hafner, D & Ohnesorge, FK. 1992. Single-dose toxicokinetics of aluminum in the rat. *Archives of Toxicology*, **66** (10), 700-705.
- Willi, C, Bodenmann, P, Ghali, WA, Faris, PD & Cornuz, J. 2007. Active smoking and the risk of type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, **298** (22), 2654-2664.
- Williams, E, Stamatakis, E, Chandola, T & Hamer, M. 2011. Assessment of physical activity levels in South Asians in the UK: findings from the Health Survey for England. *J Epidemiol Community Health*, **65**, 517 - 521.
- Williams, NR, Rajputwilliams, J, West, JA, Nigdikar, SV, Foote, JW & Howard, AN. 1995. Plasma, granulocyte and mononuclear cell copper and zinc in patients with diabetes mellitus. *Analyst*, **120** (3), 887-890.
- Winneke, G. 2011. Developmental aspects of environmental neurotoxicology: Lessons from lead and polychlorinated biphenyls. *Journal of the Neurological Sciences*, **308** (1-2), 9-15.
- Witte, DL, Crosby, WH, Edwards, CQ, Fairbanks, VF & Mitros, FA. 1996. Hereditary hemochromatosis. *Clinica Chimica Acta*, **245** (2), 139-200.
- Woerle, HJ & Gerich, JE 2004. Normal Glucose Physiology. In: Martini, L. (ed.) *Encyclopedia of Endocrine Diseases*. New York: Elsevier.
- Wolden-Kirk, H, Overbergh, L, Christesen, HT, Brusgaard, K & Mathieu, C. 2011. Vitamin D and diabetes: Its importance for beta cell and immune function. *Molecular and Cellular Endocrinology*, **347** (1-2), 106-120.
- Xu, XH, Liu, CQ, Xu, ZB, Tzan, K, Zhong, MH, Wang, AX, Lippmann, M, Chen, LC, Rajagopalan, S & Sun, QH. 2011. Long-term Exposure to Ambient Fine Particulate Pollution Induces Insulin Resistance and Mitochondrial Alteration in Adipose Tissue. *Toxicological Sciences*, **124** (1), 88-98.

- Yach, D, Stuckler, D & Brownell, KD. 2006. Epidemiologic and economic consequences of the global epidemics of obesity and diabetes. *Nature Medicine*, **12** (1), 62-66.
- Yaghmaei, P, Parivar, K, Nikseresht, F, Amini, S, Masoudi, A & Amini, E. 2008. Pancreatic protective effects of sodium tungstate in streptozotocin-induced diabetic rats. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, **2** (4), 259-265.
- Yamamoto, A, Wada, O & Ono, T. 1987. Isolation of a biologically active low-molecular-mass chromium compound from rabbit liver. *European Journal of Biochemistry*, **165** (3), 627-631.
- Yamamoto, A, Wada, O, Ono, T & Ono, H. 1986. Cadmium stimulates glucose metabolism in rat adipocytes. *Journal of Inorganic Biochemistry*, **27** (3), 221-226.
- Yancey, AK, Ory, MG & Davis, SM. 2006. Dissemination of physical activity promotion interventions in underserved populations. *American Journal of Preventive Medicine*, **31**, 82 - 91.
- Yanoff, LB, Menzie, CM, Denkinger, B, Sebring, NG, McHugh, T, Remaley, AT & Yanovski, JA. 2007. Inflammation and iron deficiency in the hypoferrremia of obesity. *International Journal of Obesity*, **31** (9), 1412-1419.
- Yarat, A, Nokay, S, Ipbüker, A & Emekli, N. 1992. Serum nickel levels of diabetic patients and healthy controls by AAS with a graphite furnace. *Biological Trace Element Research*, **35** (3), 273-280.
- Ybarra, J, Behrooz, A, Gabriel, A, Koseoglu, MH & Ismail-Beigi, F. 1997. Glycemia-lowering effect of cobalt chloride in the diabetic rat: increased GLUT1 mRNA expression. *Molecular and Cellular Endocrinology*, **133** (2), 151-160.
- Yokel, RA & McNamara, PJ. 2001. Aluminium toxicokinetics: An updated MiniReview. *Pharmacology & Toxicology*, **88** (4), 159-167.
- Zafon, C, Lecube, A & Simó, R. 2010. Iron in obesity. An ancient micronutrient for a modern disease. *Obesity Reviews*, **11** (4), 322-328.
- Zalewski, PD, Millard, SH, Forbes, IJ, Kapaniris, O, Slavotinek, A, Betts, WH, Ward, AD, Lincoln, SF & Mahadevan, I. 1994. Video image analysis of labile zinc in viable pancreatic islet cells using a specific fluorescent probe for zinc. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry*, **42** (7), 877-884.
- Zargar, AH, Shah, NA, Masoodi, SR, Laway, BA, Dar, FA, Khan, AR, Sofi, FA & Wani, AI. 1998. Copper, zinc, and magnesium levels in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Postgraduate Medical Journal*, **74** (877), 665-668.
- Zatta, P, Drago, D, Bolognin, S & Sensi, SL. 2009. Alzheimer's disease, metal ions and metal homeostatic therapy. *Trends in Pharmacological Sciences*, **30** (7), 346-355.
- Zatta, P, Lucchini, R, van Rensburg, SJ & Taylor, A. 2003. The role of metals in neurodegenerative processes: aluminum, manganese, and zinc. *Brain Research Bulletin*, **62** (1), 15-28.
- Zeager, M, Woolf, AD & Goldman, RH. 2012. Wide Variation in Reference Values for Aluminum Levels in Children. *Pediatrics*, **129** (1), 142-147.
- Zecca, L, Youdim, MBH, Riederer, P, Connor, JR & Crichton, RR. 2004. Iron, brain ageing and neurodegenerative disorders. *Nature Reviews Neuroscience*, **5** (11), 863-873.
- Zeggini, E, Scott, LJ, Saxena, R, Voight, BF, Marchini, JL, Hu, T, de Bakker, PIW, Abecasis, GR, Almgren, P, Andersen, G, Ardlie, K, Bostrom, KB, Bergman, RN, Bonnycastle, LL, Borch-Johnsen, K, Burtt, NP, Chen, H, Chines, PS, Daly, MJ, Deodhar, P, Ding, C-J, Doney, ASF, Duren, WL, Elliott, KS, Erdos, MR, Frayling, TM, Freathy, RM, Gianniny, L, Grallert, H, Grarup, N, Groves, CJ, Guiducci, C, Hansen, T, Herder, C, Hitman, GA, Hughes, TE, Isomaa, B, Jackson, AU, Jorgensen, T, Kong, A, Kubalanza, K, Kuruvilla, FG, Kuusisto, J, Langenberg, C, Lango, H, Lauritzen, T, Li, Y, Lindgren, CM, Lyssenko, V, Marvelle, AF, Meisinger, C, Midthjell, K, Mohlke, KL, Morken, MA, Morris, AD, Narisu, N, Nilsson, P, Owen, KR, Palmer, CNA, Payne, F, Perry, JRB, Pettersen, E, Platou, C, Prokopenko, I, Qi, L, Qin, L, Rayner, NW, Rees, M, Roix, JJ, Sandback, A, Shields, B, Sjogren, M, Steinthorsdottir, V, Stringham, HM, Swift, AJ, Thorleifsson, G, Thorsteinsdottir, U, Timpson, NJ, Tuomi, T, Tuomilehto, J, Walker, M, Watanabe, RM, Weedon, MN, Willer, CJ, Illig, T, Hveem, K, Hu, FB, Laakso, M, Stefansson, K, Pedersen, O, Wareham, NJ, Barroso, I, Hattersley, AT, Collins, FS, Groop, L, McCarthy, MI, Boehnke, M & Altshuler, D. 2008. Meta-analysis of genome-wide association data and large-scale replication identifies additional susceptibility loci for type 2 diabetes. *Nature Genetics*, **40** (5), 638-645.

- Zhang, L, Curhan, GC, Hu, FB, Rimm, EB & Forman, JP. 2011. Association Between Passive and Active Smoking and Incident Type 2 Diabetes in Women. *Diabetes Care*, **34** (4), 892-897.
- Zhou, H, Zhang, T, Harmon, JS, Bryan, J & Robertson, RP. 2007. Zinc, Not Insulin, Regulates the Rat α -Cell Response to Hypoglycemia In Vivo. *Diabetes*, **56** (4), 1107-1112.
- Zhou, X, Qiao, Q, Zethelius, B, Pyörälä, K, Söderberg, S, Pajak, A, Stehouwer, C, Heine, R, Jousilahti, P, Ruotolo, G, Nilsson, P, Calori, G & Tuomilehto, J. 2010. Diabetes, prediabetes and cancer mortality. *Diabetologia*, **53** (9), 1867-1876.
- Zimmermann, MB, Jooste, PL & Pandav, CS. 2008. Iodine-deficiency disorders. *Lancet*, **372** (9645), 1251-1262.
- Zimmet, P, Alberti, KGMM & Shaw, J. 2001. Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature*, **414** (6865), 782-787.
- Zorzano, A, Palacín, M, Marti, L & García-Vicente, S. 2009. Arylalkylamine vanadium salts as new anti-diabetic compounds. *Journal of Inorganic Biochemistry*, **103** (4), 559-566.
- Zraika, S, Hull, R, Verchere, C, Clark, A, Potter, K, Fraser, P, Raleigh, D & Kahn, S. 2010. Toxic oligomers and islet beta cell death: guilty by association or convicted by circumstantial evidence? *Diabetologia*, **53** (6), 1046-1056.
- Åkesson, A, Lundh, T, Vahter, M, Bjellerup, P, Lidfeldt, J, Nerbrand, C, Samsioe, G, Strömberg, U & Skerfving, S. 2005. Tubular and Glomerular Kidney Effects in Swedish Women with Low Environmental Cadmium Exposure. *Environmental Health Perspectives*, **113** (11), 1627-1631.
- Åsberg, A, Hveem, K, Thorstensen, K, Ellekjer, E, Kannelønning, K, Fjøsne, U, Halvorsen, TB, Smethurst, HB, Sagen, E & Bjerve, KS. 2001. Screening for hemochromatosis: high prevalence and low morbidity in an unselected population of 65,238 persons. *Scandinavian journal of gastroenterology*, **36** (10), 1108-1115.

Stikkordsregister

A

alder;13
 alkohol;14
 ALS. *Se* amyotrofisk lateralsklerose
 aluminium;20
 Alzheimers sykdom;19
 amyotrofisk lateralsklerose;19
 analyse;35
 antikoagulant;39
 arsen;20
 atomabsorpsjon;36

B

bensin;18
 biologisk variasjon;40
 bisfenol A;15
 blankprøve;40
 bly;21

D

deteksjonsgrense;41
 diabetes mellitus;5
 type 1 diabetes;5
 diabetisk fotsår;7
 distal symmetrisk polyneuropati;7
 dose-responskurve;17
 DSP. *Se* distal symmetrisk polyneuropati
 D-vitamin;14

E

EDTA. *Se* antikoagulant
 EGP. *Se* endogen glukoseproduksjon
 endogen glukoseproduksjon;7
 endokrinforstyrrende stoffer;15
 essensielle sporelementer;18

F

fedme;8; 12
 fødselsvekt;13

G

genetikk;10

genome-wide association studier;10
 glukagon;7
 glukagon liknende peptid 1;7; *Se* glukagon
 liknende peptid 1
 glukoseregulering;6
 glykosylert hemoglobin;5
 GWAS. *Se* genome-wide association
 studier

H

HbA_{1c}. *Se* glykosylert hemoglobin
 hemolyse;40
 heparin. *Se* antikoagulant
 hyperglykemi;6
 hypoglykemi;6

I

ICP-MS. *Se* induktivt koplet plasma
 massespektrometri
 inaktivitet;8; 12
 induktivt koplet plasma
 massespektrometri;36
 dobbeltfokuserende ICP-MS;37
 insulin;6
 interaksjoner;14

J

jern;22
 jodmangel;19

K

kalibrering;41
 Kashin-Beck;19
 Keshan;19
 kobber;24
 kontaminering;40
 kreft;7
 kretinisme;19
 krom;25
 kvalitetskontroller;42
 kvalitetssikring;39; 129
 kvikksølv;26

L

LADA. *Se* latent autoimmune diabetes in adults
latent autoimmune diabetes in adults;5
litium;26
luftforurensninger;16

M

magnesium;26
major grunnstoff;18
mangan;28
matriseeffekter;42
maturity-onset diabetes of the young;5
miljøforurensninger;15
Minamata;18
minor grunnstoff;18
MODY. *Se* maturity-onset diabetes of the young
molybden;28

N

nefropati;7
nitrogen dioksid;16
nøytronaktivering;35

O

oppslutning;41
overvekt;12

P

Paracelsus;17
Parkinsons sykdom;19
pasientkontroll;43
persistente organiske
forurensningsstoffer;15
PM2,5. *Se* svevestøv

POP. *Se* persistente organiske
forurensningsstoffer
preanalyse;39
pre-diabetes;11
psykososiale faktorer;14

R

reaktive oksygenspecier;8
repeterbarhet;42
reproduserbarhet;42
retinopati;7
risikofaktor;10
ROS. *Se* reaktive oksygenspecier
røyking;14

S

sannsynlighetsmaksimeringsestimator;54
selenmangel;19
Shewhart diagram;43
sink;31
sinkmangel;19
SME. *Se*
sannsynlighetsmaksimeringsestimator
spektrofotometri;35
sporelementer;17
svangerskapsdiabetes;5
svevestøv;16
symptomer;7

T

tarmflora;14
tobakk. *Se* røyking
type 2 diabetes;7

V

vanadium;33
voltammetri;35

Oversikt over vedlegg

- Vedlegg 1: Beregning av FINDRISC.
- Vedlegg 2-20: Oversikt over resultater fra kontrollprøver (Seronorm, pasientkontroll og gjennomsnittlig pasientverdi) for de 19 valgte sporelementene.

Vedlegg 1: Beregning av FINDRISC (FIND-RIKS)

FIND-RISK-SKÅRE

1. Alder

- 0 p. <45 år
2 p. 45-54 år
3 p. 55-64 år
4 p. >64 år

2. BMI, kroppsmasseindeks:

- 0 p. <25 kg/m²
1 p. 25-30 kg/m²
3 p. >30 kg/m²

3. Midjemål (rett under ribbeina, vanligvis ved navlen)

- | | MENN | KVINNER |
|------|-----------|----------|
| 0 p. | <94 cm | <80 cm |
| 3 p. | 94-102 cm | 80-88 cm |
| 4 p. | >102 cm | >88 cm |

4. Trener eller mosjonerer du hver dag en halvtime eller mer i fritida og/eller på jobb (inkl. hardt fysisk arbeid)?

- 0 p. Ja
2 p. Nei

5. Hvor ofte spiser du grønnsaker, frukt eller bær?

- 0 p. Hver dag
1 p. Ikke hver dag

6. Har du noen gang brukt blodtrykkssenkende medisiner?

- 0 p. Nei
2 p. Ja

7. Har du noen gang fått påvist høyt blodsukker (f.eks. ved helsekontroller, ved svangerskap)?

- 0 p. Nei
5 p. Ja

8. Har noen i din familie fått diabetes?

- 0 p. Nei
3 p. Ja: besteforeldre, tante/onkel eller søskenbarn (men ikke foreldre, søsken eller egne barn)
5 p. Ja: biologiske foreldre, søsken eller barn

Total poengsum: _____

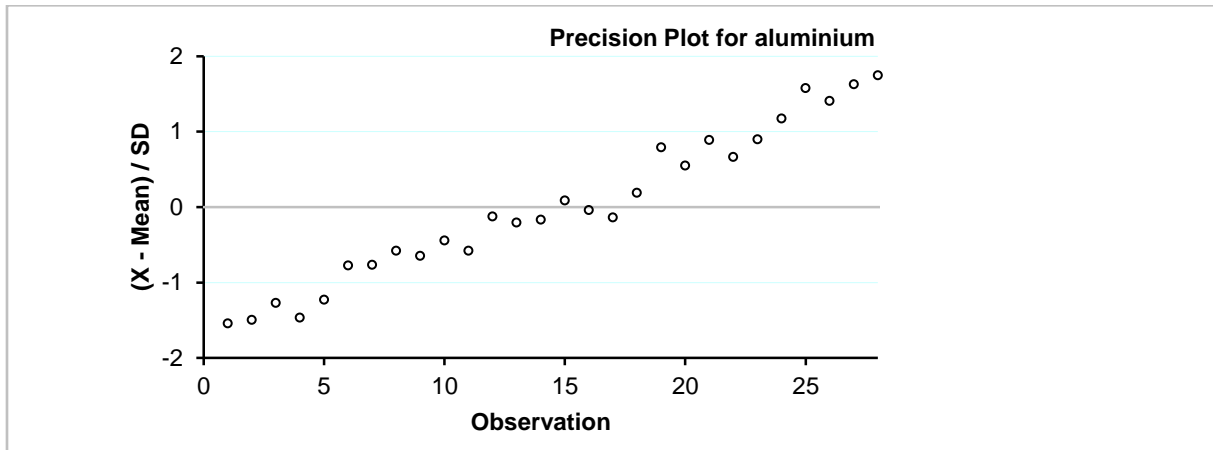
Risiko for å utvikle type 2 diabetes i løpet av de neste ti årene er:

- | Poengsum | Statistisk risiko |
|----------|--|
| <7 | <input type="checkbox"/> Lav: 1 av 100 får sykdommen |
| 7-11 | <input type="checkbox"/> Noe forhøyet: 1 av 25 får sykdommen |
| 12-14 | <input type="checkbox"/> Middels: 1 av 6 får sykdommen |
| 15-20 | <input type="checkbox"/> Stor: 1 av 3 får sykdommen |
| >20 | <input type="checkbox"/> Svært stor: 1 av 2 får sykdommen |

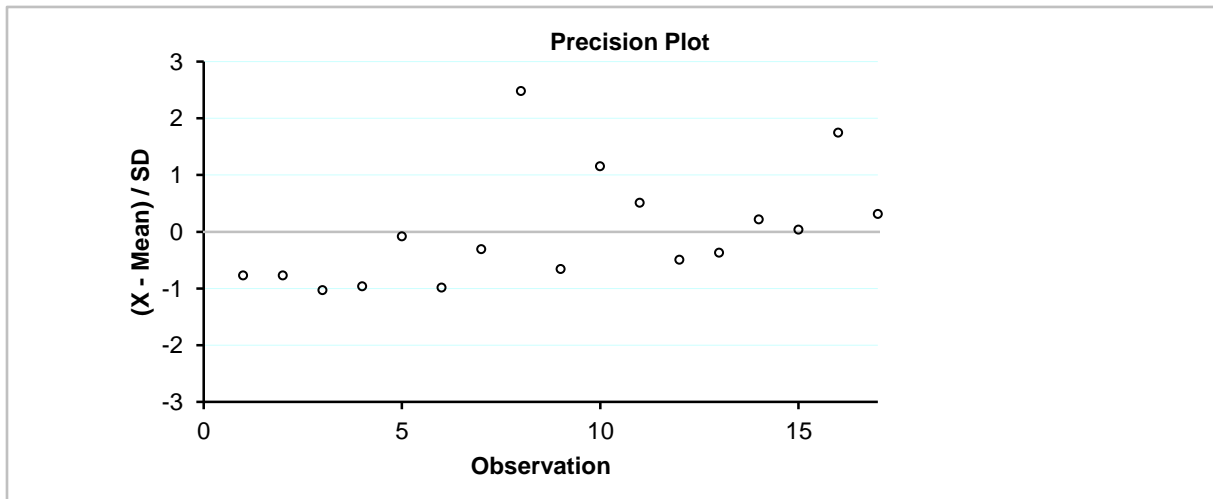
BMI/KMI: vekt i kg/høyde i meter x høyde i meter

Vedlegg 2: Aluminium

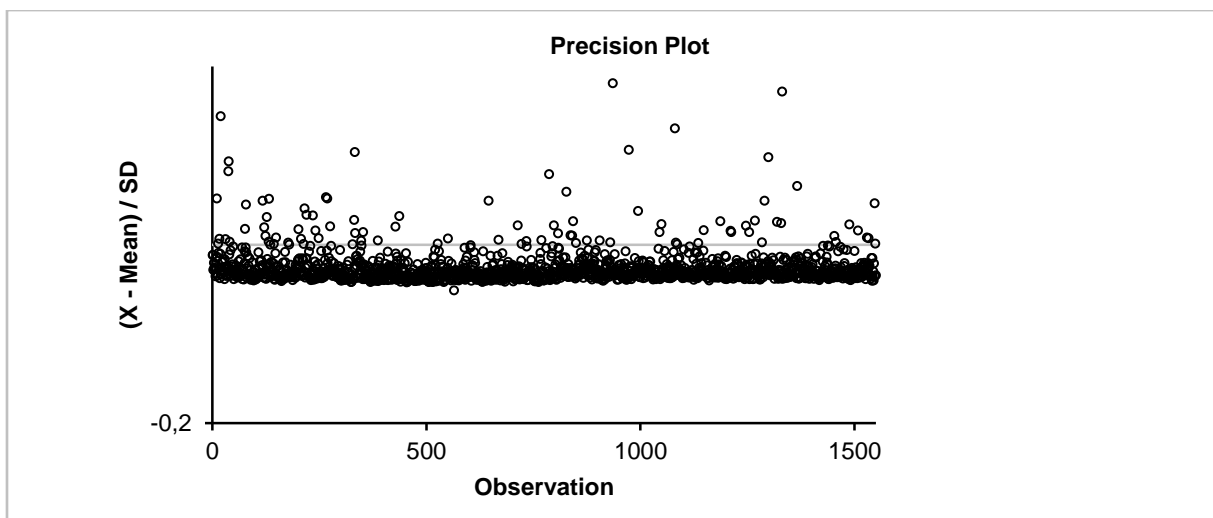
Seronorm 1



Pasientkontroll

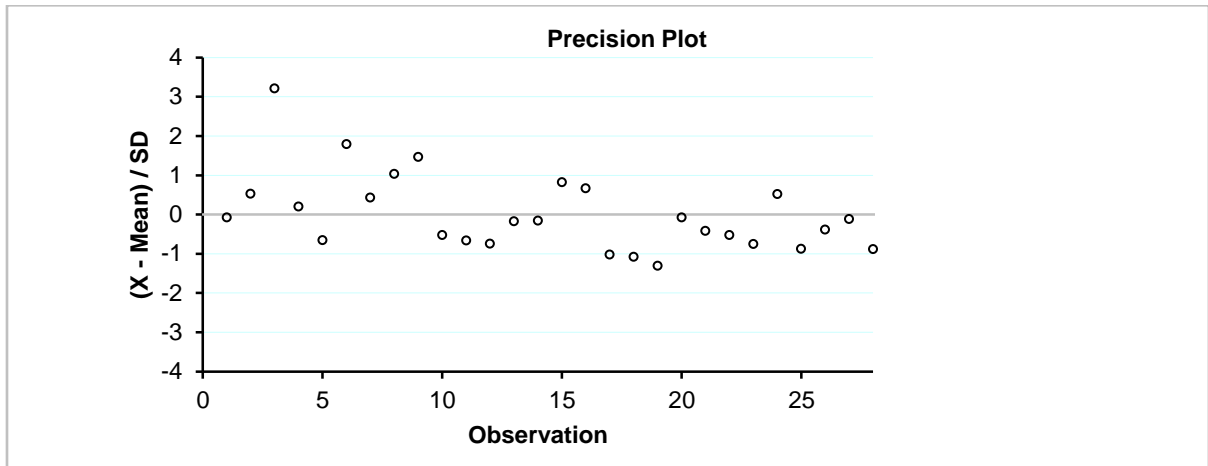


»Gjennomsnittlig pasientverdi«

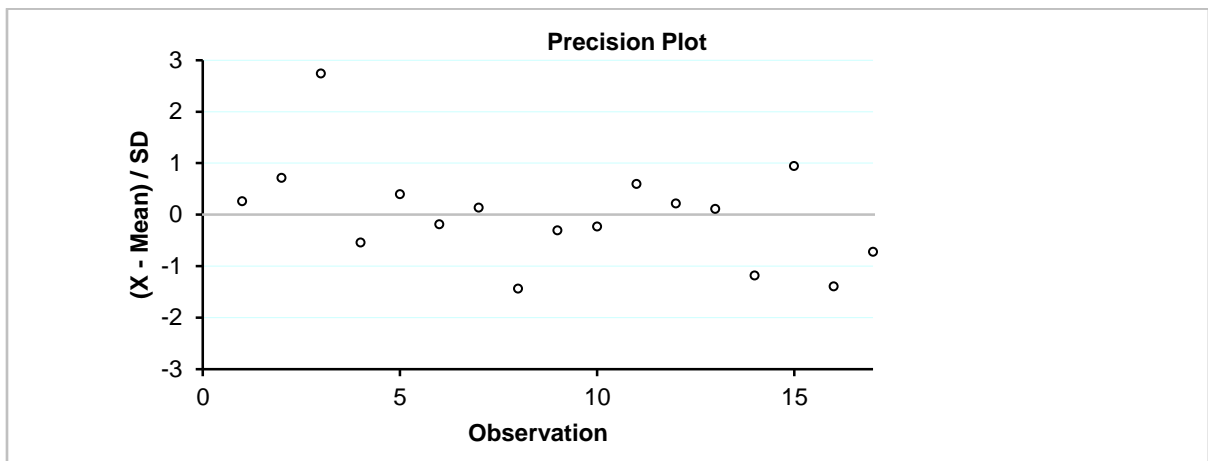


Vedlegg 3: Arsen

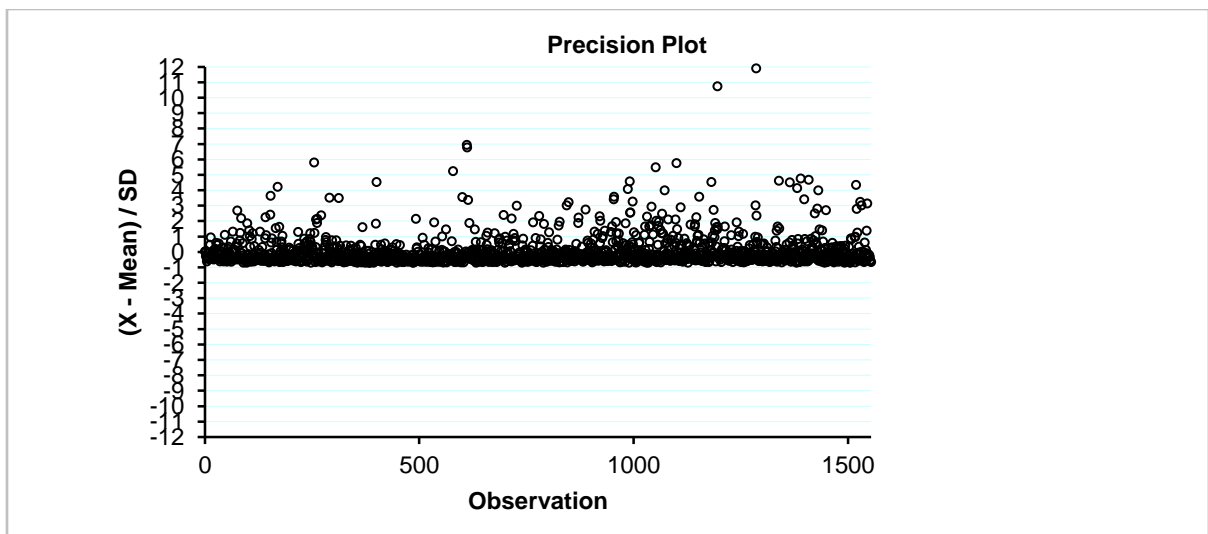
Seronorm 1



Pasientkontroll

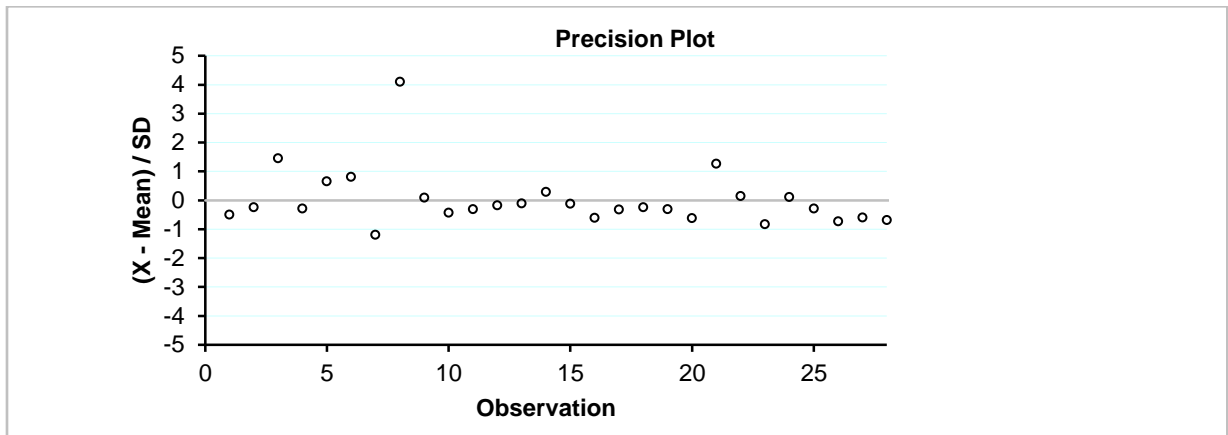


«Gjennomsnittlig pasientverdi»

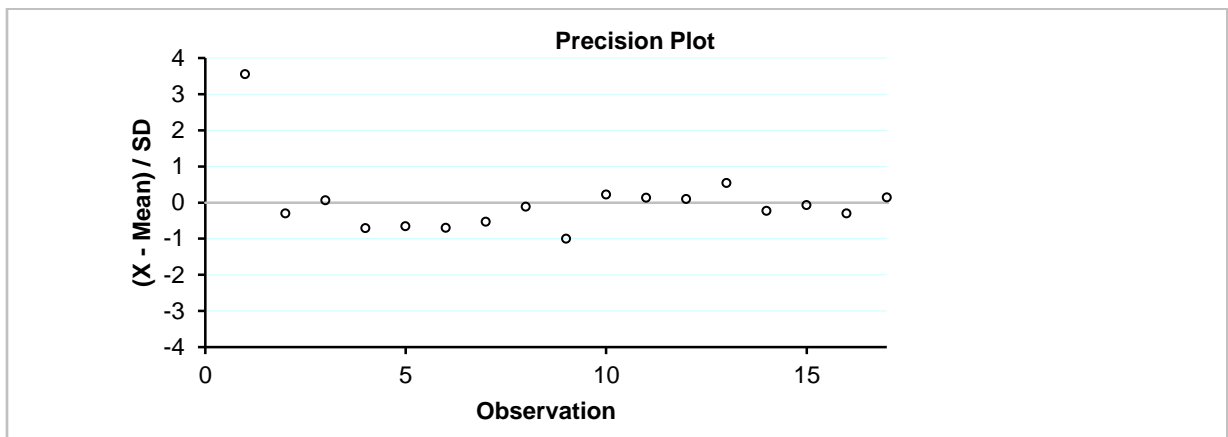


Vedlegg 4: Bly

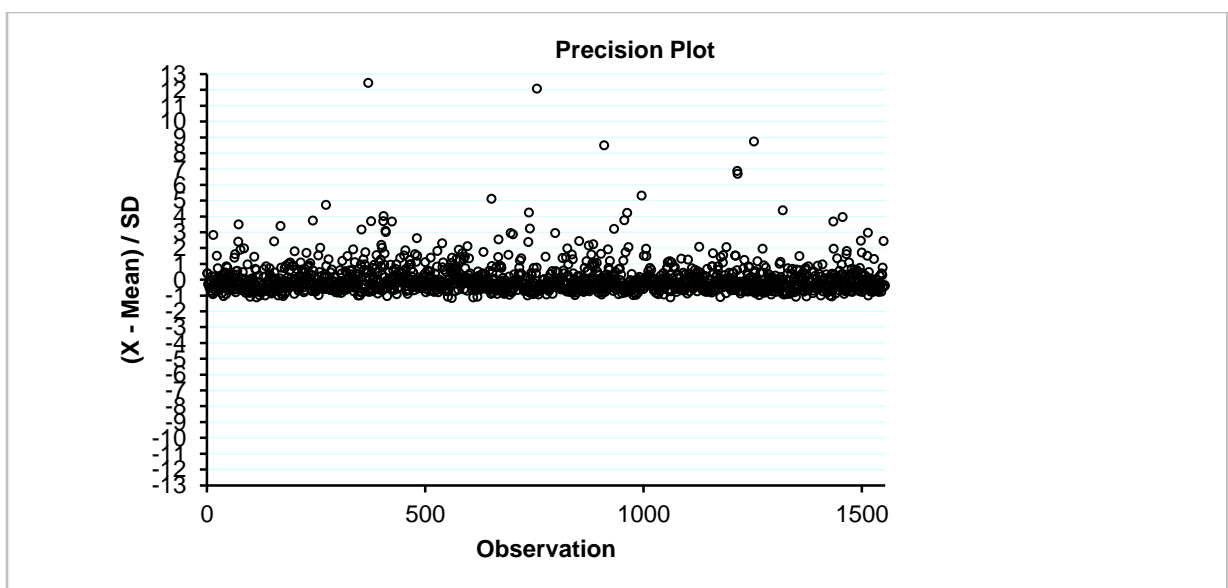
Seronorm 1



Pasientkontroll

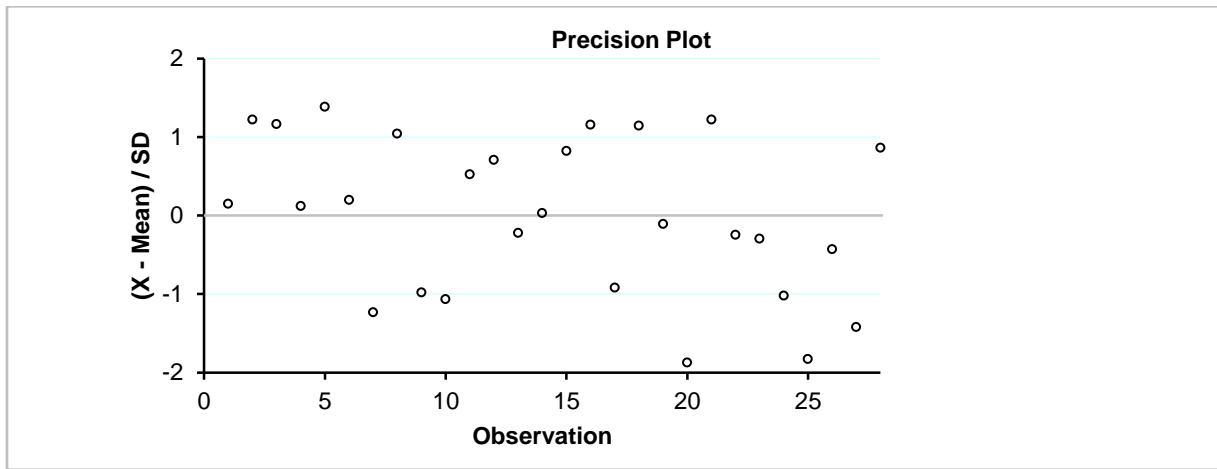


«Gjennomsnittlig pasientverdi»

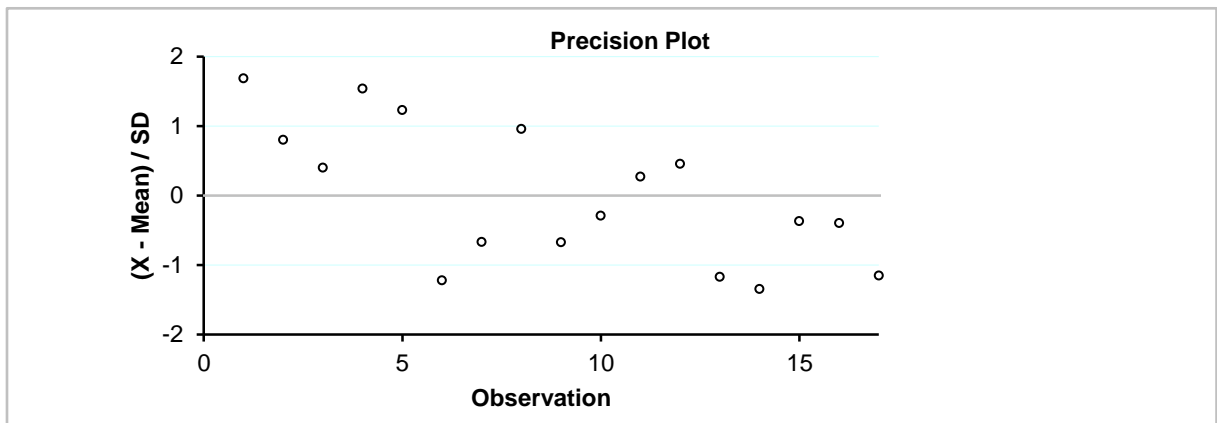


Vedlegg 5: Jern

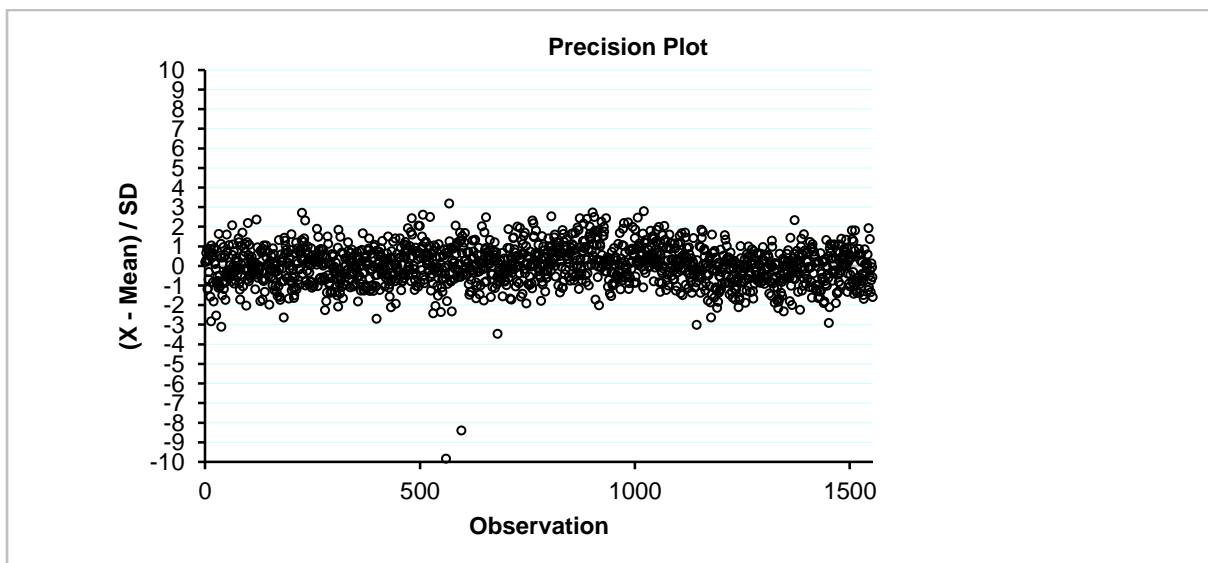
Seronorm 1



Pasientkontroll

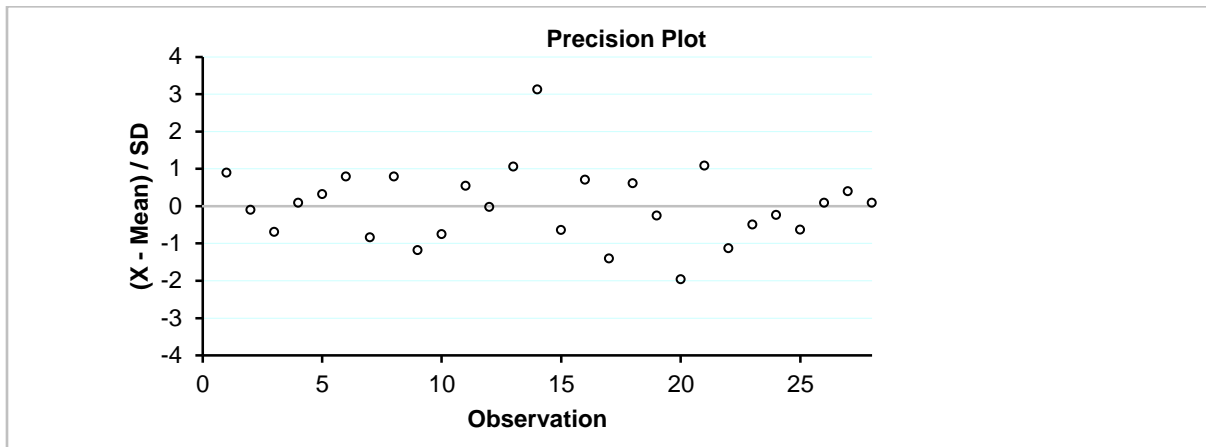


«Gjennomsnittlig pasientverdi»

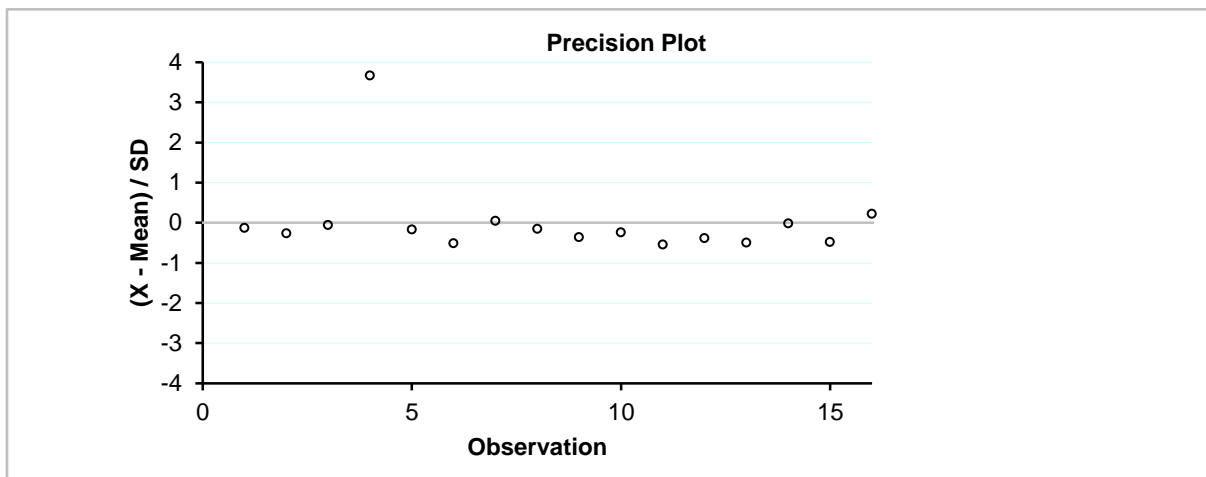


Vedlegg 6: Kadmium

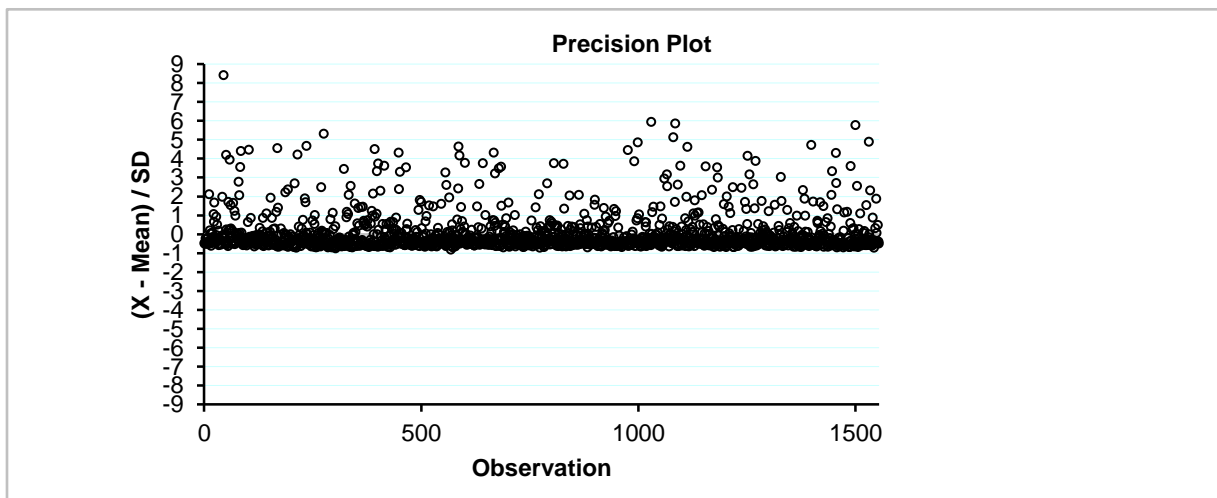
Seronorm



Pasientkontroll

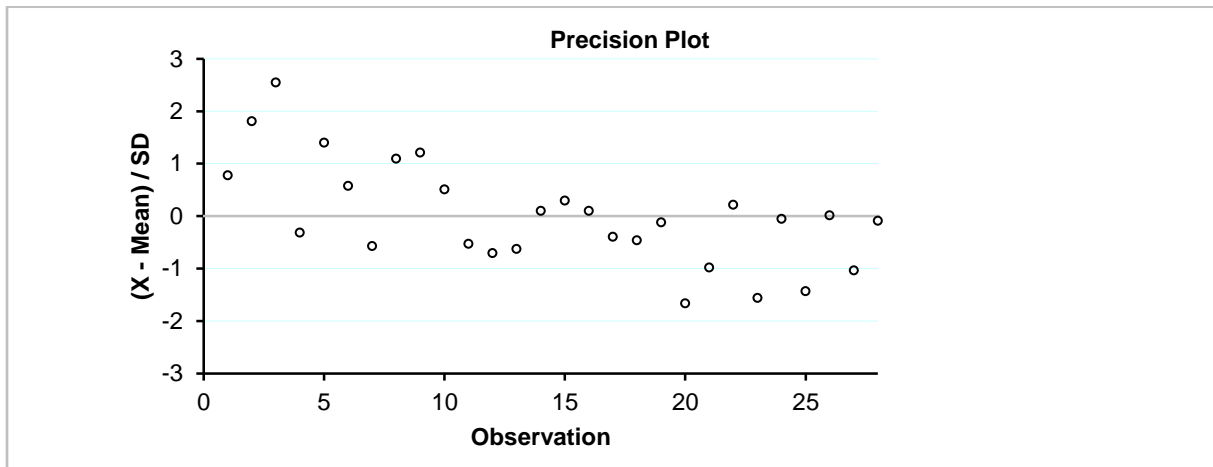


«Gjennomsnittlig pasientverdi»

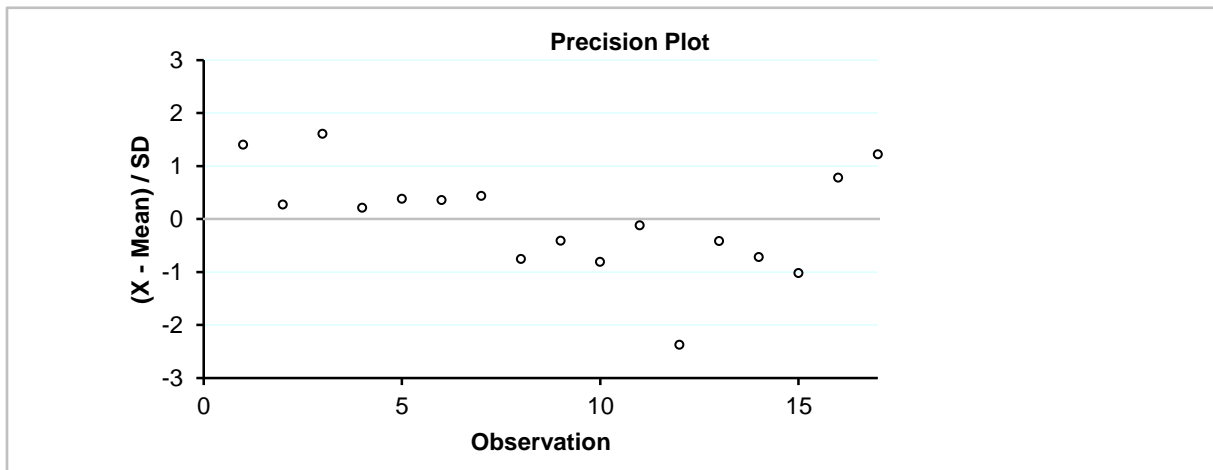


Vedlegg 7: Kobber

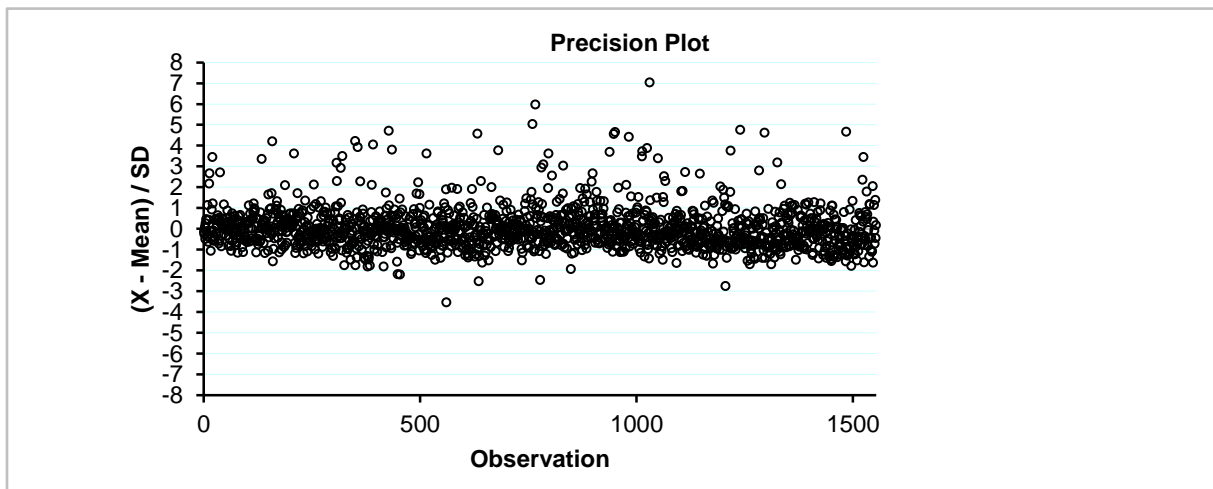
Seronorm 1



Pasientkontroll

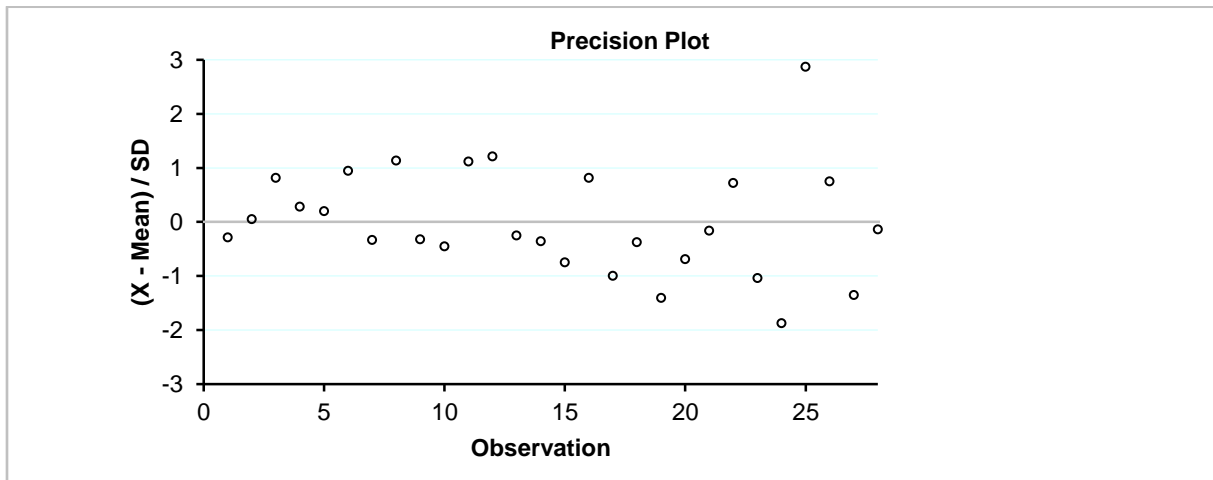


«Gjennomsnittlig pasientverdi»

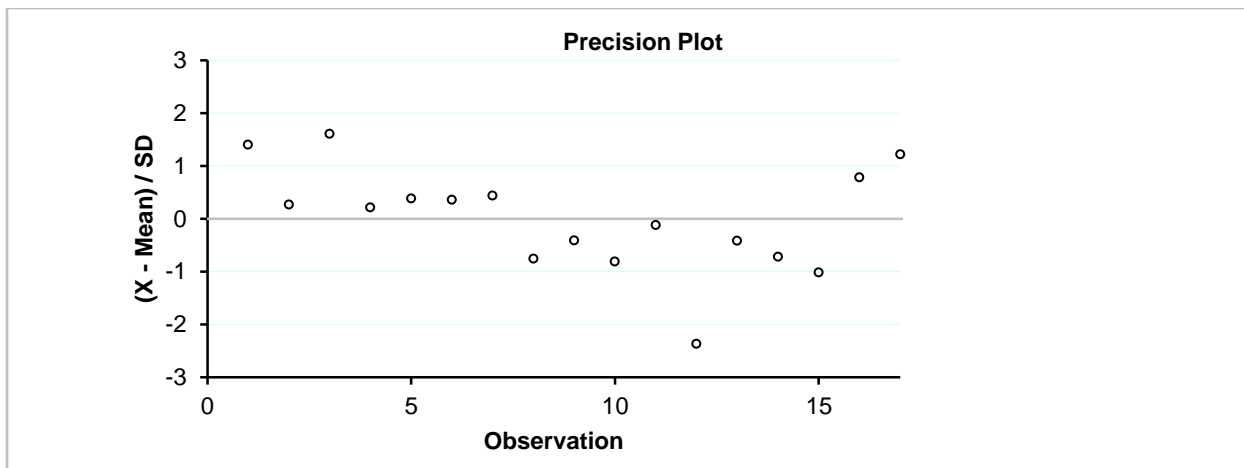


Vedlegg 8: Kobolt

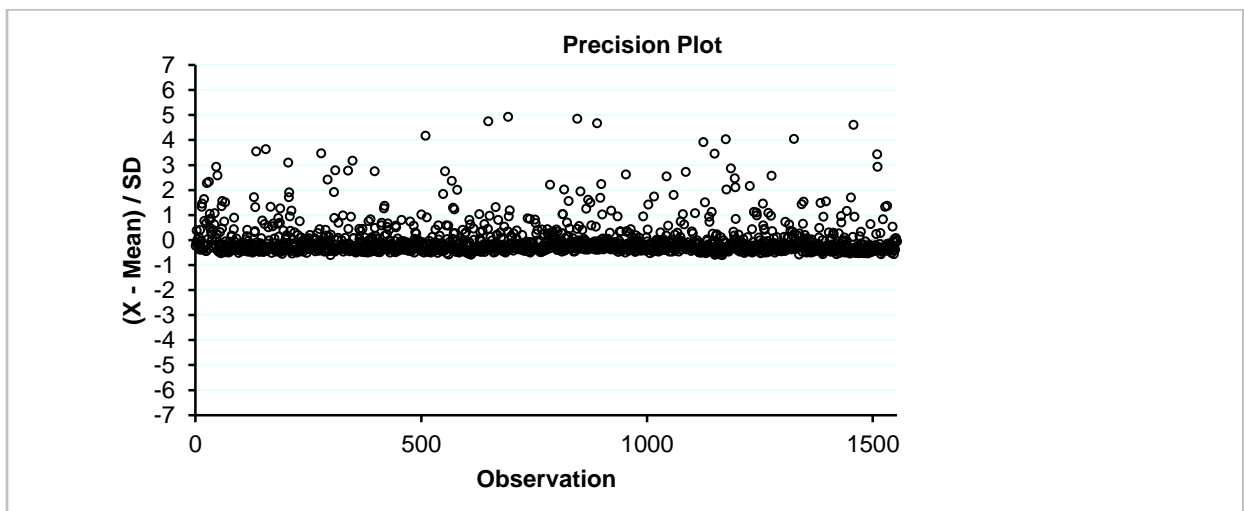
Seronorm 1



Pasientkontroll

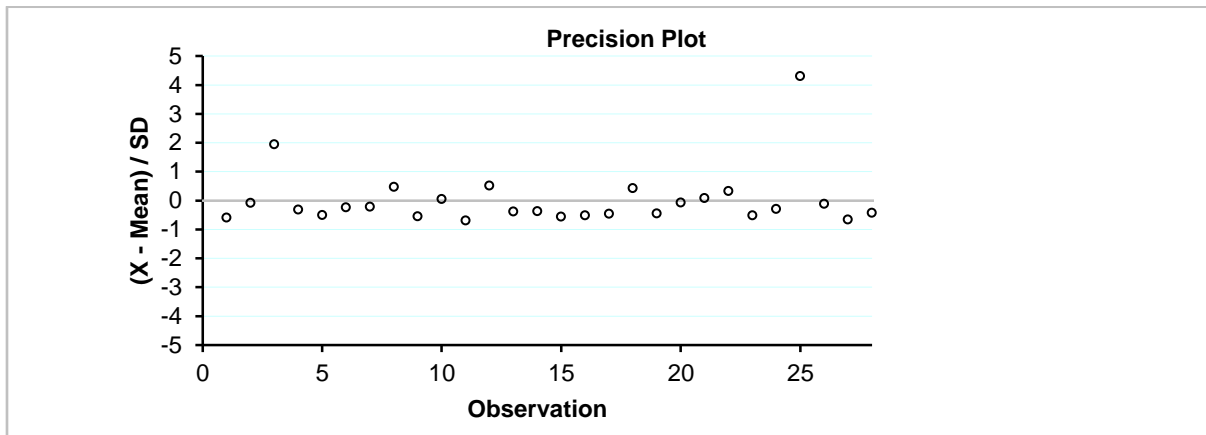


«Gjennomsnittlig pasientverdi»

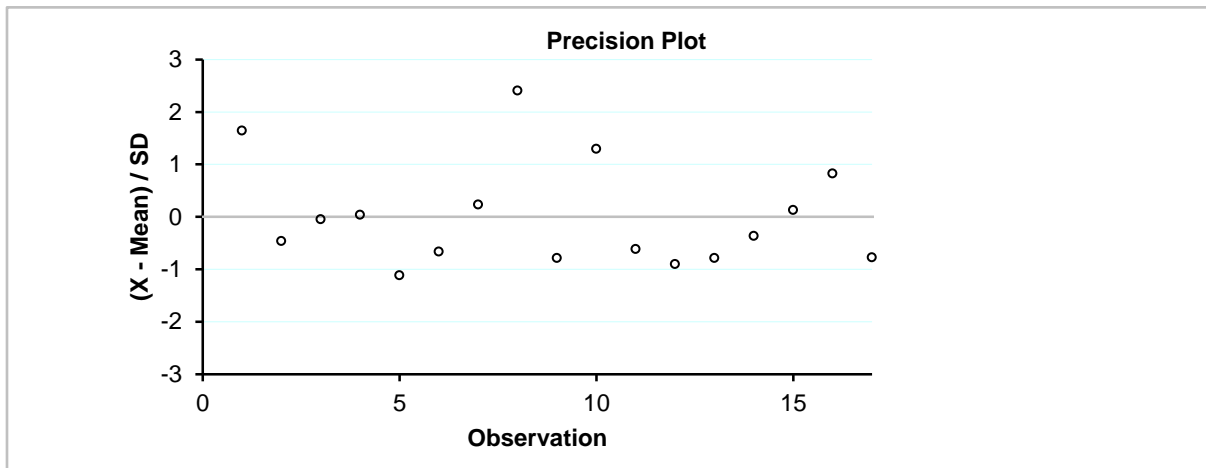


Vedlegg 9: Krom

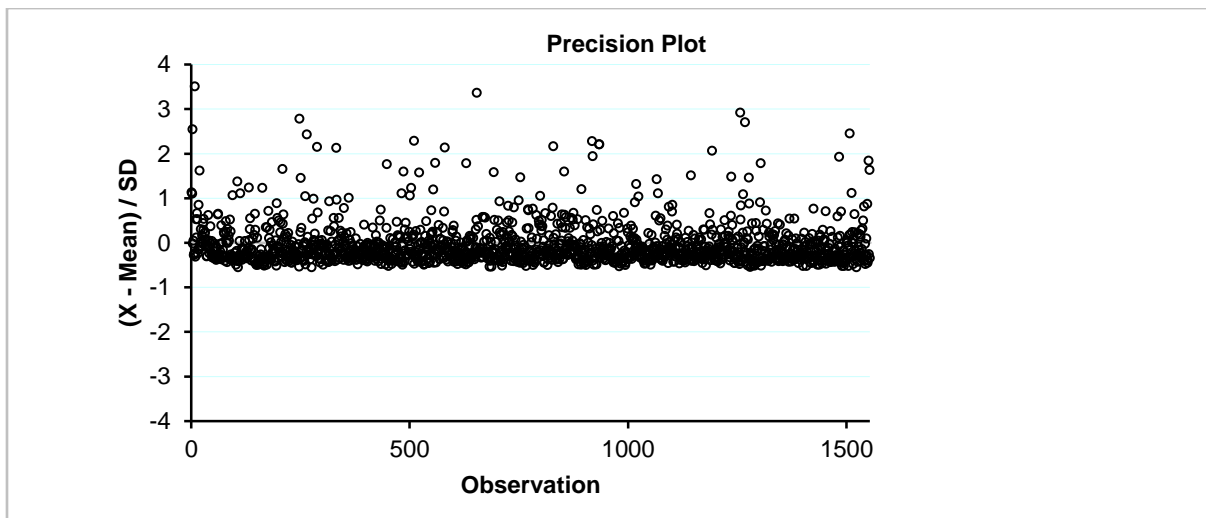
Seronorm 1



Pasientkontroll

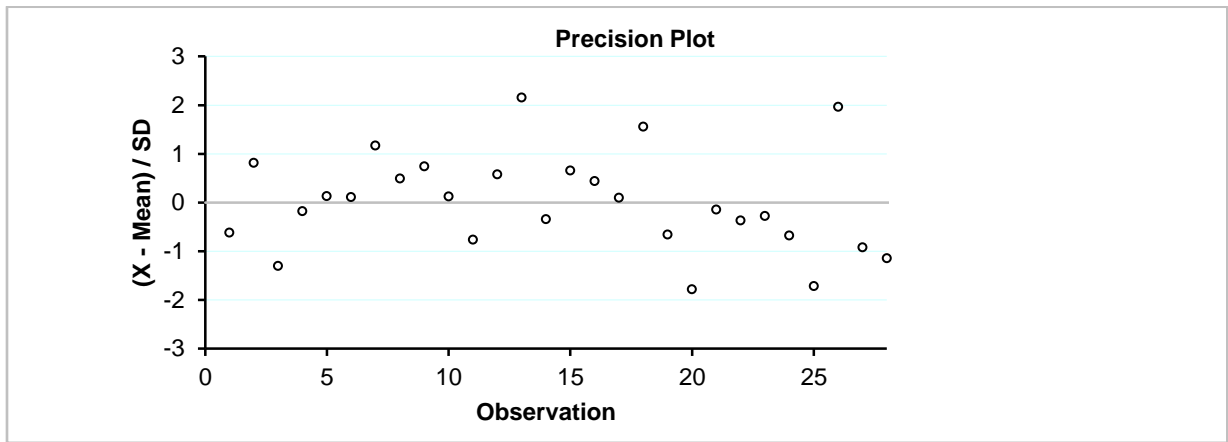


«Gjennomsnittlig pasientverdi»

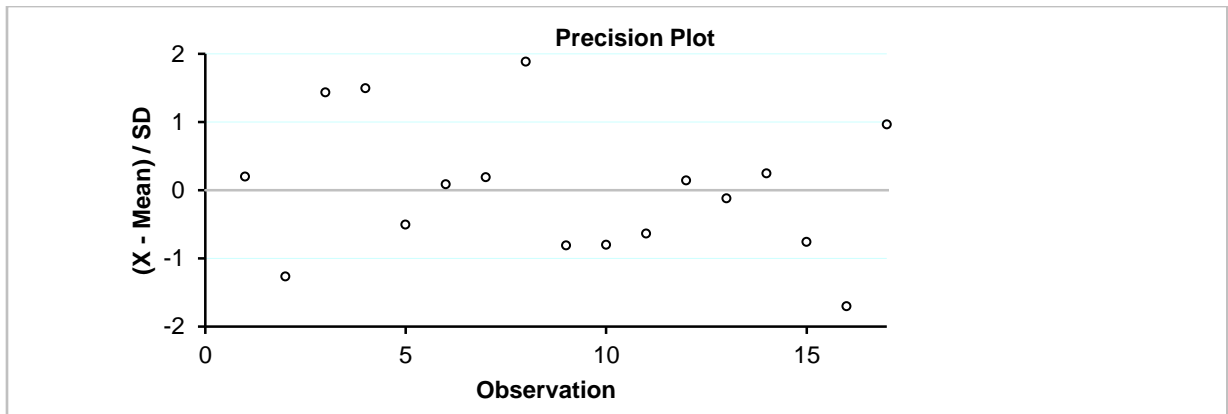


Vedlegg 10: Kvikksølv

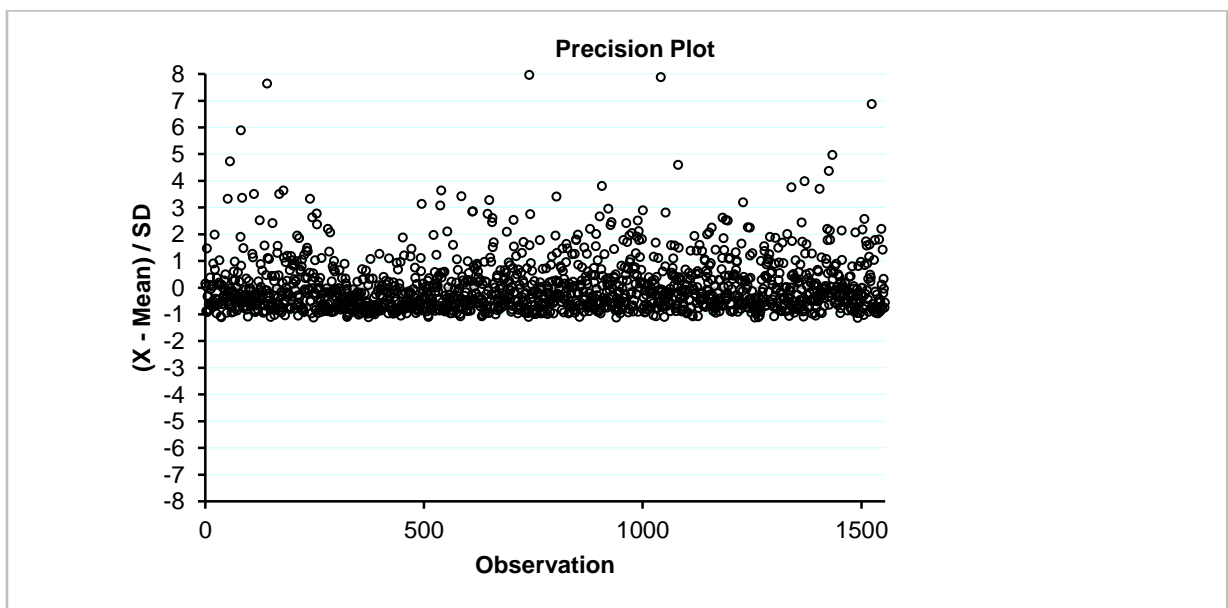
Seronorm 1



Pasientkontroll

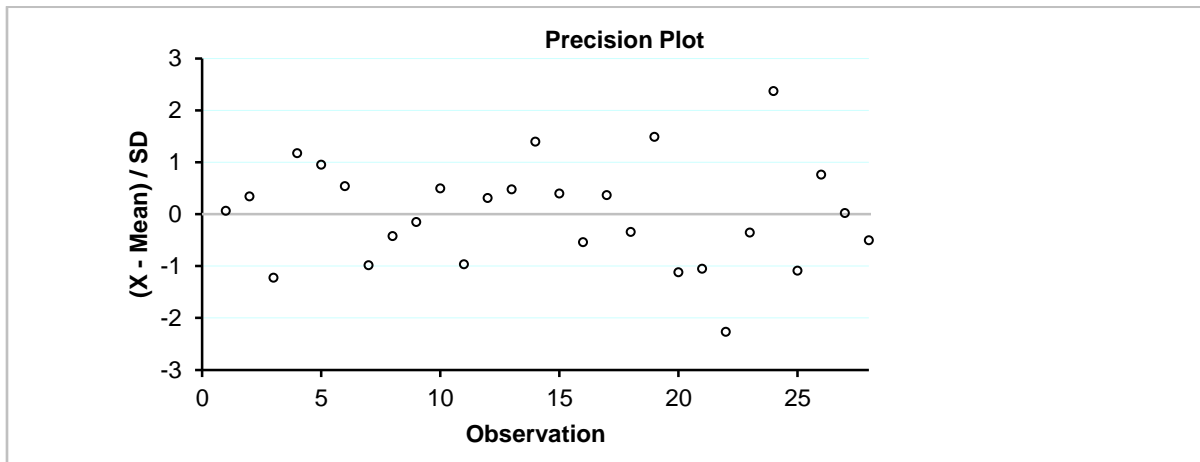


«Gjennomsnittlig pasientverdi»

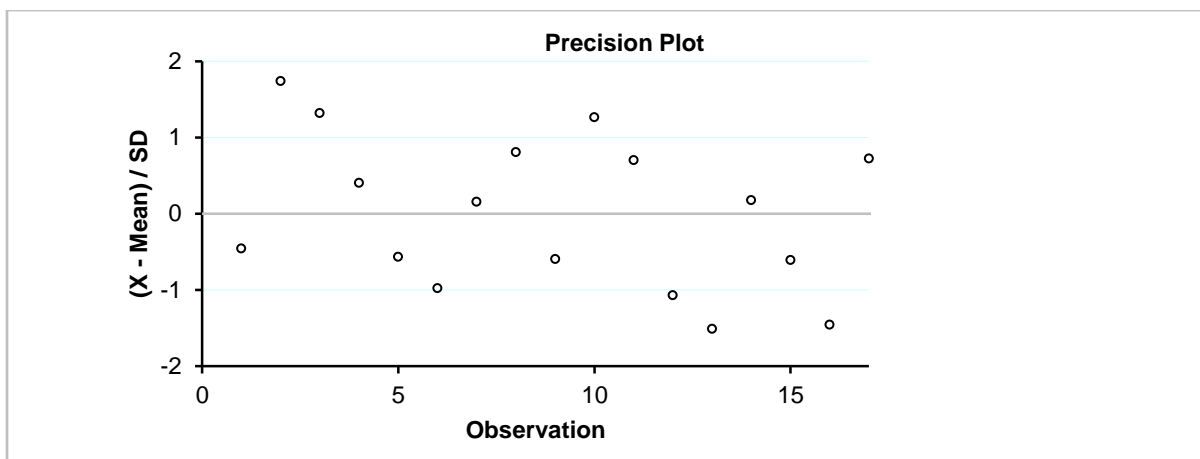


Vedlegg 11: Litium

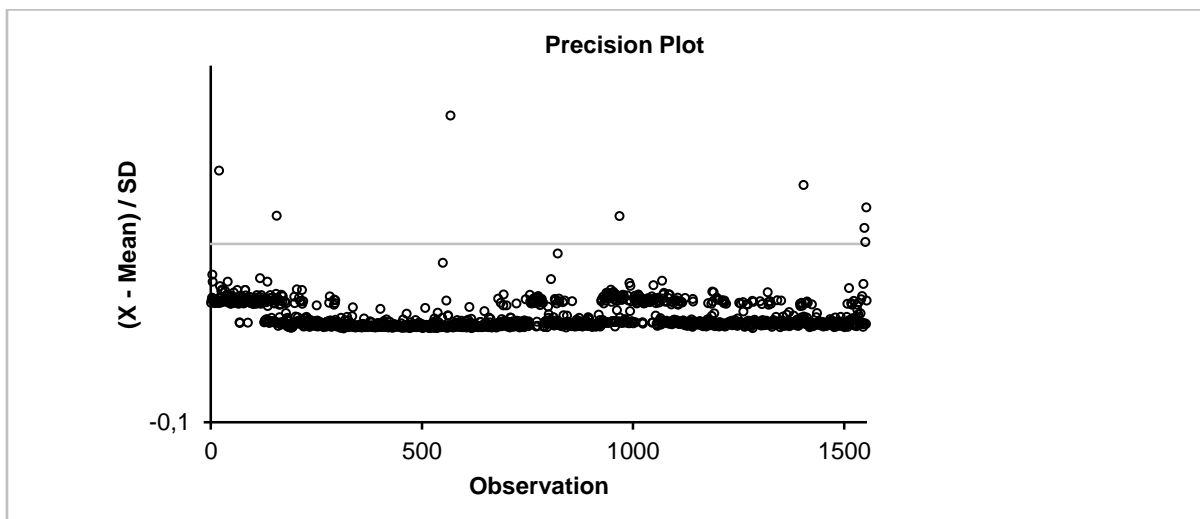
Seronorm 1



Pasientkontroll

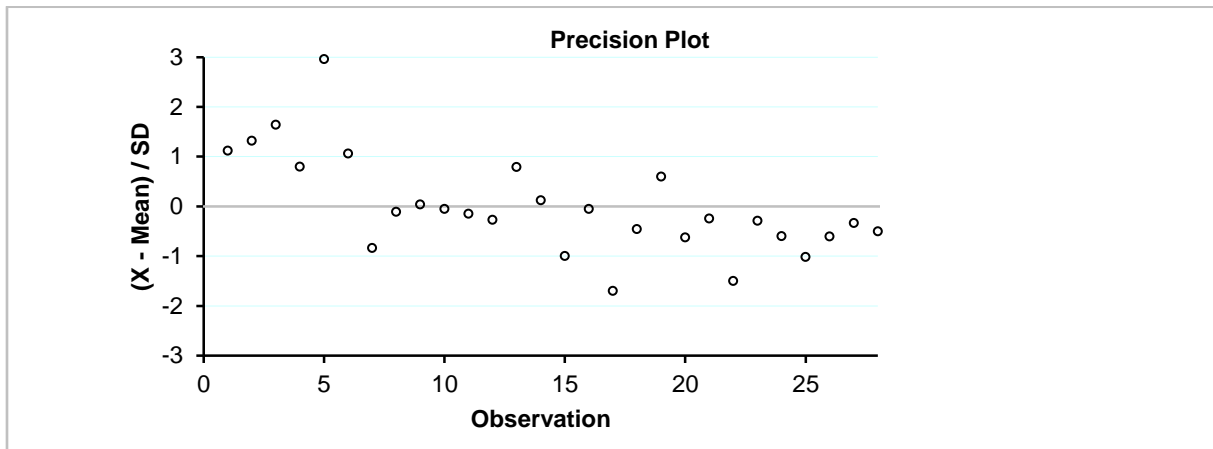


«Gjennomsnittlig pasientverdi»

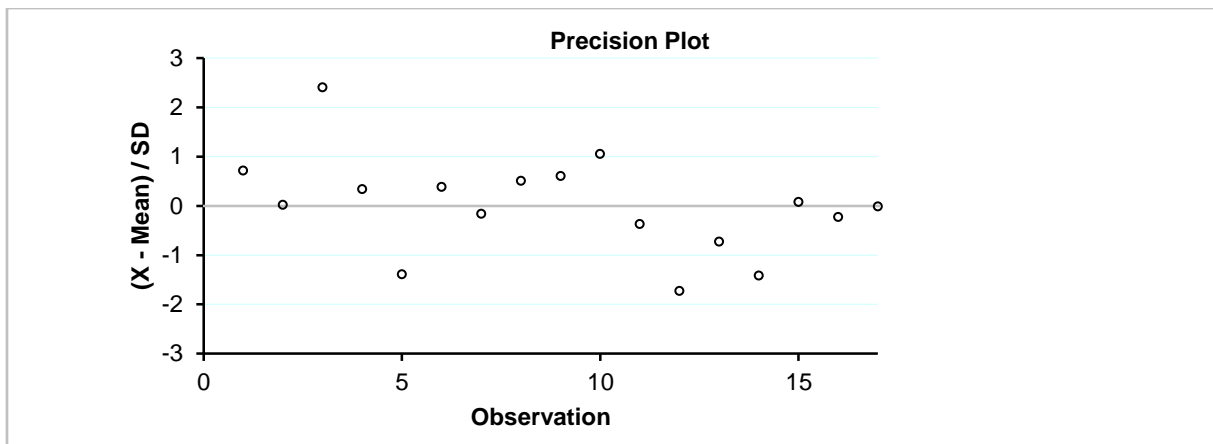


Vedlegg 12: Magnesium

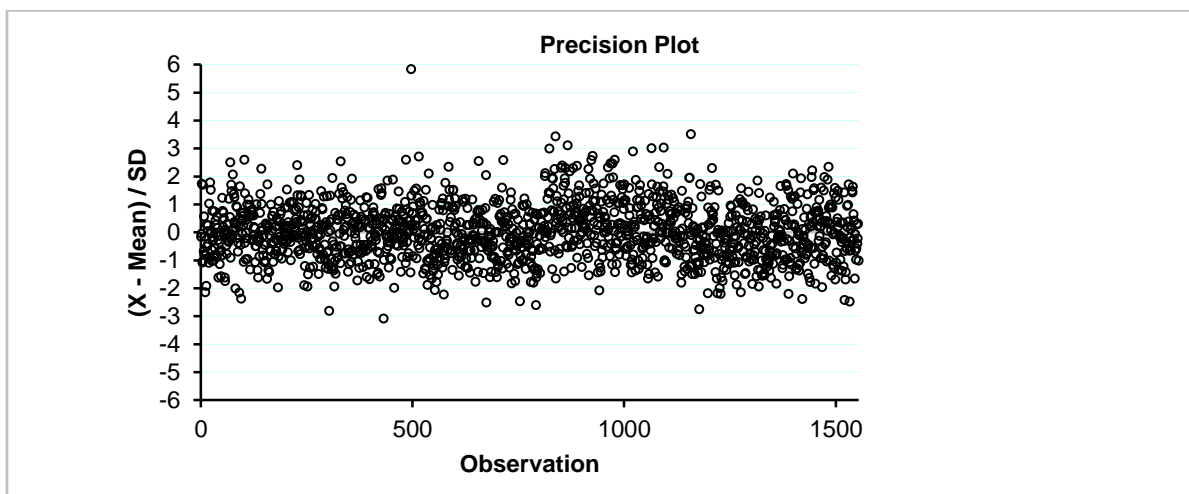
Seronorm 1



Pasientkontroll

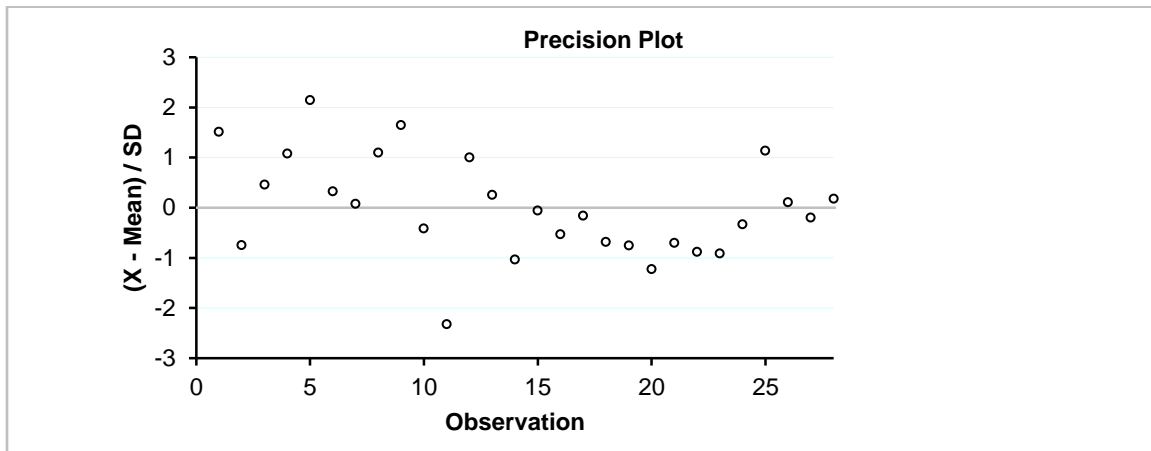


«Gjennomsnittlig pasientverdi»

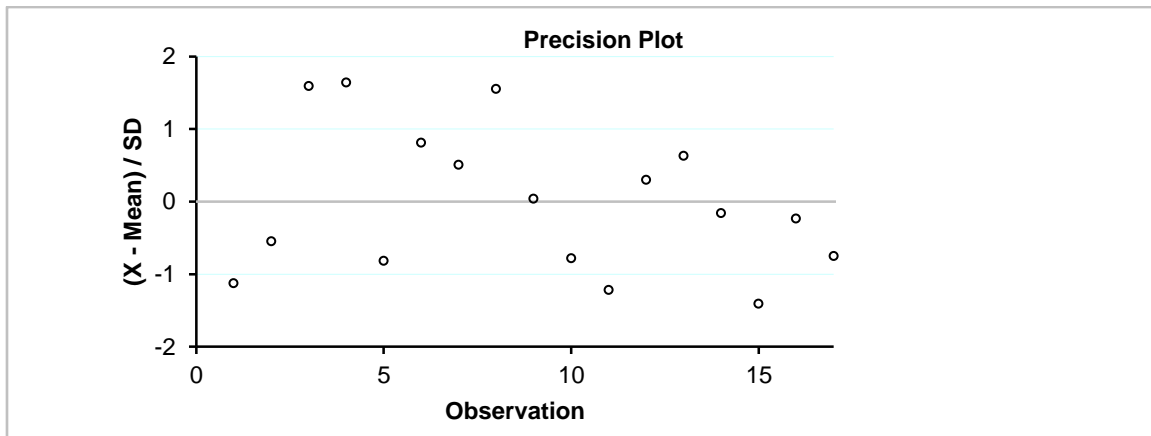


Vedlegg 13: Mangan

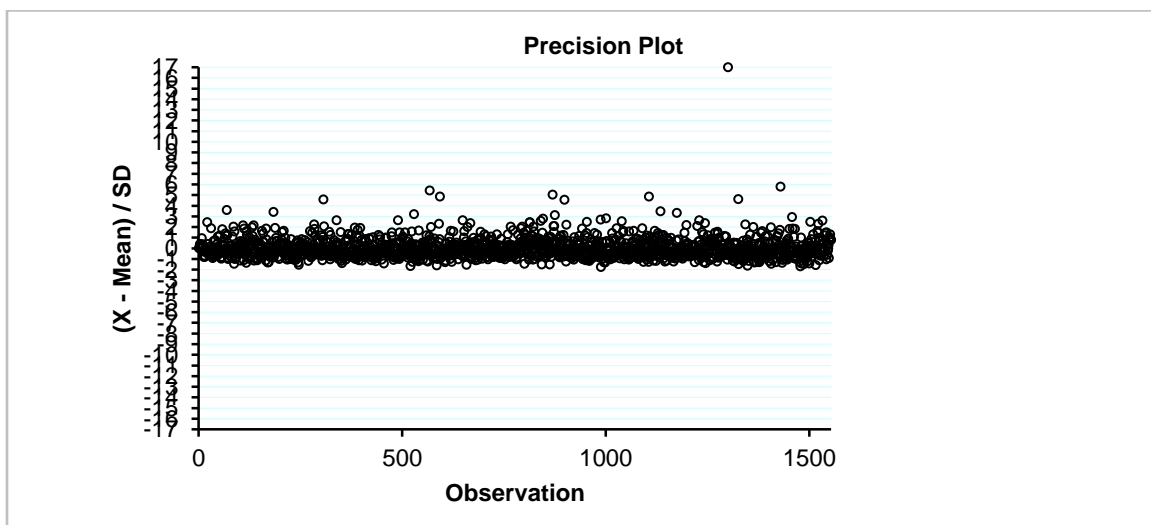
Seronorm 1



Pasientkontroll

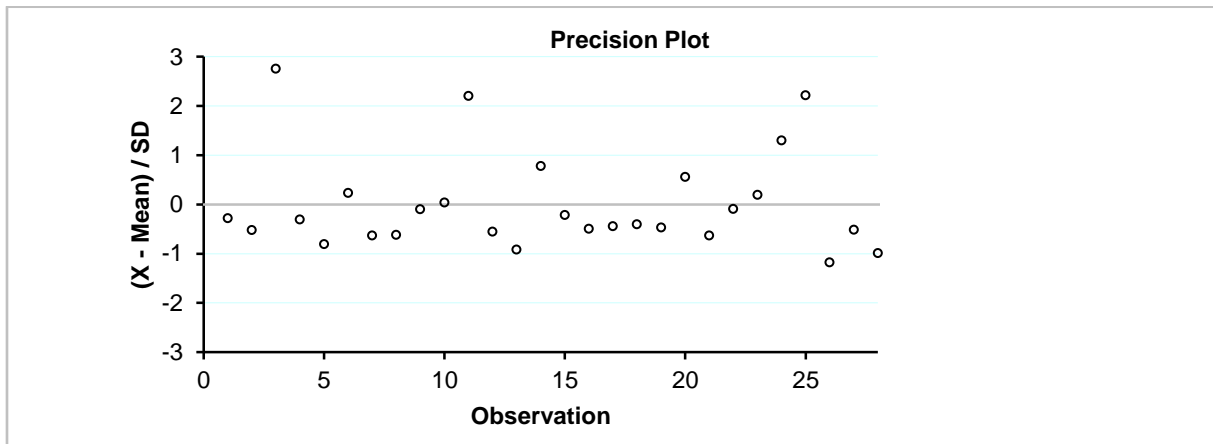


«Gjennomsnittlig pasientverdi»

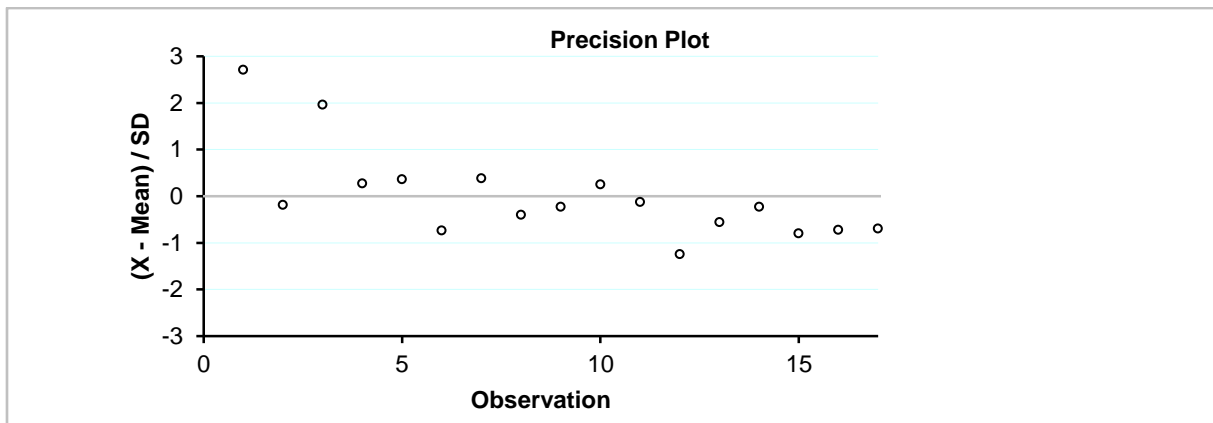


Vedlegg 14: Molybden

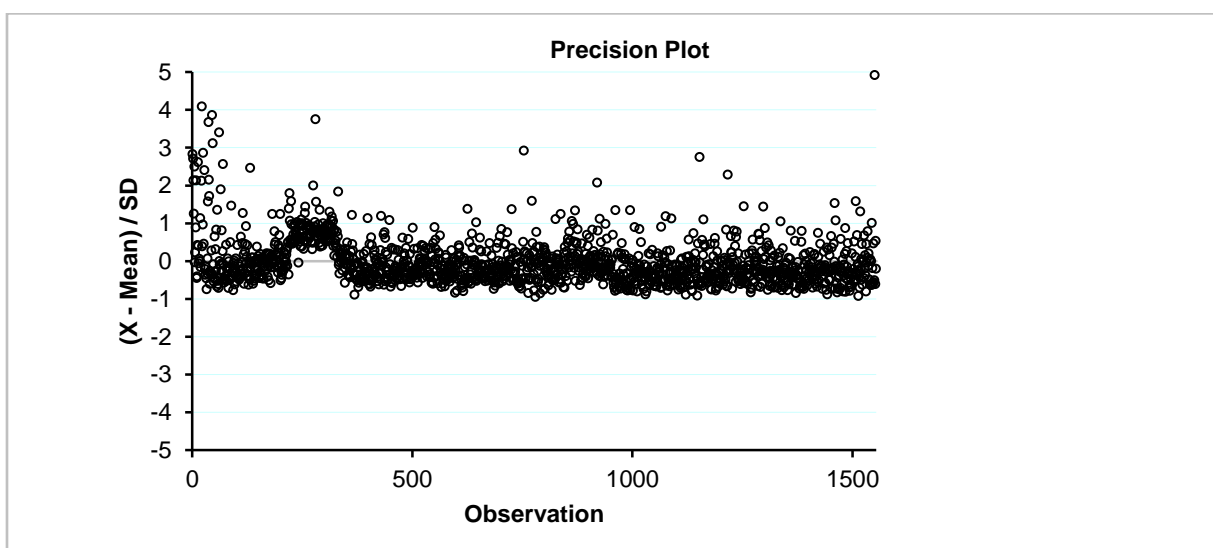
Seronorm 1



Pasientkontroll

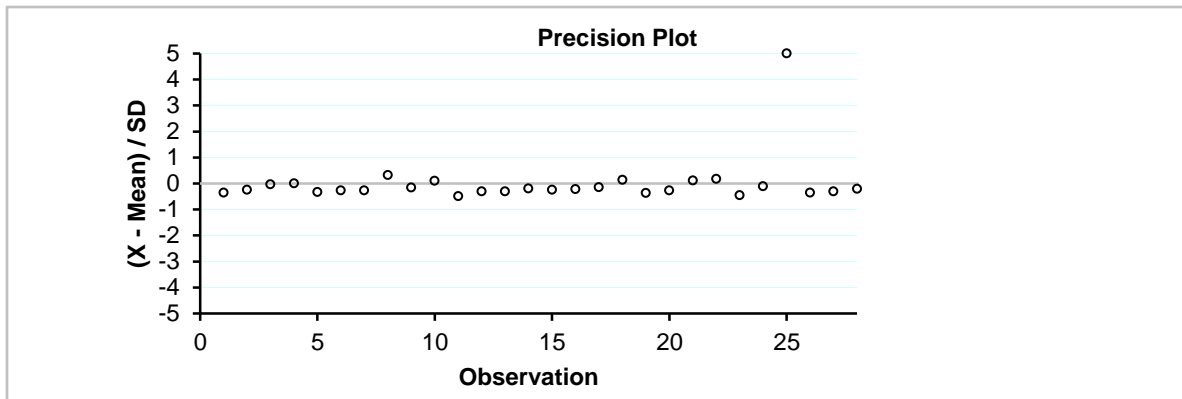


«Gjennomsnittlig pasientverdi»

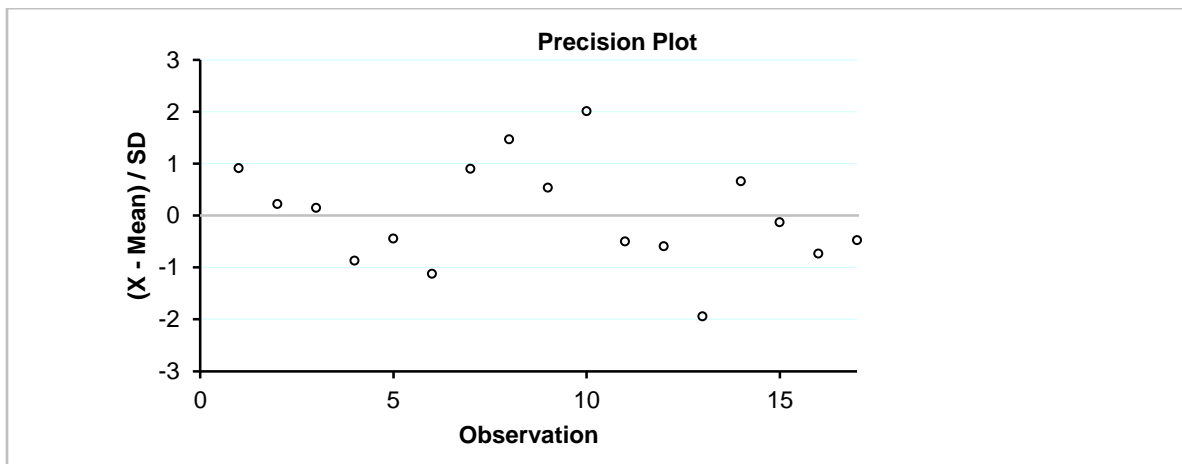


Vedlegg 15: Nikkel

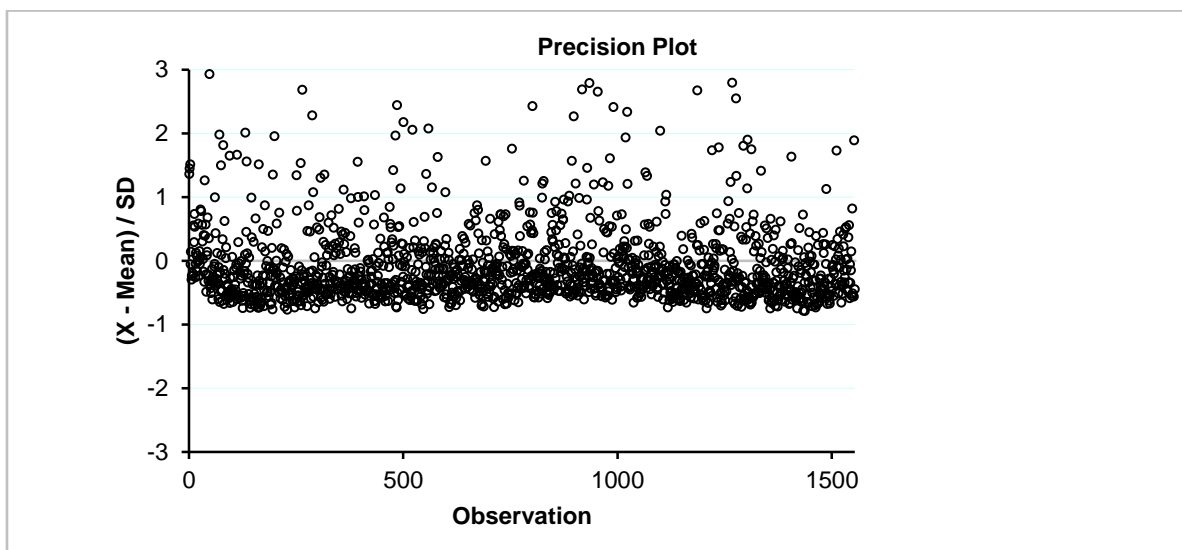
Seronorm 1



Pasientkontroll

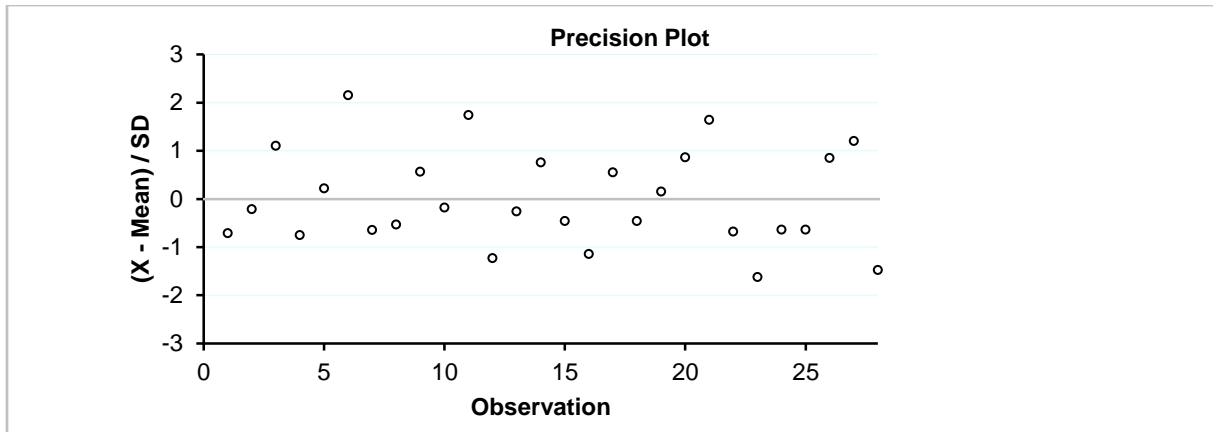


«Gjennomsnittlig pasientverdi»

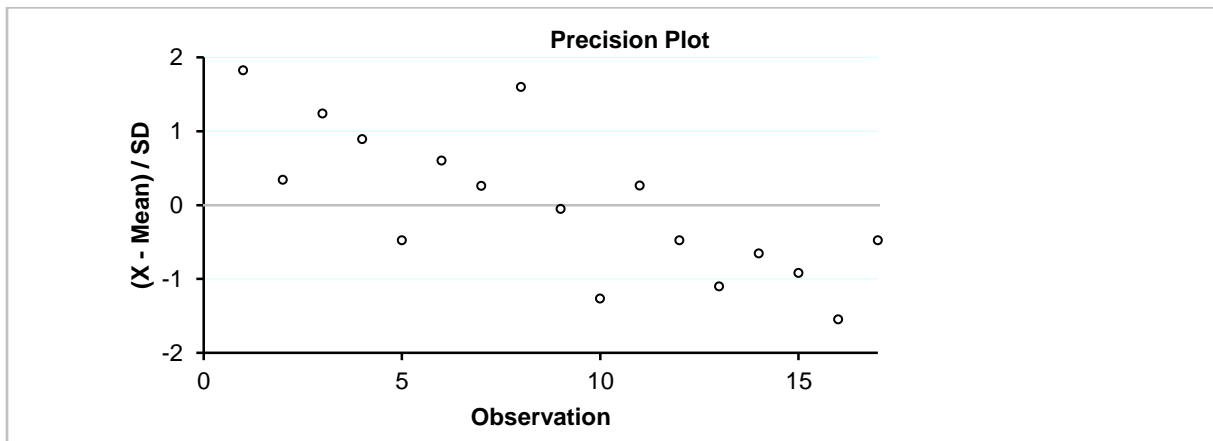


Vedlegg 16: Selen

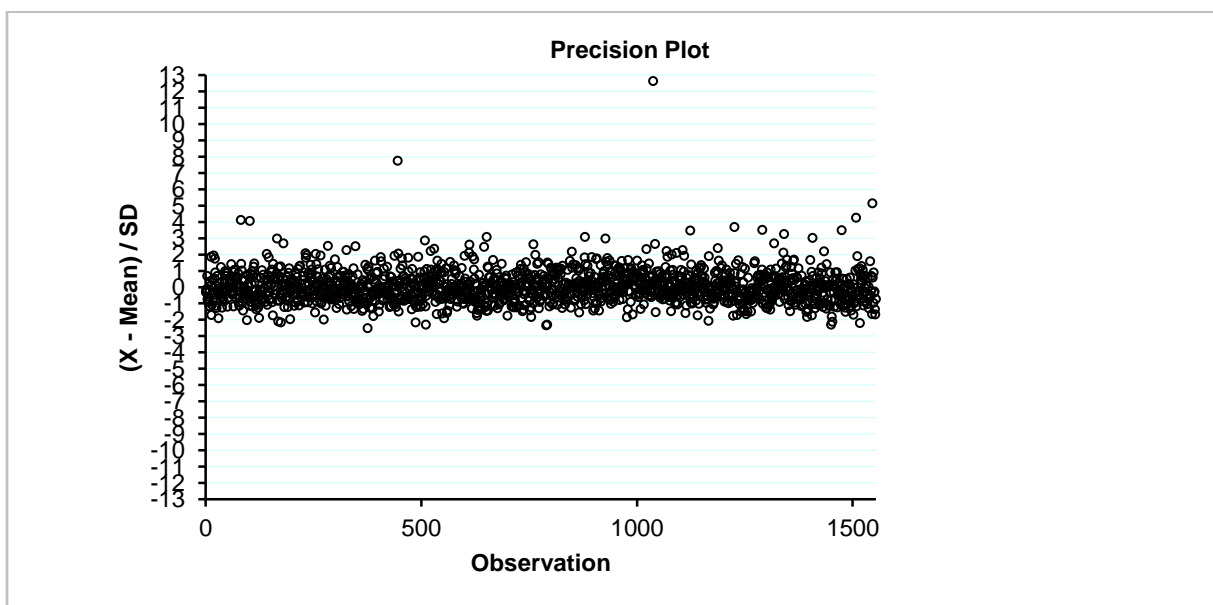
Seronorm 1



Pasientkontroll

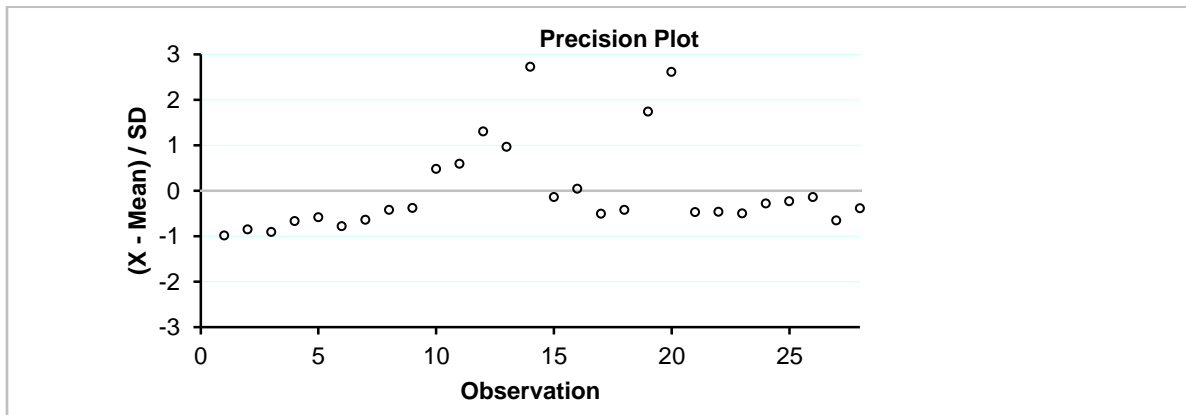


«Gjennomsnittlig pasientverdi»

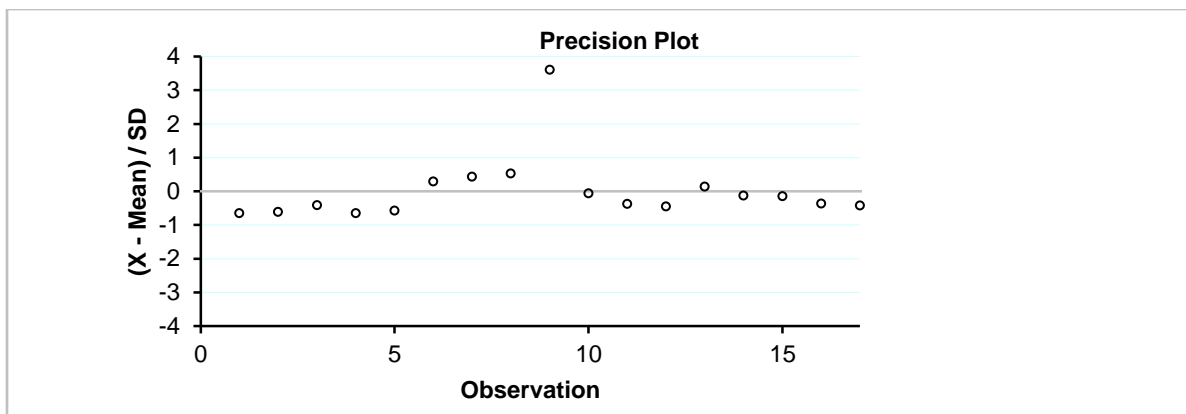


Vedlegg 17: Silisium

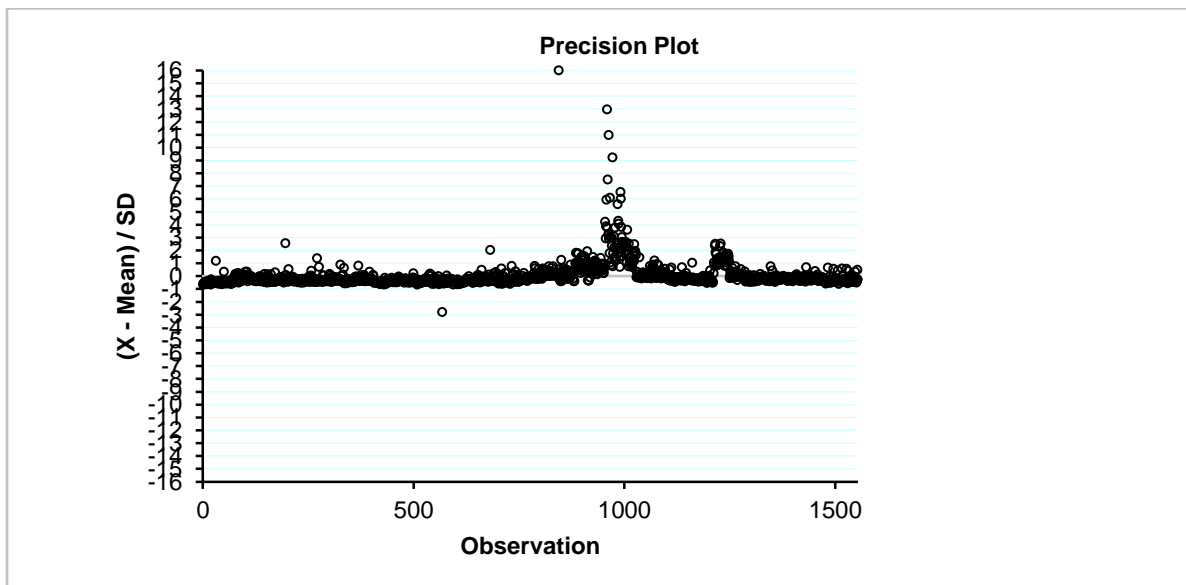
Seronorm 1



Pasientkontroll

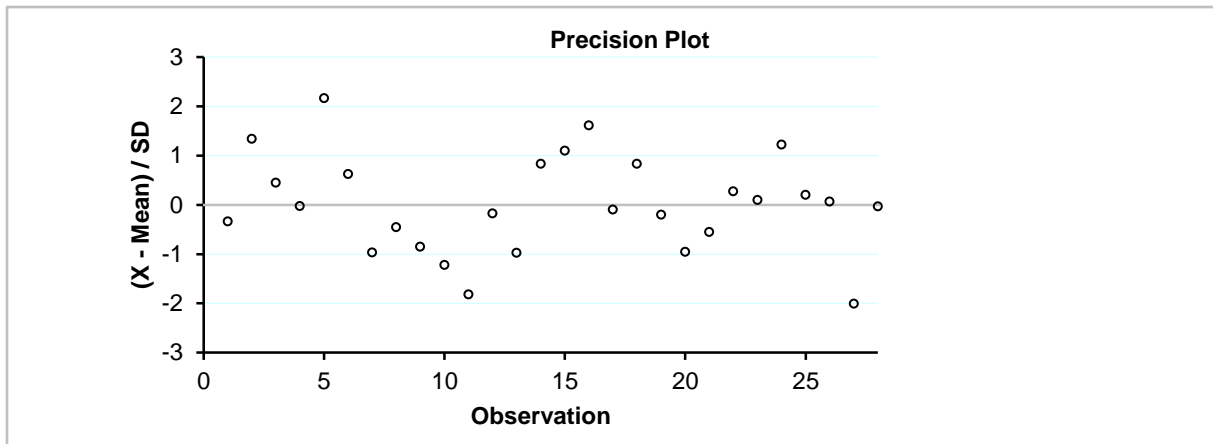


«Gjennomsnittlig pasientverdi»

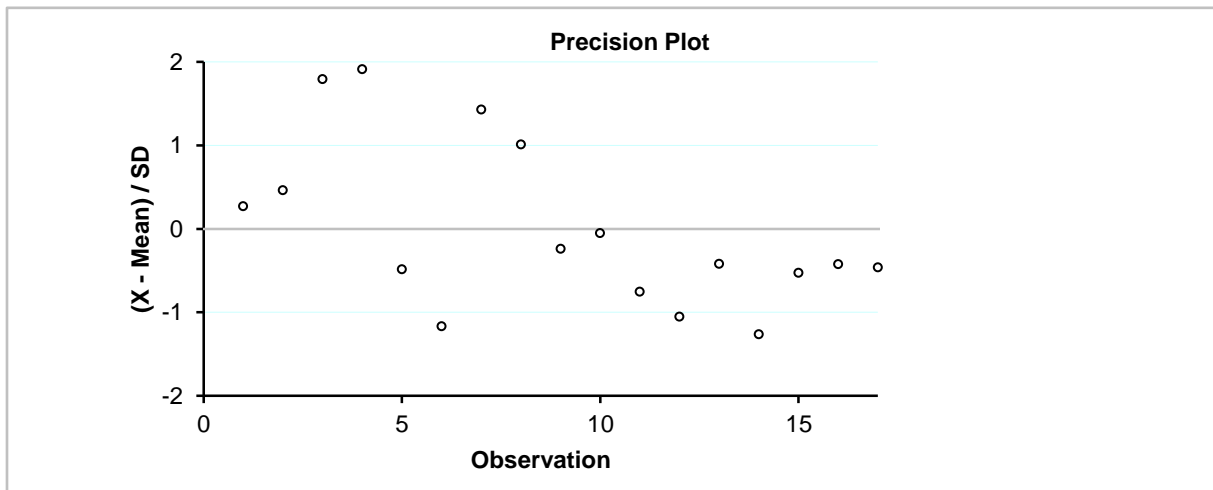


Vedlegg 18: Sink

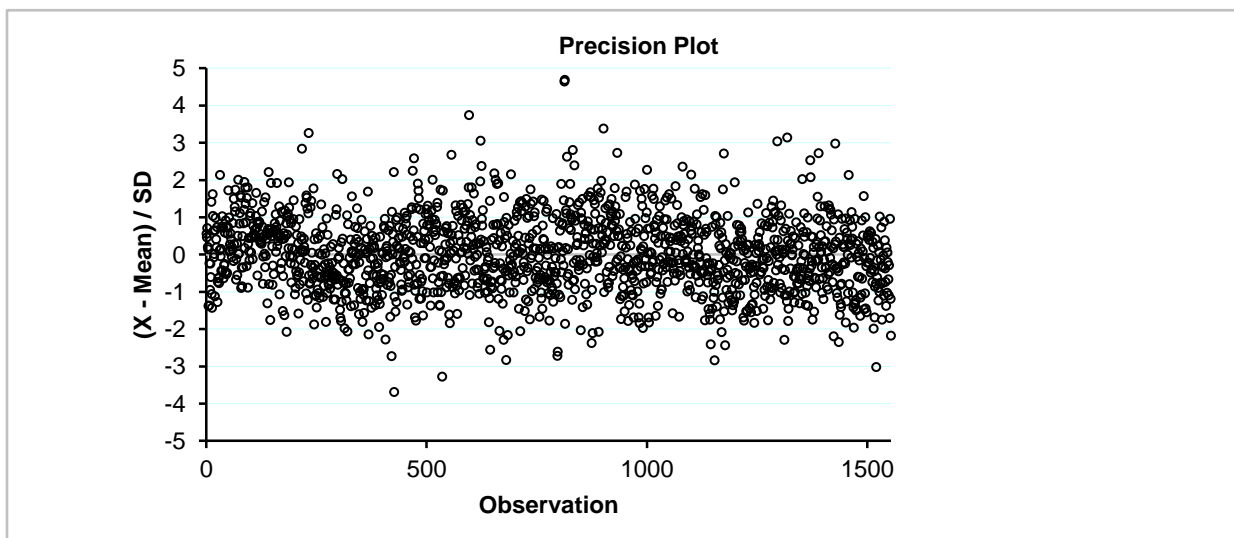
Seronorm 1



Pasientkontroll

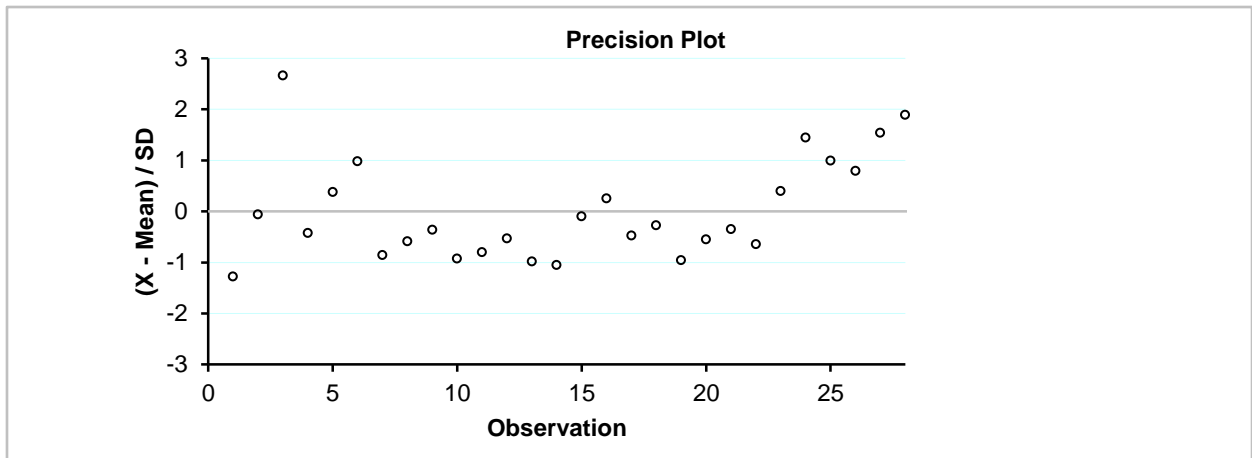


«Gjennomsnittlig pasientverdi»

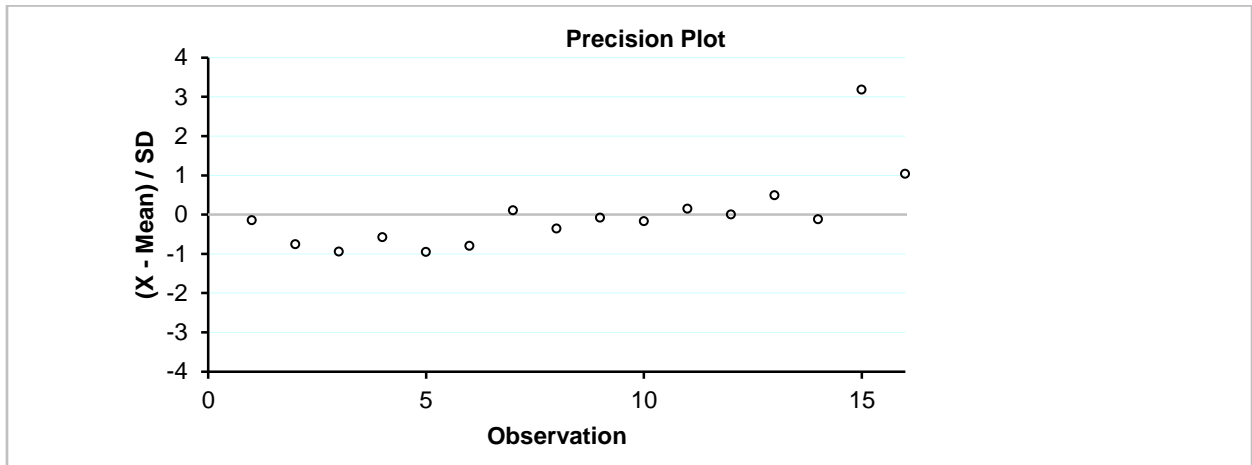


Vedlegg 19: Vanadium

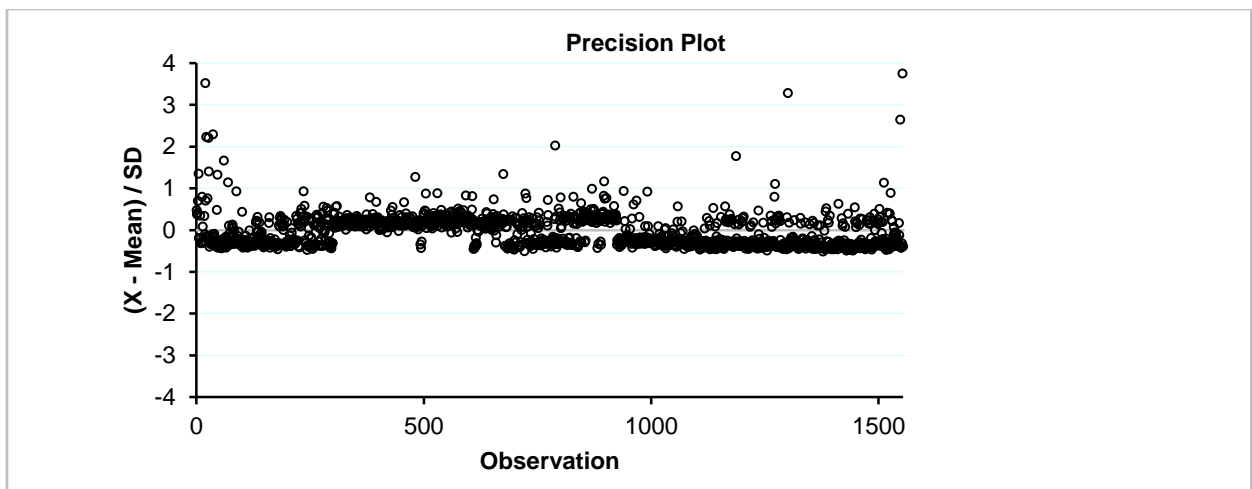
Seronorm 1



Pasientkontroll

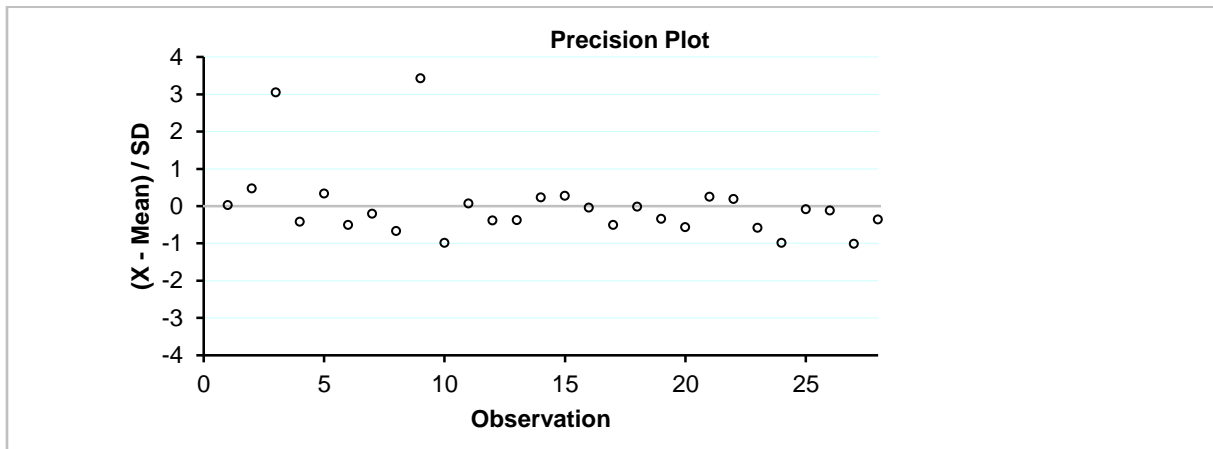


«Gjennomsnittlig pasientverdi»

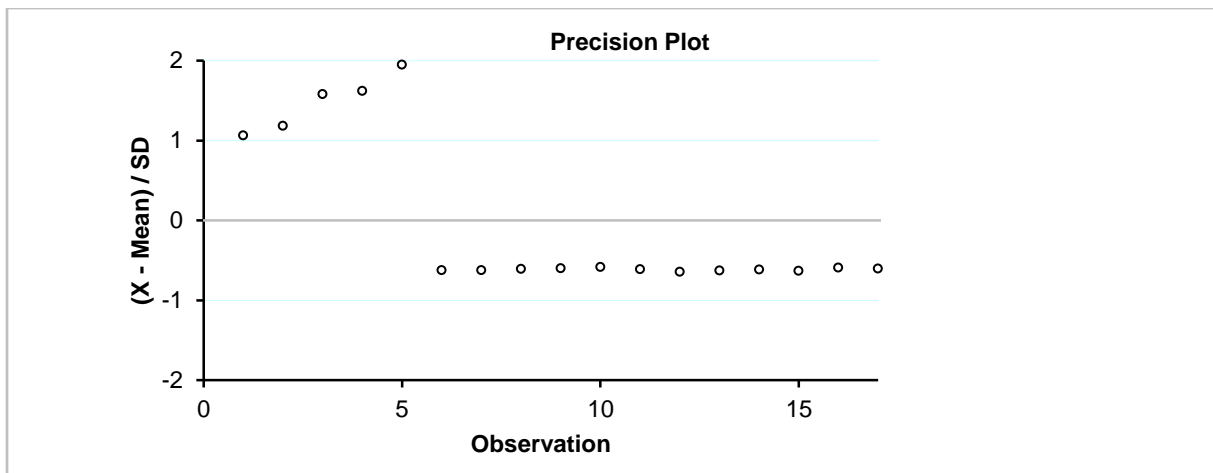


Vedlegg 20: Wolfram

Seronorm 1



Pasientkontroll



«Gjennomsnittlig pasientverdi»

