

UNIVERSITETET FOR MILJØ- OG BIOVITENSKAP



## FORORD

Da jeg ved oppstart av masteroppgaven min skulle velge tema, var valget relativt enkelt. Jeg fikk selv type 1 diabetes i voksen alder. Det å forske på nettopp denne sykdommen, for å bidra til kunnskapsheving innen området, var derfor svært fristende. Når jeg i tillegg fikk muligheten til å knytte meg til Folkehelseinstituttet og deres kompetanse på drikkevann, diabetes og epidemiologi, endte jeg naturlig opp med oppgaven: *Sammenheng mellom drikkevannskvalitet og Type 1 diabetes blant barn under 16 år i Norge.*

Denne masteroppgaven er resultatet etter en spennende og lærerik arbeidsprosess, og er det endelige beviset på min mastergrad i Folkehelsevitenskap på UMB. I prosessen har det vært frustrerende perioder der jeg har måttet gjøre tidkrevende prosesser på nytt, og perioder der jeg har vært lei og stått helt fast, eller ikke skjønt en døyt av statistikken. Men mest av alt har det vært inspirerende og morsomme perioder, der jeg har hatt mulighet for å jobbe med et tema som engasjerer meg, og med metoder som jeg synes er svært interessante.

Midt oppi hele prosessen, fra utarbeidelse av forskningsspørsmål til ferdigstilling av oppgave, har min veileder, Geir Aamodt på avdeling for epidemiologi på Folkehelseinstituttet, stått støtt som en bauta og ledet meg på rett kurs. Han har ikke alltid gitt hele svaret med det samme, men har gitt meg muligheten til å tenke selv, og til å utvikle mine akademiske evner gjennom prosessen. Tusen takk, Geir, for en veldig god veilederjobb. Uten deg hadde ikke resultatet blitt så bra!

I januar 2011 ble prosjektet mitt presentert for de ansvarlige for Barnediabetesregisteret, samt for andre involverte parter. Det har vært en styrke å ha så dyktige fagpersoner i ryggen, og jeg vil takke for konstruktive tilbakemeldinger og gode råd på veien. Denne takken er rettet mot Torild Skrivarhaug som er ansvarlig for Barnediabetesregisteret, Geir Joner på Ullevål Universitetssykehus, samt Lars Christian Stene og Truls Krogh på Folkehelseinstituttet.

I tillegg vil jeg benytte sjansen til å takke min fantastiske samboer Rune for tålmodighet med korrekturlesing underveis, samt den samme Rune og min sønn Kristian for støtte hele veien til målet og forståelse med at mange kvelder har gått med til jobbing den siste tiden.

Notodden, mars 2011

Randi Wold

## INNHOLD

<b>FORORD</b> .....	<b>1</b>
<b>1. SAMMENDRAG</b> .....	<b>4</b>
1.2 SUMMARY .....	5
<b>2. BAKGRUNN</b> .....	<b>6</b>
2.1. Type 1 diabetes .....	6
2.2. Miljøfaktorer .....	6
2.3. Drikkevann.....	7
2.3.1 Drikkevannsforsyning i Norge .....	8
2.3.2 Oversikt over vannkvalitetsvariable i studien .....	10
2.4 Forskningsspørsmål .....	14
<b>3. MATERIALE OG METODE</b> .....	<b>15</b>
3.1 Studiedesign .....	15
3.2 Datagrunnlag om diabetes og drikkevannskvalitet.....	15
3.2.1 Barnediabetesregisteret.....	15
3.2.2 Vannverksregisteret .....	16
3.2.3 Spormetallprosjektet.....	16
3.3 Organisering av data og etablering av forskningsfil .....	17
3.3.1 Organisering av datagrunnlag .....	17
3.3.2 Kategorisering av vannkvalitetsvariablene.....	18
3.4 Statistiske metoder .....	20
3.4.1 Modellering av risiko for T1D .....	20
3.4.2 Andre analyser.....	21
3.4.3 Grafiske fremstillinger .....	22
3.4.4 Korrelasjonsanalyser .....	22
3.4.5 Sensitivitetsanalyse .....	22
3.4.6 Etikk .....	23
<b>4. RESULTATER</b> .....	<b>24</b>
4.1 Antall personer i studien .....	24
4.2 Datagrunnlag .....	25
4.2.1 Kompletthet av data fra Vannverksregisteret og Spormetallprosjektet.....	26
4.2.2 Utvikling av vannkvalitet over tid.....	28
4.3 Boxplot .....	32

4.4 Korrelasjon .....	34
4.5 Spredningsdiagram.....	35
4.6 Analyse av risiko for type 1 diabetes med vannkvalitet som variable .....	37
4.6.1 Univariate analyser.....	37
4.6.2 Multiple analyser .....	39
4.6.3 Ikke-parametriske plot .....	41
4.7 Sensitivitetsanalyse .....	44
<b>5. DISKUSJON .....</b>	<b>48</b>
5.1 Hovedfunn og tidligere kunnskap .....	48
5.1.1 Mekanismer av pH i drikkevann .....	49
5.1.2 Bly og type 1 diabetes .....	51
5.1.3 Sink og type 1 diabetes.....	52
5.1.4 Sink og bly.....	53
5.2 Styrker og svakheter.....	55
<b>6. KONKLUSJON.....</b>	<b>58</b>
<b>7. REFERANSER .....</b>	<b>60</b>
<b>8. VEDLEGG .....</b>	<b>63</b>

## 1. SAMMENDRAG

### *Mål med studien*

Formålet med denne studien er å undersøke assosiasjoner mellom utvalgte vann- kvalitetsvariable i norsk drikkevann og risiko for type 1 diabetes blant barn.

### *Materiale og metode*

Dette er en økologisk studie der antall barn under 16 år som har fått diagnosen type 1 diabetes per kommune er responsvariabel, og vannkvalitetsvariable benyttes som eksponeringsvariable. Insidente tilfeller hentes fra Barnediabetesregisteret, mens de 16 undersøkte variable i vann hentes fra Vannverksregisteret og Spormetallprosjektet. Variablene som undersøkes er: pH i råvann (drikkevannskilde), renvann og nettvann, jern, fargetall, nitrat, nitritt, mangan, magnesium, bly, sink, aluminium, kobber, restklor, *Intestinale Enterokokker* og *Clostridium Perfringens*.

Poisson regresjon ble brukt for å undersøke assosiasjoner mellom vannkvalitetsvariable og risiko for type 1 diabetes, og i studien tilpasses univariate og multiple modeller.

### *Resultater*

Studien viser en assosiasjon mellom risiko for Type 1 diabetes hos barn og pH i råvann, sink og bly. Barn i kommuner der pH i råvannet er lav ( $\leq 5,5$ ) har 1,39 (95% KI: 1.19-1.59) ganger større risiko for Type 1 diabetes, enn barn i kommuner der drikkevannskilden er nøytral eller basisk ( $\text{pH} \geq 7,0$ ). Risiko for Type 1 diabetes er 1.37 (95% KI: 1.25-1.50) ganger større for kommuner med blykonsentrasjon i drikkevannet på 0,75 – 0,99  $\mu\text{g/l}$ , sammenliknet med kommuner med lite bly i drikkevannet,  $\leq 0,5 \mu\text{g/l}$ . Sammenhengen med sink i drikkevann viser at verken lite eller mye sink i vannet er gunstig. Derimot viser studien en redusert sykdomsrisiko ved moderate mengder sink i drikkevannet. I kommuner med sinkkonsentrasjon på 10 – 24,9  $\mu\text{g/l}$  er den relative risikoen for Type 1 diabetes 0,82 (95 % KI: 0,69 – 0,94), sammenliknet med kommuner som har lite sink i drikkevannet,  $< 6,5 \mu\text{g/l}$ .

### *Konklusjon*

Resultatene i studien kan skyldes en indirekte effekt der lav pH i råvann fører til høyere konsentrasjoner av andre stoffer i drikkevannet, blant annet tungmetaller. De biologiske mekanismene som ligger til grunn for utvikling av Type 1 diabetes er ukjent, men en mulig forklaring kan være at visse immunologiske prosesser spiller inn.

Det bør føres kontroll med pH-verdien i vann som benyttes som råvannskilder. Dette vil innebære enten å unngå drikkevannskilder med lav pH, eller å justere pH-verdien i vannet. Det bør også vurderes om det skal fastsettes grenseverdi for sink i Drikkevannsforskriften, samt om grenseverdien for bly bør revurderes. Det ser ut til at risiko for Type 1 diabetes øker ved blykonsentrasjoner langt under dagens gjeldende grenseverdi.

Ingen kausale sammenhenger kan trekkes fra denne studien, og mine funn bør undersøkes videre med blant annet kasus-kontroll eller kohortstudier.

## 1.2 SUMMARY

### *Objectives of the study*

The purpose of this study is to investigate associations between selected water quality parameters in Norwegian drinking water, and the risk of Type 1 diabetes among children.

### *Material and Methods*

This is an ecological study where the number of children under the age of 16 who have been diagnosed with type 1 diabetes per municipality is the response variable, and water quality variables are used as exposure variables. Incident cases are collected from *Barnediabetesregisteret* (the Children's Diabetes Register), while the 16 variables examined in water taken from *Vannverksregisteret* (the Water work register) and *Spormetallprosjektet* (the Trace Metal Project). The variables examined are: three pH variables (one of which is pH in the drinking water source, raw water), iron, color, nitrate, nitrite, manganese, magnesium, lead, zinc, aluminum, copper, residual chlorine, *Intestinal enterococci* and *Clostridium perfringens*.

Poisson regression was used to examine associations between water quality variables and the risk of Type 1 diabetes, and in the study I adjust univariate and multiple models.

### *Results*

The study shows an association between the risk of Type 1 diabetes and the pH of raw water, zinc and lead. In the municipalities where the pH of raw water is low ( $\leq 5.5$ ), the risk of Type 1 diabetes is 1.39 (95% CI: 1.19 - 1.59) times greater than in municipalities where the drinking water is neutral or alkaline ( $\text{pH} \geq 7, 0$ ). Risk of Type 1 diabetes is 1.37 (95% CI: 1.25 - 1.50) times higher for municipalities with lead concentrations in drinking water at 0.75 to 0.99  $\mu\text{g/l}$ , compared with municipalities with little lead in drinking water,  $\leq 0.5 \mu\text{g/l}$ . The relationship of zinc in drinking water, shows that neither little nor a lot of zinc in water is beneficial. However, the study shows reduction in disease risk by moderate amounts of zinc in drinking water. In municipalities where the zinc- concentration are 10 to 24.9  $\mu\text{g/l}$ , the relative risk of Type 1 diabetes is 0.82 (95 % CI: 0,69 – 0,94), compared with municipalities with little zinc in the drinking water,  $< 6.5 \mu\text{g/l}$ .

### *Conclusion*

The results shown in this study may be due to an indirect effect, where the low pH of the raw water leads to higher concentrations of other substances in drinking water, including heavy metals. The biological mechanisms underlying the development of Type 1 diabetes is unknown, but one possible explanation could be that some immunological processes are involved.

There should be supervision of the pH of the water used as raw water. This will involve either to avoid drinking water sources with acidic water, or to adjust the pH of the water. Limits for zinc in drinking water, as well as reassessment of the limits of lead in *Drikkevannsforskriften* (the Drinking Water Regulations), should also be considered. It appears that the risk of Type 1 diabetes increases with lead concentrations well below today's current limit.

No causal relationships can be drawn from this study, and my findings should be investigated further by including case-control or cohort studies.

## 2. BAKGRUNN

I det kommende kapittelet presenteres bakgrunnskunnskap for studien; om type 1 diabetes generelt, om eksponeringsfaktorer både i drikkevann og fra miljøet ellers, om vannkvalitet og vannbehandling. Alle de undersøkte vannkvalitetsparametrene er også omtalt. Forskningsspørsmål som ligger til grunn for studien presenteres til slutt i kapittelet.

### 2.1. Type 1 diabetes

Type 1 diabetes (heretter omtalt som T1D) er en kronisk sykdom hos genetisk disponerte individer (Knip et al. 2005). Insidens av T1D har økt over hele verden de siste tiårene (Achenbach et al. 2005). Økningen sees spesielt hos barn, samt i industriland. Karvonen og medarbeidere (1993) viser til at Nord-Europa har den høyeste insidensen av T1D i verden. Insidensen av T1D i Norge er i studien til Karvonen og medarbeidere beregnet til å være 20,8 per 100 000, og er blant de høyeste. Den eksakte etiologien og patogenesen av T1D er fremdeles ukjent, men en antar at både genetikk og miljøfaktorer spiller en rolle i utvikling av sykdommen (Achenbach et al. 2005).

T1D oppstår som følge av en autoimmun og selektiv destruksjon av insulinproduserende betaceller ( $\beta$ -celler) i de Langerhanske øyer i bukspyttkjertelen (Knip et al. 2005). Knip og Åkerblom (1999) viser til at blant barn med økt genetisk mottakelighet, vil færre enn 10 % av individene utvikle T1D. Det at en relativt liten andel av genetisk disponerte individer utvikler T1D, tyder det på en sterk miljøpåvirkning i prosessen som fører til klinisk sykdom (Knip & Åkerblom 1999). Achenbach et al. (2005) påpeker også at funn fra tvillingstudier antyder at andre faktorer enn genetikk må spille en viktig rolle i patogenesen av T1D. I monozygote og dizygote tvillingpar er det vist at andelen par der begge parter utvikler sykdommen henholdsvis er 50 % og 10 %. Denne forskjellen i andel bekrefter genes betydning i utviklingen, men viser også at genetisk mottakelighet ikke kan være årsak til T1D alene.

Forekomst av autoimmun T1D hos barn sees også i sammenheng med tilstedeværelse av autoantistoffer tidlig i livet (Achenbach et al. 2005). Tilstedeværelse av en eller flere diabetesassosierte autoantistoffer (antistoff mot insulin; IAA, øyceller; ICA, glutaminsyre dekarboksylase; GAD, og protein tyrosin fosfatase-2; IA-2) defineres ofte som prediabetes (Stene & Joner 2000). Avhengig av definisjonen henviser Stene og Joner til at inntil 70-80 % av barn med prediabetes vil utvikle T1D innen 5-10 år.

### 2.2. Miljøfaktorer

Forekomst av T1D fordeler seg ikke likt i Norge (Aamodt et al. 2007), og det er derfor sannsynlig at ytre forhold knyttet til miljøet kan påvirke risiko for sykdom. Geomedisin, også kalt medisinsk geologi, defineres som *vitenskapen om hvordan naturlige miljøfaktorer influerer på menneskers og dyrs helse* (Bølviken 2004). Bølviken henviser til at det finnes mange eksempler som viser at naturmiljøet kan være suboptimalt for helsen, blant annet at lavt fluorinnhold i drikkevann har sammenheng med tannråte, og høy forekomst av radon i inneluft kan være assosiert med lungekreft. Videre påpekes det at drikkevann avspeiler de lokale og regionale geokjemiske og biologiske forhold, noe som innebærer at det geokjemiske miljøet kan være en grunnleggende faktor bak helseforhold i befolkningsgrupper.

En antar at gener regulerer mottakeligheten for T1D, men at sykdomsutviklingen kan påvirkes hos predisponerte personer ved at de reagerer på stimuli fra miljøfaktorer som for eksempel virus,

kjemikalier eller kosthold (Stene & Joner 2000). Miljøfaktorene kan føre til ødeleggelse av de insulinproduserende betacellene ved autoimmune mekanismer og/eller manglende regenerering av betaceller. Det tyder på at autoimmunitet mot betaceller kan utløses av miljøfaktorer i alle aldre, men at prosessen i hovedsak starter tidlig i barndommen (Knip et al. 2005). Knip og medarbeidere fremsetter i denne sammenheng en hypotese som sier at progresjon til klinisk T1D krever en kombinasjon av (1) genetisk mottakelighet, (2) eksponering for en triggerfaktor på et kritisk tidspunkt med, (3) påfølgende høy eksponering for et antigen som fremprovoserer sykdom.

Flere elementer i miljøet er mistenkt for å kunne trigge betacelleautoimmunitet og føre til klinisk manifestasjon av T1D, men en har per i dag ikke vært i stand til å identifisere én enkeltfaktor som kan føre til T1D (Achenbach et al. 2005; Knip & Åkerblom 1999). Tilgjengelige data på feltet er i tillegg til dels motstridende. Knip og Åkerblom påpeker at selv om det kan være en enkeltfaktor som fører til betacelleautoimmunitet hos et gitt individ, er det ikke utenkelig at det finnes flere enn én utløsende miljøfaktor for T1D generelt.

Visse faktorer ved kostholdet er mistenkt å kunne bidra til utvikling av T1D (Stene & Joner 2000). Kortvarig amming, tidlig introduksjon av kumelk, gluten og soyaproteiner, samt nitrat og nitritt er blant disse. Samtidig er det funn fra dyrestudier som kan tyde på at vitamin D, samt store doser av B-vitaminet nikotinamid (niacinamid), kan ha en forebyggende effekt på T1D. Det foreligger likevel ingen klare indikasjoner på sammenhenger mellom disse miljøfaktorene fra kostholdet og utvikling av T1D, og det påpekes at dette er områder der det kreves mer forskning. I tillegg er flere virusinfeksjoner, blant annet fra rubellavirus og enterovirus, trukket frem som potensielle utløsende faktorer for T1D hos genetisk disponerte individer (Achenbach et al. 2005). Også på dette feltet finner man motstridende funn. Knip og medarbeidere (2005) henviser til at virusinfeksjoner er en sannsynlig trigger for autoimmunitet mot betaceller, mens blant annet Graves og medarbeidere (2003) fant ikke en slik assosiasjon.

### 2.3. Drikkevann

Jeg vil undersøke forholdet mellom drikkevann og T1D i denne studien. Drikkevannsforskriften slår fast at drikkevann skal være hygienisk betryggende, klart og uten fremtredende lukt, smak eller farge (HOD 2002). Det skal ikke inneholde fysiske, kjemiske eller biologiske komponenter som kan medføre fare for helseskade ved vanlig bruk. Det er i forskriften fastsatt kvalitetskrav til drikkevann i form av grenseverdier for mange komponenter i vannet. Kvalitetskravene gjelder også flaskevann, men omfatter ikke det som kalles naturlig mineralvann. Verdens helseorganisasjon gir på samme måte anbefalte grenseverdier for en lang rekke stoffer i drikkevann (WHO 2008).

I en nasjonal kartlegging av drikkevannets kjemiske sammensetning rapporteres det om at den kjemiske drikkevannskvaliteten i Norge, sett opp mot norske kvalitetskrav, generelt er god (Flaten 1991). Likevel påpekes det at for en del av komponentene i vannet, blant annet pH, kalsium, jern, mangan og fargetall, er normene for godt drikkevann overskredet i 9 % av prøvene. Flaten henviser til at dette reflekterer to hovedproblemer ved den norske drikkevannsforsyningen: (1) mange vannkilder inneholder høye konsentrasjoner av humus, og (2) vannet er bløtt og surt i store deler av landet, og kan derfor virke korroderende på rør, sammenføyninger og andre installasjoner i vannsystemet. Flere av de samme funnene er også rapportert av Hongve og medarbeidere (1994),



som blant annet påpeker at svært få av de undersøkte vannverkene i deres studie oppfyller normene for korrosjonsbegrensende parametre (pH, alkalitet og kalsium).

Når det gjelder drikkevann og eksponering av ulike stoffer, er det gjennomført flere studier som har tatt for seg ulike komponenter i vannet og risiko for T1D. Både tungmetaller, mineraler, spormetaller og andre vannkvalitetsparametre i vann er undersøkt. Det er funnet en assosiasjon mellom sink og redusert risiko for T1D i to økologiske studier (Haglund et al. 1996; Zhao et al. 2001), en kasus-kontroll studie (Samuelsson et al. 2010), samt i en dyrestudie (Ohly et al. 2000). Stene og medarbeidere (2002) fant tilsvarende en sammenheng mellom sink og utvikling av T1D som kun var nær signifikant ( $p = 0,10$ ) etter å ha justert for potensielle konfundere. Moltchanova og medarbeidere (2004) fant derimot ingen effekt av sink på risiko for T1D.

I studien til Stene og medarbeidere (2002) ble vannets surhetsgrad (pH) også signifikant assosiert med T1D. Assosiasjonen var til stede selv etter justering for potensielle konfundere og ekskludering av individer med et kjent beskyttende gen. Drikkevann med pH på 6,2-6,9 ga nesten fire ganger så høy odds for T1D ( $OR = 3,73$ ) i forhold til referansegruppen som hadde høyest pH på  $\geq 7,7$ . Styrken til assosiasjonen mellom pH og T1D var lik i alle aldersgrupper. Winkler og medarbeidere (2008) har også rapportert assosiasjon mellom lav pH og risiko for T1D. Resultatet var derimot ikke signifikant etter justering for potensielle konfundere.

Høye nitratkonsentrasjoner i drikkevann er blitt vist å være assosiert med økt risiko for T1D (Kostraba et al. 1992; Parslow et al. 1997). Andre studier har derimot ikke funnet denne assosiasjonen mellom risiko for T1D og nitrat (Winkler et al. 2008; Zhao et al. 2001). Magnesium er også foreslått å kunne ha en effekt på T1D ved å redusere risikoen for sykdom (Zhao et al. 2001), men i blant annet Stene og medarbeideres studie (2002), fant de ingen assosiasjon med risiko for T1D verken for magnesium eller andre variable de analyserte (fargetall, jern, aluminium, kobber og mangan).

Jeg ønsker med denne studien å undersøke drikkevannsvariable som både er undersøkt tidligere, men også variable som ikke tidligere er sett på i sammenheng med T1D, slik som bly. I avsnitt 2.3.2 er alle vannkvalitetsvariable som undersøkes i studien beskrevet nærmere.

### 2.3.1 Drikkevannsforsyning i Norge

Vannet i drikkevannsforsyningen kan deles inn i råvann, renvann og nettvann (FHI 2004). Vann som ledes til vannverket for behandling, kalles råvann. Råvann tilsvarer derfor vann i drikkevannskilden. Ferdig behandlet vann ut fra behandlingsanlegget kalles renvann, mens levert vann til forbruker kalles nettvann.

De fleste store vannverkene i Norge bruker overflatevann som råvannskilde, og totalt forsyner overflatevannverk hele 90 % av abonnementene i landet (FHI 2004). Vannverk som benytter grunnvann, forsyner ofte mindre tettsteder og spredt bebyggelse. Disse vannverkene forsyner derfor kun 10 % av befolkningen, men det er likevel ca. 35 % av vannverkene som henter råvann fra grunnvannet. Norsk overflatevann har sammen med lav alkalitet og lavt innhold av kalsium, ofte lav pH-verdi (Vik & Hongve 1988). Vannets surhet har stor innvirkning på utløsning av metaller i vannet, og allerede tidlig på 70-tallet ble det innført kvalitetskrav i forhold til drikkevannets pH-verdi. En pH-verdi på 8,0-8,5 ble da anbefalt for å redusere utløsning av tungmetaller fra armaturer og vannledninger.

Hensikten med vannforsyningsnett er å transportere nok drikkevann frem til forbrukerne på en hygienisk betryggende måte (FHI 2004). Vannforsyningsnett består av overføringsledninger eller tunneller fra kilde til vannbehandlingsanlegg, samt fordelingsnett og stikkledninger (internt fordelingsnett) i forbruksområdet. Å forebygge begroing, korrosjon og innlekking av forurensninger, er blant de viktigste hensyn som må tas ved utforming, drift og vedlikehold av vannforsyningsnett. Når det gjelder korrosjon kan dette føre til vannkvalitetsendringer.

Med *korrosivt vann* (aggressivt vann) menes vann som virker tærende på ledningsnett, armatur og andre installasjoner (FHI 2004). I vann kan korrosjon skje enten ved ren oppløsning av et materiale, eller ved en kjemisk reaksjon mellom materialet og vannet, samt stoffer løst i vannet (Vik & Hongve 1988). Nesten all korrosjon i vann skjer ved reaksjon mellom oksygen og metall, og blant annet pH, alkalitet og hardhet i vannet kan påvirke prosessen. Generelt kan en si at jo lavere pH-verdien er i vannet, jo høyere er potensialet for korrosjon (WHO 2007). Bergartene i Norge er hovedsakelig harde og nøytraliserer i liten grad surt regnvann (FHI 2004). Både norske og utenlandske undersøkelser har vist at innhold av tungmetaller kan være betydelig lavere i pH-justert drikkevann enn i surt vann.

Vann som står stille i ledninger og armatur vil få økte konsentrasjoner av de metaller vannet er i kontakt med, for eksempel sink som avgis fra messingarmatur, og bly og kobber fra armaturer, rør og lignende innomhus (FHI 2004).

En *vannbehandlingsprosess* er en prosess som endrer vannets fysiske, kjemiske eller mikrobiologiske sammensetning (FHI 2004). Vannbehandling etableres for å sikre et hygienisk betryggende og brukmessig tilfredsstillende drikkevann. Det finnes en rekke forskjellige typer vannbehandlingsmetoder som kan tas i bruk, og disse velges ut fra vannkildens karakter, råvannets kvalitet, anleggets størrelse, driftsforhold og økonomi. Det finnes flere ulike vann- behandlingsprosesser som benyttes i norske vannverk.

Vannbehandling kan blant annet ha til hensikt å fungere som *hygienisk barriere*, og blir oftest forbundet med desinfeksjon; en prosess som inaktiverer og/eller fjerner smittestoffer (FHI 2004). Ved desinfeksjon reduseres antallet smittestoffer i vannet til et nivå som ikke lenger medfører smittefare. I veilederen for drikkevannsforskriften (HOD 2002) nevnes flere mulige behandlingsmetoder: klorering, UV-bestråling, ozonering, membranfiltrering og koagulering (kjemisk felling)/filtrering.

Videre kan vannbehandling ha mål om å *fjerne humus- og turbiditet* (FHI 2004). Flere former for koagulering (kjemisk felling), med etterfølgende filtrering og membranfiltrering er benyttet til dette. *Korrosjonskontroll* er også en viktig del av vannbehandlingen, og hensikten er å redusere utløsningen av tungmetaller og andre stoffer fra blant annet armatur og vannledninger. Ved en rekke vannverk med surt råvann justeres pH-verdien til 8,0-8,5 for blant annet å redusere korrosjon. Vannet tilsettes da enten knust marmor eller -kalk, lut eller soda. Korrosjon skyldes et komplekst forhold mellom pH-verdi, oksygeninnhold, karbondioksidinnhold, alkalitet, hardhet og temperatur. Høyt innhold av ioner, som klorid og sulfat, vil også kunne øke korrosjonen.

*Alkalisering* betyr å heve vannets pH-verdi (FHI 2004). Høy alkalitet hindrer store svingninger i vannets pH-verdi, og har dermed positiv effekt med hensyn til utløsning av tungmetaller. Per definisjon er alkaliteten lik 0 når  $\text{pH} < 4,5$ . I norsk overflatevann er alkaliteten primært en funksjon av vannets innhold av karbonat, hydrogenkarbonat og hydroksid, og brukes derfor som en indikator på konsentrasjonen av disse.

### 2.3.2 Oversikt over vannkvalitetsvariable i studien

I denne studien er utvalgte komponenter i drikkevannet undersøkt. Jeg vil her beskrive disse vannkvalitetsvariablene nærmere, mens datagrunnlaget for komponentene presenteres først i kapittelet om materiale og metode.

**pH.** pH-verdi er et mål på vannets innhold av  $\text{H}_3\text{O}^+$ -ioner, hydroniumioner (FHI 2004). pH-verdiene angis med tall fra 0 til 14. Vann med pH på 7 betegnes som nøytralt, vann med pH mindre enn 7 som surt (lav pH-verdi), og vann med pH større enn 7 som alkalisk eller basisk (høy pH-verdi). pH i vann er et mål på syre-base likevekt og er, i de fleste naturlige vann, kontrollert av karbondioksid-bikarbonat-likevektsystemet (WHO 2007). En økt karbondioksidkonsentrasjon i vannet vil derfor gi lavere pH, mens en reduksjon vil føre til at pH stiger. Temperatur vil også kunne påvirke likevektene og pH. I vann med en bufferkapasitet med bikarbonat, karbonat og hydroksylioner, vil temperatureffekten modifieres.

Overflatevannet i Norge er som regel surt eller nøytralt (FHI 2004). Normalt bestemmes pH-verdien av karbondioksidinnholdet i vannet eller av innhold av svovelsyre fra sur nedbør (pH-verdien i regnvann som ikke er forurenset er ca. 5,6 på grunn av likevekten med luftens  $\text{CO}_2$ -innhold, og regn med lavere pH-verdi kalles sur nedbør). Antropogenisk (menneskeskapt) forurensing av økosystemer, forårsaket av atmosfærisk langtransport av forurensing, har vært en viktig miljøsak i Skandinavia siden 1970-tallet (Hongve et al. 2004). Dette er trukket frem som et viktig element i forhold til lav pH i vann blant annet i Norge. Avsetting av sure materialer i vann og jord resulterer i mobilisering og transport av blant annet metaller (Goyer et al. 1985). Dette gjelder spesielt bly, kadmium, kvikksølv og aluminium. Metallene mobiliseres fra generelt faste steder, for eksempel fra berggrunnen, til medier som bidrar til menneskelig eksponering, som vann og mat. Det kan også skje en transformasjon av metaller til mer giftige former i disse prosessene (for eksempel akrylering av kvikksølv til metylkvikksølv). Sur nedbør kan derfor påvirke menneskers eksponering for giftige kjemikalier via to ruter: akkumulasjon av kjemikalier i matkjeden, og forurensing av drikkevann (Nordberg et al. 1985).

Drikkevannsforskriftens grenseverdi for pH er satt som et intervall, der nettvann til forbruker skal ha en pH-verdi som ligger mellom 6,5 og 9,5 (FHI 2004). Flaten (1991) benytter derimot kvalitetsnormer for drikkevann fastsatt i 1987 i sin studie. Han definerer derfor pH 7,5 – 8,5 som god kvalitet på drikkevannet, mens pH mellom 6,5 og 9 reflekterer akseptabel kvalitet.

**BLY (Pb).** Bly akkumuleres i kroppen og kan forårsake organskade (Amundsen et al. 2002). Selv ved lave konsentrasjoner kan bly være giftig for organismer, inkludert mennesker (Sheng et al. 2004). Bly virker på en lang rekke organer, bl.a. nervesystemet, nyrene og bloddannelse. Små barn er spesielt utsatt, da de i større grad er eksponert for bly i miljøet (Leggett 1993). De har mer kontakt med bly i jord, støv og maling, de utforsker omgivelsene etter «hånd-munn-metoden», de har økt turnover av bly fra bein og inn i blod, og de har utviklede organer og forsvarsmekanismer. Amundsen og medarbeidere (2002) viser til at bly ikke metaboliseres i menneskekroppen, og utskilling gjennom nyrene er avhengig av plasmakonsentrasjonen. De henviser til at bly i plasma og bløtdeler er lettere å mobilisere for utskilling ( $T_{1/2}$  er henholdsvis 35 og 40 dager), enn blydepotet i skjelettet ( $T_{1/2}$  er 20 - 30 år).

Opptak i menneskekroppen og potensiale for forgiftning, er avhengig av flere faktorer. Disse faktorene innebærer selve kildeeksponeringen (blyinnhold og type), absorpsjonsvei (mage-tarm,

lunger eller hud), alder og repetert eksponering over tid (Amundsen et al. 2002). Mahaffey (1995) viser til forhold ved kostholdet som kan øke de alvorlige konsekvensene av eksponering av bly fra miljøet; uregelmessig matinntak (for eksempel perioder med faste), høyt inntak av fett, og mangel på kalsium og jern i dietten. Det er vist at inntak av bly i perioder med faste resulterer i større opptak av bly enn dersom inntaket hadde vært gjort sammen med mat. Det finnes ikke data på den samme mekanismen hos barn, men Mahaffey (1995) påpeker likevel at det er sannsynlig at dette resultatet kan ekstrapoleres til å gjelde barn.

Det finnes ulike former for bly, og organiske blyforbindelser som tetraetylbley og tetrametylbley er svært giftige, sammenliknet med de uorganiske forbindelsene (Mahaffey 1977). Selv om problemet med blyforgiftning de senere år er kraftig redusert, er fremdeles kronisk eksponering for lave blynivåer viktig i et folkehelseperspektiv (Tong et al. 2000). Innhold av bly i drikkevann er sett på som en viktig kilde for eksponering av bly i flere nasjoner (Ryan et al. 2000). Norske vannkilder inneholder derimot normalt små mengder bly, mindre enn 1-5 µg/l (FHI 2004).

Hovedkilden til bly i drikkevann er vannforsyningsnettene, spesielt loddemetaller og armatur (FHI 2004). Her til lands er det nå forbudt å bruke blyholdige legeringer i ledningsnett, loddemetall og armatur, men en del plastrør kan også avgi bly. Resultatet fra Spormetallprosjektet (Hongve et al. 1994), viste at det var signifikant høyere konsentrasjoner av tungmetaller, herunder bly, i renvannet enn i råvannet fra de fleste vannverk. Dette kan tyde på korrosivt vann i det norske drikkevannssystemet.

Drikkevannsforskriftens og WHO's grenseverdier for bly er 10 µg/l.

**Sink (Zn).** Sink er et essensielt sporelement som finnes i praktisk talt all mat og drikke i form av salter eller organiske komplekser (FHI 2004). Sinkinnholdet i norske vannkilder er stort sett lavt, og maten er derfor vanligvis hovedkilden til sinkeksponering. Ved korrosjon av galvaniserte (sinkbelagte) rør og komponenter i ledningsnettene, kan bidraget fra drikkevann imidlertid bli betydelig.

Sink er nødvendig for menneskets helse, og det er ikke påvist negative effekter som følge av sinkinntak gjennom drikkevannet (FHI 2004). Det har imidlertid vært registrert sykdom hos kuer og kalver som har drukket vann med ekstremt høyt sinkinnhold. Høyt sinkinnhold i drikkevannet som følge av korrosjon er betenkelig, fordi korrosjonen også kan løse ut helseskadelige tungmetaller som kadmium sammen med sink. Drikkevannsforskriften angir ingen grenseverdi for sink. Konsentrasjoner over 1000 µg/l indikerer likevel for høy korrosjon i ledningsnettene. Mens konsentrasjoner over 5000 µg/l kan gi bitter smak, blakkethet og kornede avleiringer.

**Mangan (Mn).** Mangan kommer normalt fra berggrunnen (FHI 2004). Manganinnholdet i norske vannkilder ligger normalt lavere enn 0,05 mg/l, men forsuring kan føre til økt manganinnhold i vannkilder. Mangankonsentrasjoner høyere enn 0,1 mg/l kan gi dårlig smak på vannet, og ved høyere manganinnhold enn 0,5 mg/l kan det oppstå avsetninger i ledningsnettene. I følge Folkehelseinstituttet (2004) har inntak av mangan via drikkevann ingen helseeffekter. Derimot henvises det til at utfelt mangan i vannet kan ha en indirekte helseeffekt ved at desinfeksjonseffektiviteten av UV-anlegg reduseres slik at patogene organismer kan slippe gjennom anlegget.

Drikkevannsforskriftens grenseverdi for mangan er 0,05 mg/l Mn. WHO (2008) anbefaler en grense på 0,4 mg/l.

**Nitrat ( $\text{NO}_3$ ) og nitritt ( $\text{NO}_2$ ).** I følge norske registreringer har de fleste overflatevannkilder et nitratinnhold lavere enn 1 mg/l (FHI 2004). I grunne brønner i jordbruksområder er det imidlertid funnet meget høye nitratverdier (opptil ca. 60 mg/l), grunnet gjødsling av dyrket mark. I vannkilder hvor det ikke er jordbruk i nedbørfeltet, er ofte nitratinnholdet i vannet tilsvarende nedbøren.

Innholdet av nitritt er normalt meget lavt. Dersom nitritt påvises i vann i større mengde enn 5 µg/l, skyldes dette ofte fersk kloakkforurensning.

Drikkevannsforskriftens grenseverdier for nitrat og nitritt er henholdsvis 10 mg/l og 0,05 mg/l. WHO (2008) anbefaler en grenseverdi for nitrat på 50 mg/l og setter grense for nitritt til 3 mg/l.

**Kobber (Cu).** Kobberinnholdet i norske vannkilder er lavt, mindre enn 2-20 µg/l (FHI 2004). Det kan imidlertid forekomme svært høye verdier i drikkevannet (opptil flere mg/l) dersom det skjer korrosjon på kobberrør og armatur. Utløst kobber kan enten skyldes at vannet er spesielt korrosjonsfremmende, at vannet har passert lange rørledninger av kobber, eller at vannet har stått lenge stille i rørene.

Kobber er et essensielt element, og daglig inntak gjennom maten er vanligvis 1-3 mg (FHI 2004). Hos voksne vil absorpsjons- og retensjonshastigheten for kobber avhenge av daglig inntak, så det vil normalt ikke finne sted noen opphopning av kobber i kroppen. I motsetning til hos voksne, er kobbermetabolismen hos barn ikke så godt utviklet. Kobber anses derfor å representere en viss helserisiko. Grundig uttapping av henstandsvann i armatur/ ledningsnett før kranvannet benyttes til drikke og matlaging, reduserer kobberinnholdet betydelig. Temperatur påvirker også utløsningen slik at varmtvannet fra kran aldri bør benyttes i matlaging eller som drikkevann.

Drikkevannsforskriftens grenseverdi for kobber i vann ut fra behandlingsanlegget er 0,1 mg/l, og hos abonnent 1,0 mg/l (HOD 2002). WHO har anbefalt en grenseverdi på 2 mg/l.

**Fargetall.** Vannets innhold av organisk stoff kan karakteriseres ved ulike metoder, og en av de vanligste er bestemmelse av fargetall (FHI 2004). Fargetall defineres som en proxy for humus. Fordi de fleste norske vannverk utnytter overflatevannkilder, har man et påviselig humusinnhold i nesten alt norsk drikkevann. Høyt fargetall i norske vannkilder skyldes normalt høyt innhold av humus. Akvatisk humus, innhold av organisk materiale i vannet, har ingen kjente direkte helseeffekter. En viktig effekt er likevel at humus i drikkevann reduserer virkningsgraden av de ulike prosesser som benyttes til desinfeksjon. Spesielt vil humusholdig vann føre til rask svekking av strålingsintensiteten ved UV-bestråling. Klor inaktiveres ved at det reduseres til klorid ved oksidasjon av organisk stoff. Humus som er delvis nedbrutt ved oksidasjon, vil også kunne forårsake økt begroing i ledningsnett, og derved øke slamdannelsen i forhold til om det naturlige organiske stoffet ikke var blitt oksidert.

Drikkevannsforskriftens grenseverdi for farge er 20 mg/l. Grenseverdien er satt på bakgrunn av bruksmessige og estetiske hensyn, samt helsemessig usikkerhet. Som indikasjon på god drift av koaguleringsanlegg som skal fungere som hygienisk barriere, bør fargen ut fra anlegget være under 10 mg/l. Ved bruk av jern- eller aluminiumsbaserte koaguleringsmidler, anbefales farge <5 mg/l.

**Intestinale Enterokokker.** En gruppe bakterier som før ble kalt "Fekale streptokokker", kalles nå "Intestinale enterokokker" (FHI 2004). Disse enterokokkene finnes i mindre mengde i avføring enn de koliforme bakteriene, men de holder seg lenger aktive i vannresipienter, både i ferskvann og sjøvann.

De er derfor en bedre indikator for tilstedeværelse av smittestoffer med bedre overlevelsessevne enn de koliforme bakteriene.

***Clostridium Perfringens.*** En annen type indikatorbakterie er *Clostridium perfringens*, eller retttere sagt sporene av denne bakterien. Sporer er overlevelsesstadiet til en del bakterier, og sporene kan holde seg aktive lenge etter at den vegetative formen av bakterien er inaktivert. *Clostridium Perfringens* benyttes spesielt til å påvise gammel forurensning, eller utbredelsesområdet og påvirkningsgraden fra et permanent, fekal utslipp.

***Magnesium (Mg).*** Magnesium er et av de vanligste grunnstoffene i jordskorpen, og magnesium i vann kommer normalt fra berggrunnen (FHI 2004). Magnesium bidrar til vannets totale hardhet. Magnesium kan forårsake bitter smak på vannet i høye konsentrasjoner. Smaksproblemer vil normalt ikke oppstå før innholdet overstiger 100 mg/l, men tilstedeværelsen av klorid i drikkevannet samtidig med magnesium, vil kunne gi smaksproblemer ved lavere magnesiuminnhold. Magnesiuminnholdet i norsk drikkevann er sjelden over 10 mg/l.

Drikkevannsforskriften angir ingen grenseverdi for magnesium. Hensynet til hardt vann tilsier likevel at magnesiuminnholdet bør være lavere enn 10 mg/l.

***Aluminium (Al).*** Aluminium er også et vanlig metall i jordskorpen, og i norske vann- forekomster er aluminium ofte assosiert med leire (FHI 2004). Innhold av oppløst aluminium er meget lavt i nøytralt eller alkalisk vann, men ved lavere pH enn 5,5 økes vannets evne til å oppløse aluminium fra jordlagene. Aluminium benyttes som koaguleringsmiddel i vannbehandlingsanlegg for å redusere organisk materiale, farge, turbiditet og mikroorganismer (WHO 2008). Slik bruk kan føre til økt konsentrasjon av aluminium i drikkevannet.

Drikkevannsforskriftens grenseverdi for aluminium er 0,2 mg/l. Grenseverdien er primært satt for å begrense etterfelling av aluminium på ledningsnettet når vannet behandles ved koagulering. WHO har ikke funnet grunn til å fastsette helsebasert grenseverdi for aluminium i drikkevann.

***Jern (Fe).*** Jern i vannforekomster kommer normalt fra sedimentene, berggrunnen eller jordsmonnet (FHI 2004). Det er ikke uvanlig med et jerninnhold på flere mg/l i grunnvann i fjell, men jern i drikkevannet kan også skyldes tæring på jernrør i vannforsyningsnettet. Høye jernkonsentrasjoner kan gi betydelige estetiske ulemper og gjøre vannet utjenlig til konsum, til klesvask og føre til misfarging av sanitærutstyr. Utfelt jern i vannet vil kunne redusere desinfeksjonseffekten. Ved UV-anlegg kan partiklene skjerme for UV-strålene, og mikroorganismer vil dermed kunne passere gjennom anlegget. Foreligger jernet i redusert form, vil det gi vekstmuligheter for jern- bakterier. Vekst av slike bakterier kan føre til at det dannes store mengder rustslam i ledninger og bassenger.

Drikkevannsforskriftens grenseverdi for jern er 0,2 mg/l.

***Restklor.*** Klor benyttes i flere vannverk som desinfeksjonsmiddel (FHI 2004). Den desinfiserende effekten av klor er ikke bare avhengig av klorkonsentrasjonen, men også av kontakttiden i vannet. I drikkevannsforskriften er det derfor satt krav om at vannet skal ha et innhold av fritt klor på minimum 0,05 mg/l etter minst 30 minutters kontakttid, for at desinfeksjon med klor skal fungere som den hygieniske barrieren den er tiltenkt som. Dersom det jevnlig påvises tarmbakterier i råvannskilden bør restklorinnholdet ligge over nevnte minimumsverdi.

Avhengig av vannkvaliteten, spesielt som følge av innholdet av organisk stoff, vil noe av den tilførte klormengde bli utilgjengelig som desinfeksjonsmiddel. Videre kan klor, som er et kraftig oksidasjonsmiddel, reagere med naturlig organisk materiale (NOM) i vannet, blant annet humus, og forårsake dannelse av en rekke desinfeksjonsbiprodukter, herunder lukt- og smakskomponenter. Generelt vil ubehaget med lukt og smak av klor tilta med økende tilsetning av klor, selv om det måles samme restklormengde. Dette skyldes at når vannet inneholder stoffer som gjør at man må øke klordosen, blir det dannet mer av stoffene som gir lukt- og smaksulempere. Når drikkevannet har et lavt fargetall, er nødvendig klordose vanligvis så lav at lukt- og smaksulempene er marginale. En så lav klor-tilsetning vil også begrense dannelsen av potensielt helseskadelige klororganiske forbindelser.

## 2.4 Forskningsspørsmål

På grunnlag av tidligere undersøkelser kan vi slå fast at sammenhengen mellom drikkevannskvalitet og T1D ikke er godt nok forstått. Det er flere som antyder sammenhenger enten i positiv eller negativ retning, men det er behov for mer forskning på området for å bekrefte de ulike teoriene. Dersom en kan påvise at visse miljøfaktorer spiller en rolle i utviklingen av T1D kan denne kunnskapen potensielt brukes i forebyggende tiltak i fremtiden (Stene & Jøner 2000).

Målet med denne studien er å *undersøke sammenhengen mellom drikkevannskvalitet og utvikling av T1D hos barn i Norge*. Jeg vil undersøke tidligere funn, men også sammenhenger mellom drikkevann og komponenter i drikkevannet som ikke er undersøkt tidligere.

Nullhypotesen,  $H_0$ , i studien er at kvaliteten til drikkevannet ikke har betydning for utvikling av type 1 diabetes hos barn.



### 3. MATERIALE OG METODE

Datakildene i studien omtales i den kommende teksten som datagrunnlaget, mens den sammenstilte tabellen med informasjon om antall barn, innbyggertall og drikkevannskvalitet, kalles forskningsfilen. Først presenteres datagrunnlaget i studien. Deretter beskrives organiseringen av dette datagrunnlaget, og hvordan forskningsfilen er etablert. Til slutt blir de statistiske metodene som benyttes i studien omtalt.

#### 3.1 Studiedesign

Dette er en økologisk studie der kommune benyttes som analyseenhet. Den avhengige variabelen i studien er barn med T1D (kasus), mens variablene som reflekterer vannkvalitet tas inn i studien som forklaringsvariable for T1D, det vil si eksponeringsvariable.

#### 3.2 Datagrunnlag om diabetes og drikkevannskvalitet

Det benyttes tre ulike datagrunnlag i studien: Vannverksregisteret, Spormetallprosjektet og Barne-diabetesregisteret. De tre datakildene er nærmere beskrevet under.

##### 3.2.1 Barnediabetesregisteret

Barnediabetesregisteret er et Nasjonalt medisinsk kvalitetsregister for barne- og ungdomsdiabetes som ble opprettet i 2006 (UUS 2009). Barnediabetesregisteret er en sammenslåing av to tidligere registre: *Norsk Diabetesregister* og *Barnediabetes og Kvalitet*. Norsk Diabetesregister har vært etablert siden 1989, og har siden det prospektivt registrert opplysninger om alle nye tilfeller av diabetes hos barn og ungdom under 16 år, ved alle barneavdelingene i Norge. Barnediabetes og Kvalitet ble etablert i 2000, og har årlig gjennomført en undersøkelse av alle barn og ungdom med diabetes i Norge.

Barnediabetesregisteret har nå overtatt oppgavene som tidligere har ligget under de to omtalte registrene. I registeret finnes det opplysninger om blant annet alder, høyde, vekt, bosted, etnisitet, om barnet har andre sykdommer og om andre i familien har diabetes. I tillegg blir det samlet inn blodprøver ved diagnosetidspunkt og på årskontroller. Alle som er registrert i Barnediabetesregisteret har skrevet under på en samtykkeerklæring om at opplysningene kan benyttes i kvalitetsarbeid og forskning. Ascertainment for nydiagnostiserte barn med T1D i registeret er nylig beregnet til 92 % (Skriverhaug et al. 2010), noe som reflekterer at registeret er relativt komplett.

Antall nydiagnostiserte Type 1 diabetikere som er registrert i perioden 1989-2003, hentes inn i studien fra Barnediabetesregisteret. Antall kasus er oppgitt som et samlet antall per år i hver kommune. I tillegg benyttes også data i forhold til hvor mange personer som regnes for å være under risiko for T1D, det vil si totalt antall barn som bor i den enkelte kommune i perioden. Disse tallene er hentet fra Folkeregisteret.



### 3.2.2 Vannverksregisteret

Vannverksregisteret (VREG) er et nasjonalt register med historiske data over vannverk som forsyner minst 50 personer eller minst 20 husstander/hytter og har vært administrert av Folkehelseinstituttet (FHI 2006). Vannverksregisteret inneholder opplysninger om ca. 1700 vannverk i Norge, og til sammen leverer disse vann til over 4 millioner mennesker. Opplysningene baserer seg på vannverkenes egen rapportering. Gjennom Vannverksregisteret har en mulighet til å overvåke norsk vannforsyning og identifisere problemer. Dette er et viktig grunnlag for å kunne opprettholde og videreutvikle kvaliteten i norsk vannforsyning.

Vannverksregisteret omfatter blant annet opplysninger om administrative forhold, størrelse, transportsystem, økonomi, vannkilder og vannbehandling. I tillegg er det registrert data for mange vannkvalitetsvariable, både i råvann, renvann og nettvann for det enkelte vannverk. Data har vært samlet inn årlig siden 1998, men det finnes også data fra og med 1993. I denne studien benyttes vannverksdata fra 1993 til 2007, og i datagrunnlaget finnes det verdier for vannkvalitetsvariablene fra 433 ulike kommuner.

Av de 12 utvalgte vannkvalitetsvariablene fra Vannverksregisteret er alle, utenom to av pH-variablene, målt i nettvann. Verdier fra nettvann er primært valgt da de representerer vannverdier nærmest forbrukerne i vannforsyningsnett, og derfor best reflekterer det vannet barna i studien er eksponert for gjennom drikkevannet. I tillegg til variablene, ble kommunenummer, kommunenavn og det totale antallet personer som forsynes med vann fra hvert vannverk, tatt inn i forskningsfilen.

### 3.2.3 Spormetallprosjektet

Spormetallprosjektet er en forkortet tittel av rapporten *Landsoversikt – drikkevannskvalitet, spormetaller i vann fra norske vannverk* gjennomført av Hongve og medarbeidere (1994). Rapporten presenterer resultater fra en landsomfattende undersøkelse av vannkvalitet fra et stort antall vannverk i perioden 1986-1991. Prosjektet ble gjennomført for Folkehelseinstituttet.

Fire vannkvalitetsvariable fra Spormetallprosjektet blir analysert i studien; magnesium, sink, bly og aluminium. I det originale datagrunnlaget er det registrert måleverdier analysert i råvann og renvann. For de utvalgte variablene er det kun sett på verdier målt i renvann, da disse verdiene reflekterer vannkvaliteten hos forbruker bedre enn råvannsverdiene. Det er stort sett gjort to målinger per spormetall ved hvert vannverk (en på våren og en på høsten samme år). Enkelte vannverk har derimot kun registrert en måleverdi, mens andre vannverk har registeret opp til fire målinger av de ulike variablene.

I datagrunnlaget er det registrert data for 297 ulike kommuner. Etter å ha organisert dataene for bruk i studien, er det 280 kommuner med registrerte vanndata for spormetaller igjen i forskningsfilen. Årsaken til at noen kommuner faller bort etter organisering av dataene, er både på grunn av manglende data for enkelte kommuner, samt endring av flere kommunenummer siden den gangen Spormetallprosjektet ble gjennomført. Flere vannverk har ikke registrert måleverdier for spormetallene som blir analysert i dette prosjektet, og ble derfor fjernet fra datamaterialet. I tillegg har endring av kommunenummer gjort det nødvendig å legge verdiene fra noen kommuner til i andre kommuner. Verdiene for de kommunene dette gjelder, ble derfor inkludert i den gjeldende kommunen ved å benytte et vektet gjennomsnitt av vanndataene med antall innbyggere som vekt. Dette gjelder Skjeberg som inngår i Sarpsborg (kommunenummer: 0105), Hedrum som inngår i Larvik

(0709), Moland som inngår i Arendal (0906) og Skjerstad som inngår i Fauske (1841). I tillegg har Våle og Ramnes endret kommunenavn og heter nå samlet Re (0716).

### 3.3 Organisering av data og etablering av forskningsfil

I dette avsnittet presenteres fremgangsmåten som er benyttet i forhold til å organisere data-grunnlaget i studien. Resultatet av denne organiseringen har munnet ut i forskningsfilen som anvendes videre i analysene.

Alle data er organisert manuelt ved bruk av Microsoft Office Excel 2007 i Windows Vista. Slike manuelle operasjoner er alltid beheftet med mulighet for å gjøre feil. Under bearbeidingen av dataene har det derfor vært fokus på nøyaktighet, og operasjonene i Excel ble dobbeltsjekket underveis i arbeidet.

#### 3.3.1 Organisering av datagrunnlag

*Barnediabetesregisteret.* Antall kasus som er registrert i årene 1989-2003 ble summert per kommune, og det ble regnet ut gjennomsnitt av det totale antallet barn i hver kommune (populasjon under risiko) for de samme årene. Disse data ble senere satt sammen med vannverksdata og data fra Spormetallprosjektet til et datasett for videre analyse.

*Vannverksregisteret.* Ved organisering av data fra Vannverksregisteret ble først variable som ikke skulle sees videre på i studien fjernet fra datasettet, og de 12 nevnte vannvariablene fra forrige avsnitt ble stående igjen. Gjennomsnittsverdier for hver enkelt variabel ble regnet ut for hvert vannverk. I kommuner med flere enn ett vannverk, ble det deretter regnet ut et vektet gjennomsnitt per variabel for hver kommune. Antall innbyggere i kommunen som mottar vann fra de ulike vannverkene ble brukt som vekt. Ved utregning av de vektete gjennomsnittene ble det benyttet funksjonen Pivottabell i Excel. Hver enkelt variabel ble behandlet for seg selv, før verdiene til slutt ble satt i et samlet datasett med vektete gjennomsnitt.

I Pivottabellene ble kommunenummer satt som radetiketter. Parametre som ble satt inn i verdi-feltene i tabellen var antall personer som mottar vann fra vannverkene (*Pop med måledata*) og produkt av antall innbyggere og variabelverdi, for eksempel jern (*Produkt*). Det ble også opprettet en ny kolonne i tabellen ved å bruke *beregne felt*-funksjonen under *Pivottabellverktøy*-fanen. Den nye kolonnen ble kalt *Vektet gjennomsnitt* og ble satt som resultatet av "Sum av produkt"/"Sum av Pop med måledata". Figur M-1 viser et utsnitt av Pivottabellen ved utregning av verdier for jern.

Knr	Pop med måledata	Produkt	Vektet gj.snitt_Jern
101	76200	2015,38	0,03
104	150792,4	10456,07	0,07
105	467802	14568,24	0,03
106	651447	24610,22	0,04
111	10868	48,91	0,01
118	3820	264,06	0,07
119	17000	775,20	0,05

**Figur M-1.** Figuren viser et utsnitt av Pivottabellen for jern. Vektet gjennomsnitt av jern for sju kommuner vises i tabellen. Knr = kommunenummer.

Beregning av gjennomsnittverdier for pH ble utført ved å gå veien om hydroniumionkonsentrasjonen ( $[H_3O^+]$ ). pH-verdier er en funksjon av den negative logaritmen til hydroniumionkonsentrasjonen i en løsning, det vil si at lav pH indikerer en høy konsentrasjon av hydroniumioner. Å ta direkte gjennomsnitt av pH-verdiene kan derfor føre til at vannets pH-verdi blir rapportert høyere enn den i virkeligheten er. For å unngå dette ble det gjort en omregning av pH-verdiene til  $H_3O^+$ -konsentrasjon ved hjelp av funksjonen  $[H_3O^+] = 10^{-pH}$ . Vektete gjennomsnitt ble regnet ut fra disse verdiene i en Pivottabell på samme måte som beskrevet over, og resultatene ble deretter regnet tilbake til pH-verdier ( $pH = -\log [H_3O^+]$ ). Disse omregnede pH-verdiene blir inkludert i den endelige forskningsfilen for analyse.

*Spormetallprosjektet.* Data fra Spormetallprosjektet ble på samme måte som variablene i Vannverksregisteret, organisert i Excel. Det ble regnet ut gjennomsnittsverdier og vektete gjennomsnitt, og antall personer som er tilknyttet de ulike vannverkene ble benyttet som vekt i utregningen. Ved utregning av de vektete gjennomsnittene ble formelen =  $SUMMERPRODUKT(VEKT,VERDI)/SUMMER(VEKT)$  i Excel benyttet.

I datamaterialet fra Spormetallprosjektet var det flere verdier som var oppgitt som mindre enn nedre deteksjonsgrense (for eksempel  $< 0,5 \mu\text{g/l}$  for bly). For disse ble laveste deteksjonsgrense benyttet.

Ved sammenstilling av data fra Spormetallprosjektet, Vannverksregisteret og Barnediabetesregisteret i en felles tabell i Excel hadde flere av kommunene ulike nummer. Kommunnavn ble derfor benyttet som koblingsnøkkel mellom de tre datasettene. Jeg ser på kommunenavn som det mest stabile kjennetegnet, da kommunenummer kan ha blitt endret i tiden mellom registrering av de ulike registrene.

*Interkommunale vannverk.* Det finnes vannverk i Norge som forsyner flere kommuner med vann, såkalte interkommunale vannverk. Verdiene fra disse vannverkene ble inkludert i alle kommuner de forsyner med drikkevann. Antall personer som er oppgitt å motta vann fra de interkommunale vannverkene ble delt på antall kommuner de forsyner, og deretter ble variabelverdiene fra det interkommunale vannverket ført opp i alle de aktuelle kommunene. Som eksempel ble Asker og Bærum interkommunale vannverk (vannverksnummer 020014) inkludert både i Asker og Bærum kommune. Dette ble gjort ved å kopiere verdiene som er oppgitt for det interkommunale vannverket i Vannverksregisteret, og deretter lime verdiene inn ved de to kommunene i datasettet. Det er oppgitt at vannverket forsyner 100000 personer, og verdiene ble derfor registrert med 50000 personer i hver av kommunene som vekt. Videre ble disse verdiene bearbeidet sammen med de andre vannverkene i kommunene. Glitrevannverket er et annet interkommunalt vannverk. Dette vannverket har flere avdelinger og to av disse leverer vann til Drammen og Lier. Drammen og Lier ble derfor ført opp med dobbelt antall innbyggere, og derfor en dobbel vekt i forhold til de andre kommunene som mottar vann fra samme vannverk.

### 3.3.2 Kategorisering av vannkvalitetsvariablene

I de statistiske analysene blir både kontinuerlige og kategoriske verdier av hver variabel analysert. Kategorisering av verdiene gjøres for å kunne fange opp sammenhenger som ikke er lineære i datamaterialet. Variablene er inndelt i to til fire kategorier, avhengig av variabelenes fordeling. For variable som samsvarer med de variablene Stene og medarbeidere (2002) analyserte i sin studie, blir stort sett de samme kategoriene benyttet. Kategorisering av nitrat er derimot gjort ut fra inndelingen som Kostraba og medarbeidere (1992) benyttet. For de øvrige variablene blir kategoriseringen

foretatt ut fra de gjeldende verdiene for hver enkelt variabel i datagrunnlaget. Tabell M-1 viser kategoriene som de ulike vannkvalitetsvariablene er inndelt i, samt bakgrunnen for kategori-inndelingen.

	enhet	Kategori 1	Kategori 2	Kategori 3	Kategori 4	Kilde
pH råvann	-	< 5,5	5,5 – 6,24	6,25 – 6,99	<b>≥7,0</b>	3)
pH renvann	-	< 6,2	6,2 – 6,99	7,0 – 7,69	<b>≥7,7</b>	1)
pH nettvann	-	< 6,2	6,2 – 6,99	7,0 – 7,69	<b>≥7,7</b>	1)
Fargetall	mg /l	<b>&lt; 4,0</b>	4,0 – 9,9	10 – 14,9	≥ 15	1)
Jern	mg/l	<b>&lt; 0,02</b>	0,02 – 0,039	0,04 – 0,079	≥ 0,08	1)
Mangan	mg/l	<b>&lt; 0,01</b>	0,01 – 0,019	0,02 – 0,029	≥ 0,03	1)
Aluminium	mg/l	<b>&lt; 0,05</b>	0,05 – 0,099	≥ 0,1	-	3)
Sink	µg/l	<b>&lt; 6,5</b>	6,5 – 9,9	10 – 24,9	≥ 25	1)
Kobber	µg/l	<b>&lt; 2,0</b>	2,0 – 49,9	50 – 99,9	≥ 100	1)
Magnesium	mg/l	<b>&lt; 0,70</b>	0,70 – 0,84	0,85 – 0,99	≥ 1,00	1)
Restklor	µg/l	<b>0</b>	0,001 – 0,099	≥ 0,1	-	3)
Nitrat	mg/l	<b>&lt; 0,085</b>	0,085 – 0,76	≥ 0,77	-	2)
Nitritt	mg/l	<b>&lt; 0,001</b>	0,001 – 0,0099	≥ 0,01	-	3)
Bly, 2 kat	µg/l	<b>≤ 0,5</b>	> 0,5	-	-	3)
Bly, 4 kat	µg/l	<b>≤ 0,5</b>	0,51 – 0,74	0,75 – 0,99	≥ 1,0	3)
IntEnt	Antall/100ml	<b>0</b>	>0 – 0,0099	0,01 – 0,049	≥ 0,05	3)
ClosPerf	Antall/100ml	<b>0</b>	0,001 – 0,049	0,050 – 0,099	≥ 0,1	3)

**Tabell M-1.** Tabellen viser inndelingen av de ulike variablene i kategorier. Referansekategori for hver variabel er merket med fet skrift. Kolonnen kalt *Kilde* viser til bakgrunnen for kategoriseringen; 1) = (Stene et al. 2002), 2) = (Kostraba et al. 1992), 3) = egendefinerte kategorier i forhold til datagrunnlaget.

I forskningsfilen er øverste kategori for de fleste variable satt lavere enn grenseverdien som er fastsatt i drikkevannsforskriften (HOD 2002). Dette er gjort da det stort sett er få verdier som overskrider denne grensen for variablene, og derfor for å sikre at den øverste kategorien består av et tilstrekkelig antall kommuner. For kobber er derimot øverste kategori satt til å omfatte verdier fra grenseverdien og oppover (≥ 0,1 mg/l). For *Clostridium perfringens* og *Intestinale enterokokker* er øverste kategori satt høyere enn grenseverdien, da grensen for disse to variablene er 0 (bakterier/100 ml).

Forskningsfilen som benyttes i analysene i studien er etablert etter den omtalte organiseringen av datagrunnlaget. Forskningsfilen består av data fra alle de tre datagrunnlag samlet i ett Excel-ark, der hver variabel har en kolonne med variabelverdier fra alle kommuner (rader). For benyttelse i Statistikkprogrammet R lagres filen som en .csv-fil, og leses inn i R.

### 3.4 Statistiske metoder

Statistiske analyser er gjennomført ved bruk av statistikkprogrammet R version 2.12.0 ([www.r-project.com](http://www.r-project.com)). Det inneholder et bredt utvalg av statistiske modeller (klassiske statistiske tester, tidsserieanalyser, klassifisering, klynger, med mer) og grafiske teknikker. R er tilgjengelig på nettet og kan lastes ned gratis (R 2010). Den nåværende R er resultat av et samarbeid med bidrag fra hele verden. R var opprinnelig skrevet av Robert Gentleman og Ross Ihaka – også kjent som "R & R" ved Statistisk avdeling på Universitetet i Auckland. Siden midten av 1997 har det vært en kjernegruppe med tilgang til å skrive i R. Denne gruppen består per i dag av 21 personer. I tillegg til analyse i R, er enkelte enklere analyser i studien gjennomført i Excel.

#### 3.4.1 Modellering av risiko for T1D

For å modellere risiko for T1D er det benyttet en Poisson regresjonsmodell. Antall barn som har fått T1D er den avhengige variabelen i studien (respons), mens vannkvalitet er benyttet som forklaringsvariable for å se om det finnes assosiasjoner mellom vannkvalitet og risiko for T1D. Det totale antallet barn per kommune, altså antall personer under risiko, kalles offset i Poisson regresjonen. I modellen estimeres variabelenes parametre og deres usikkerheter. Resultatene er oppgitt som relative risikoer, RR, med 95 % konfidensintervall.

Test for trend rapporteres for de kategoriske variablene. Test for trend reflekterer om det foreligger en lineær sammenheng mellom variabelen og risiko for T1D, eller ikke.

Det er gjennomført både univariate og multiple analyser. I de univariate analysene er hver enkelt variabel undersøkt ved tilpasning av en Poisson-regresjonsmodell. Denne operasjonen tilpasser modeller som betegner den enkelte variabels sammenheng med risiko for T1D. I dette steget ble det for noen av variablene utført analyse både på verdiene fra forskningsfilen, samt på logaritme-transformerte verdier av samme variable. Log-transformasjon ble kun gjort for variable som var åpenbart skjeve (asymmetriske).

Både de univariate og multiple analysene er utført både på hele forskningsfilen, samt på et tilpasset datasett der uteliggere for hver enkelt variabel er fjernet. Uteliggerne er identifisert gjennom sensitivitetsanalysene. Dette gjøres for å undersøke om det er enkeltkommuner som har så stor innflytelse på resultatet, at når disse få kommunene fjernes, endres resultatet til ikke lengre å være signifikant. Hvis uteliggerne har denne tyngden på resultatet, betegnes resultatene for denne variabelen som usikre. De vannvariablene som mister sin signifikante assosiasjon med T1D når uteliggerne tas bort, blir derfor utelatt fra de multiple analysene.

De multiple analysene er utført i Statistikkprogrammet R ved bruk av *forward selection*-strategi. Variable som er analysert i de multiple analysene er valgt ut på bakgrunn av de tidligere analysene som er gjennomført i studien, primært univariate analyser og sensitivitetsanalyser. Det finnes flere utvalgsriterier for hvilke variable som inkluderes:

- (1) Variable som mister sitt signifikante forhold til risiko for T1D ved fjerning av uteliggere, regnes i utgangspunktet som usikre og utelukkes derfor i de multiple analysene.
- (2) Noen variable har signifikante resultater både som kategorisk og kontinuerlig variable. I disse tilfellene blir den mest signifikante varianten valgt til benyttelse videre i analysen. Det samme gjelder for bly, der verdiene er delt inn både i to og fire kategorier, og kun en av disse blir tatt med i de multiple analysene.

(3) Variable med p-verdi under 0,2 i den univariate analysen er tatt med i de multiple analysene. Dette fordi variable som er nær ved å være signifikant alene, kan vise seg å være signifikant når de inkluderes i en modell sammen med andre variable.

Flere multiple modeller tilpasses, og studien ender opp med en modell der de variablene som best forklarer risiko for T1D er inkludert.

Det er også gjennomført *ikke-parametrisk regresjon*. Her oppsummeres sammenhengen mellom en responsvariabel og forklaringsvariable ved hjelp av funksjoner - ikke parametre. Det er også fremstillet plot av disse for flere av variablene. Et slikt ikke-parametrisk plot er sentrert rundt null, og representerer avvik fra gjennomsnittet for log-relativ risiko. Den kan derfor være vanskelig å tolke. En kan likevel se på endring i plottet langs y-aksen som en endring i risiko for T1D, der synkende y-verdi angir redusert risiko, og motsatt. Figuren visualiserer derfor knekkpunkter på aksene i forhold til endringer i risiko ved ulike konsentrasjoner av variablene i drikkevannet. Signifikant resultat etter modellering av en ikke-parametrisk Poissonregresjon reflekterer at risiko for T1D er relatert til vannkvalitetsvariabelen på en eller annen måte, og dessuten at en får mer informasjon ved å tilpasse denne modellen fremfor kun å undersøke gjennomsnittet av dataene.

### 3.4.2 Andre analyser

Forskningsfilen oppsummeres med deskriptiv statistikk der gjennomsnitt, median, minimums- og maksimumsverdier for hver vannkvalitetsvariabel blir rapportert.

For variabelverdiene i forskningsfilen er videre antall kommuner med drikkevann som overskrider fastsatt grenseverdi i Drikkevannsforskriften, samt antall kommuner med manglende data for de ulike variablene, rapportert i en egen tabell. I denne forbindelse er resultatene for noen variable sammenliknet med tilsvarende analyser av datagrunnlaget fra Vannverksregisteret og Spormetallprosjektet.

Det er også laget en oversikt over antall vannverk som finnes per kommune i både Vannverksregisteret og Spormetallprosjektet. Dette rapporteres som et histogram for hver av datagrunnlagene, og visualiserer fordelingen av kommuner som har få, versus mange vannverk. Data hentet fra Barnediabetesregisteret er oppsummert med antall kasus, antall personår, samt insidensrate for T1D i tekstform.

Det er gjort *tidsserieanalyser* for vannvariablene fra Vannverksregisteret for å undersøke variasjon i variabelverdiene over tid. Plottene etter disse analysene visualiserer om variabelverdiene er stabile i årene vannprøvene er tatt, eller om det er store svingninger i konsentrasjonen. Dette gir blant annet et bilde på hvordan de utregnede gjennomsnittsverdiene reflekterer det faktiske drikkevannet barna er eksponert for. I tillegg er det gjort analyser for noen variable for å se om det foreligger statistisk signifikante endringer i variabelverdiene eller ikke. Dette er gjort ved å tilpasse en lineær regresjonsmodell.

Vannprøvene for variablene fra Spormetallprosjektet er samlet inn i et konsentrert tidsrom (ofte innenfor samme år). Det er derfor ikke laget plot for disse variablene (magnesium, sink, bly, kobber), da det ikke er mulig å se på tidsvariasjon på samme måte.

### 3.4.3 Grafiske fremstillinger

Det er fremstilt *boxplot* for de kategoriske verdiene av pH i råvann, bly og sink. Boxplot sier noe om fordelingen av data i forhold til risiko for T1D i de ulike kategoriene variablene er delt inn i (Field 2005). Boxplottene viser den laveste risikoen (nederste horisontale linje) og høyeste risiko (øverste linje) for hver kategori. Avstanden mellom den laveste horisontale linjen og nedre del av boksen viser området med de nederste 25 % av kommunene, også kalt nedre kvartil. Boksen viser de midterste 50 % av kommunene, også kalt interkvartilbredden. Mens avstanden mellom øvre del av boksen og øverste horisontale linje reflekterer de kommunene med 25 % høyest risiko for sykdom, kjent som øvre kvartil. Inni boksen sees en horisontal linje som markerer medianen i dataene. Sirklene som er markert over hvert boxplot viser kommuner som i plottet er definert som uteliggere.

Videre er det laget *spredningsdiagram* for flere av variablene som viser hvordan variabelverdiene varierer i kommunene, og hvordan de er relatert i forhold til risiko for T1D.

### 3.4.4 Korrelasjonsanalyser

Korrelasjonsanalyser er gjennomført for flere av vannkvalitetsvariablene, og resultatet blir presentert i en felles tabell. En korrelasjon er et mål på lineær sammenheng mellom variable, og Pearsons korrelasjonskoeffisient er et standardisert mål for kovarians og gir alltid et resultat som ligger mellom  $-1$  og  $+1$  (Field 2005).  $-1$  reflekterer en perfekt negativ korrelasjon,  $+1$  er en perfekt positiv korrelasjon, og dersom resultatet er lik 0 er det ingen korrelasjon mellom variablene i testen.

### 3.4.5 Sensitivitetsanalyse

Til slutt er det gjennomført sensitivitetsanalyse for hver variabel som gjennom de univariate analysene viser et signifikant forhold til risiko for T1D. Kommuner som "skiller seg ut" fra de andre er identifisert gjennom disse analysene, såkalte uteliggere. En uteligger (outlier) er en observasjon som skiller seg vesentlig fra hovedtrenden i dataene (Field 2005). Uteliggere kan føre til systematiske feil i modellen, da de kan påvirke verdien av de estimerte regresjonskoeffisientene. Field (2005) påpeker derfor at det viktig å forsøke å identifisere uteliggere for å se om disse påfører den tilpassede modellen systematiske feil.

Det er også produsert diagnostiske plott for å evaluere hvor godt de ulike modellene beskriver observasjonene. Variablene er analysert separat ved å se på plott i Statistikkprogrammet R, og plottene som er vurdert for å identifisere uteliggerne er qq-plot, Residuals vs Fitted (heretter kalt *R vs F*), samt Cooks avstand (heretter kalt *Cooks*). Når en vurderer om en kommune skiller seg ut i datasettet eller ikke, blir derfor både residualer og Cooks avstand vurdert. Residualer er forskjellen mellom verdier predikert av modellen, og de faktisk observerte verdiene i datasettet (Field 2005). Disse residualene representerer feilen som er til stede i den tilpassede modellen. Hvis en modell er dårlig tilpasset de faktiske verdiene, vil residualene være store, og hvis et tilfelle skiller seg ut ved å ha stor residual, kan dette være en uteligger i datasettet.

I et qq-plot blir verdiene en ville forventet hvis data var normalfordelt (forventede verdier), plottet mot de faktiske verdiene (observerte verdier) i datasettet (Field 2005). De forventede verdiene er en rett diagonal linje i plottet, mens de observerte verdiene er plottet som individuelle punkter. Hvis data er normalfordelt, vil punktene falle på den rette linjen. Forskyving av punkt bort fra linjen, forteller om forskyvning i forhold til normalitet. Siden residualene antas å være normalfordelte vil dette plottet hjelpe oss til å undersøke denne antagelsen. Avvik fra normalitet er ofte et tegn på at



modellen ikke fanger opp viktige sammenhenger (ikke klarer å fange opp den datagenererende mekanismen).

Cook's avstand ( $D_i$ ) brukes derimot for å vurdere effekt av et enkelt tilfelle i en regresjonsmodell (McDonald 2002). Dersom en kommune ligger utenfor de markerte grenselinjene i plottet, kan det derfor tyde på at kommunen har stor innflytelse på resultatet, og kan identifiseres som en uteligger i datasettet.

### **3.4.6 Etikk**

Det ble sendt søknad til Regional etisk komité (REK) ved oppstart av studien. Det ble søkt om godkjenning til å geocode adressene til kasus for å kunne koble det enkelte kasus til det aktuelle vannverk. Dette ble innvilget ved visse vilkår, men ble likevel ikke praktisk/økonomisk mulig. Det ble derfor sendt en endringsmelding til REK om at det heller ville bli benyttet anonyme data. Se vedlegg 1 for søknad til REK, vedlegg 2 for endringsmelding til REK og vedlegg 4 for svarbrev fra REK.



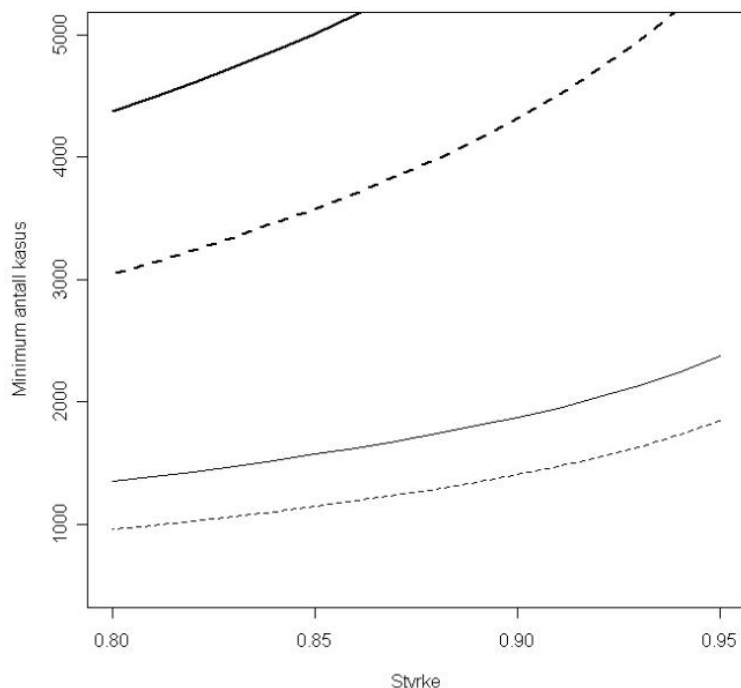
## 4. RESULTATER

I dette kapitlet presenteres resultatene fra studien. Først vil utregning av antall personer som kreves i studien vises. Deretter blir det vist oversikter av data fra Vannverksregisteret, Spormetallprosjektet og Barnediabetesregisteret, samt en oppsummering av data fra forskningsfilen. Deretter presenteres resultatene fra alle de ulike analysene som er gjennomført, blant annet regresjonsmodellene, der risiko for T1D er modellert som en funksjon av variable for drikkevannskvalitet. Disse regresjonsanalysene er både univariate og multiple, og ender opp med en multippel modell som presenteres som den beste modellen for å forklare risiko for T1D i studien.

Det er gjort analyser av bly, magnesium, sink, kobber, fargetall, mangan, nitrat, nitritt, aluminium, jern, restklor, *Intestinale Enterokokker*, *Clostridium Perfringens* og pH i råvann, nettvann og renvann. Det er kun variable som viser et signifikant forhold til risiko for T1D som vises i tabellene.

### 4.1 Antall personer i studien

Det er gjennomført en analyse på statistisk styrke (power), og hvor mange deltakere som er tilstrekkelig og nødvendig i studien, for å kunne finne tilsvarende effekter som det Stene og medarbeidere (2002) fant i sin studie. Styrkeberegning for studien er derfor basert på oddsforhold for pH og sink fra studien til Stene og medarbeidere, samt insidensverdier for T1D for barn yngre enn 16 år. Beregningene av sensitivitet i studien er vist i figur R-1. Jeg viser hvordan antall personer i studien avhenger av styrke (x-aksen) og signifikansnivå, der 1 % signifikansnivå vises som heltrukket linje, og 5 % som stiplet linje. Jeg viser resultater for to aktuelle effektmål, og de tykke strekene viser resultater for sink, mens de tynne er for pH.



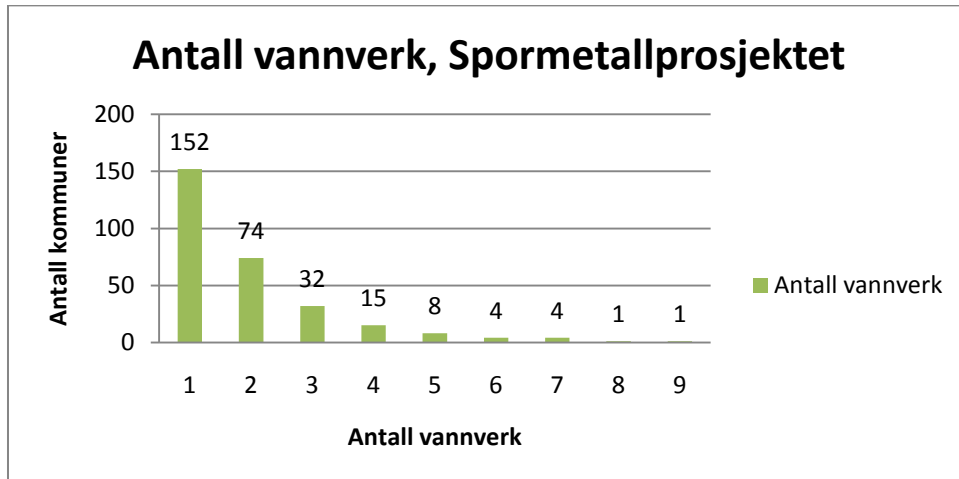
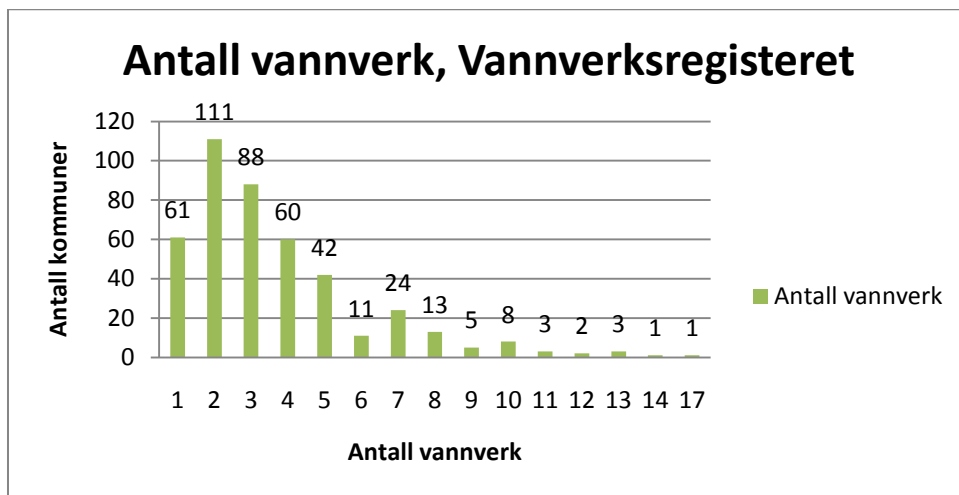
**Figur R-1.** Se teksten over for beskrivelse av figuren.

Styrkeberegningen i studien er basert på andre tall enn det jeg endte opp med. Forventningen var at antall kasus fra Barnediabetesregisteret skulle være omlag 6000 barn. Jeg endte opp med færre kasus enn ventet, nemlig 2952 kasus som er registrert i Barnediabetesregisteret. Figur R-1 viser

derfor at Barnediabetesregisteret fremdeles er tilstrekkelig for å finne sterke effekter som pH i drikkevann, men at det kan tyde på at det reduserte antallet kasus fører til at jeg kan miste de små effektene.

### 4.2 Datagrunnlag

Figur R-2 viser en oversikt over hvor mange vannverk som finnes i kommunene i Vannverksregisteret og Spormetallprosjektet. Gjennomsnittlig antall vannverk per kommune i Vannverksregisteret er 3,67 vannverk, mens tilsvarende gjennomsnittsverdi i Spormetallprosjektet er 1,94 vannverk.



**Figur R-2.** Figurene viser trenden i antall vannverk i landets kommuner både for data fra Vannverksregisteret og Spormetallprosjektet. Den vannrette aksen viser antall vannverk i kommunene, mens den horisontale aksen viser antall kommuner som blir forsynt av det spesifikke antallet vannverk.

Deskriptiv statistikk for de ulike vannvariablene i forskningsfilen vises i tabell R-1.

Variabel	<i>n</i>	Gjennomsnitt	Median	Minimum	Maksimum
Bly (µg/l)	280	1,21	0,65	0,27	75,29
Magnesium (mg/l)	279	0,93	0,64	0,07	8,84
Sink (µg/l)	280	22,80	10,00	1,00	641,76
Kobber (µg/l)	280	55,05	19,75	1,00	1500
Fargetall (mg/l)	432	7,06	5,84	0	26,65
Mangan (mg/l)	356	0,015	0,006	0	0,23
Nitrat (mg/l)	350	0,25	0,15	0	3,21
Nitritt (mg/l)	327	0,006	0,0003	0	0,24
Aluminium (mg/l)	346	0,04	0,03	0	0,41
Jern (mg/l)	385	0,07	0,03	0	2,23
Restklor (mg/l)	273	0,04	0	0	1,18
pH råvann	425	5,82	6,40	4,47	8,22
pH renvann	408	5,82	7,10	4,00	8,40
pH nettvann	433	6,2	7,09	4,11	9,08
<i>Intestinale Enterokokker</i>	423	0,03	0	0	1,00
<i>Clostridium Perfringens</i>	399	0,03	0	0	1,00

**Tabell R-1.** Tabellen viser en oversikt over alle variable i studien med verdier for gjennomsnitt, median, minimum og maksimum. Antall kommuner som har data for den enkelte variabel betegnes med *n*. *Intestinale Enterokokker* og *Clostridium Perfringens* har benevning antall (n)/100 ml.

I Barnediabetesregisteret er det registrert 2952 kasus. Totalt antall barn i kommunene er 861 828, og totalt antall personår i studieperioden er 12 927 431. Insidensraten av T1D i studien er derfor 22,8 (22,1-23,6) per 100 000.

Gjennomsnittelig prosentandel barn som har utviklet T1D i perioden er 0,38 %. I 64 kommuner ble det ikke registrert noen sykdomstilfeller (0 %), mens i kommunen Rømskog har 3,68 % av barna fått konstatert T1D i perioden.

#### 4.2.1 Kompletthet av data fra Vannverksregisteret og Spormetallprosjektet

Resultatene etter analyse av forskningsfilen kan sees i tabell R-2.

Tabellen viser at det er variasjon i kvaliteten på datagrunnlaget i studien. Nitrat, restklor, aluminium, nitritt og mangan skiller seg ut med omtrent 20 % manglende verdier i forskningsfilen. For jern er 11 % av kommunene uten måleverdi. For de resterende variablene fra Vannverksregisteret er datakomplettheten tilfredsstillende, da de har en andel kommuner med måleverdi for variablene på 92 % eller høyere. For variablene hentet fra Spormetallprosjektet, er dataene komplette. En skal likevel huske på at disse har et mer begrenset utvalg av kommuner i utgangspunktet (288 kommuner mot Vannverksregisterets 433).

Variabel	Grenseverdi	Hentet fra	Antall kommuner uten verdi (%)	Antall komm med verdi utenfor grenseverdi (%)	Gj. snitt av overskridende verdier
Bly	10 µg/l	SP	0 (0)	2 (0,72)	44,8
Magnesium	10 mg/l <sup>1)</sup>	SP	0 (0)	0 (0)	-
Sink	1000 µg/l <sup>2)</sup>	SP	0 (0)	0 (0)	-
Kobber	100 µg/l <sup>3)</sup>	SP	0 (0)	33 (11,8)	297
Fargetall	20 mg/l	Vreg	1 (0,23)	8 (1,85)	23,0
Mangan	0,05 mg/l	Vreg	77 (17,8)	24 (6,74)	0,098
Nitrat	10 mg/l	Vreg	83 (19,2)	0 (0)	-
Nitritt	0,05 mg/l	Vreg	106 (24,5)	5 (1,53)	0,12
Aluminium	0,2 mg/l	Vreg	87 (20,1)	8 (2,31)	0,27
Jern	0,2 mg/l	Vreg	48 (11,1)	22 (5,71)	0,44
Restklor	min. 0,05 mg/l	Vreg	161 (37,0)	62 (22,7)	0,008
pH renvann	6,5 - 9,5	Vreg	25 (5,77)	30 (7,44)	6,08
pH nettvann	6,5 - 9,5	Vreg	1 (0,23)	69 (16,0)	6,0
pH råvann	<sup>4)</sup>	Vreg	8 (1,84)	-	-
Intestinale Enterokokke	0 /100 ml	Vreg	10 (2,3)	165 (38,9)	0,08
Clostridium Perfringens	0 /100 ml	Vreg	34 (7,9)	146 (36,5)	0,09

**Tabell R-2.** Tabellen viser antall kommuner med manglende verdier for vannvariablene, samt antall kommuner med verdier som overskrider de fastsatte grenseverdiene i Drikkevannsforskriften (HOD 2002). For pH viser grenseverdien nedre og øvre grense i et fastsatt intervall, og for restklor er grenseverdien satt som en nedre minimumskonsentrasjon etter 30 minutters kontaktid i vannet. Kolonnen "Hentet fra" angir hvilket datagrunnlag variabelen er hentet fra, her betyr SP = Spormetallprosjektet og Vreg = Vannverksregisteret. Prosentatsen for hvor mange kommuner som har verdi over grenseverdiene er regnet ut fra de aktuelle kommunene som har resultat for variabelen, dvs det totale antall kommuner i forskningsfilen, minus antall kommuner uten verdi, NA.

1) Drikkevannsforskriften angir ingen grenseverdi for magnesium, men hensynet til hardt vann tilsier at magnesiuminnholdet bør være lavere enn 10 mg/l (HOD 2002). 2) Drikkevannsforskriften angir ingen grenseverdi for sink, men konsentrasjoner over 1 mg/l indikerer for høy korrosjon i ledningsnettet. 3) Ut fra behandlingsanlegget er grensen for kobber 0,1 mg/l; hos abonnent 1,0 mg/l. Vannprøvene i Spormetallprosjektet der kobberverdiene er hentet fra, er tatt i renvann. Det er derfor den førstnevnte grenseverdien som bør være den mest representative, og det er derfor den som benyttes i studien. 4) Det er ikke oppgitt grenseverdi for pH i råvann i Drikkevannsforskriften.

Variablene nitritt, nitrat, aluminium viser ved analyse av datagrunnlaget, som i forskningsfilen, en stor andel manglende målinger. For andre variable som har relativt komplette verdier i forskningsfilen, for eksempel pH i råvann, er tilsvarende andel manglende vannprøver i datagrunnlaget 38 %. Kommuner med mange manglende verdier i datagrunnlaget vil likevel få en gjeldende verdi i forskningsfilen når gjennomsnittet regnes ut selv om kun en eller få verdier er registrert. Dette kan forklare at andelen manglende verdier i datagrunnlaget er langt større enn i forskningsfilen for noen av variablene.

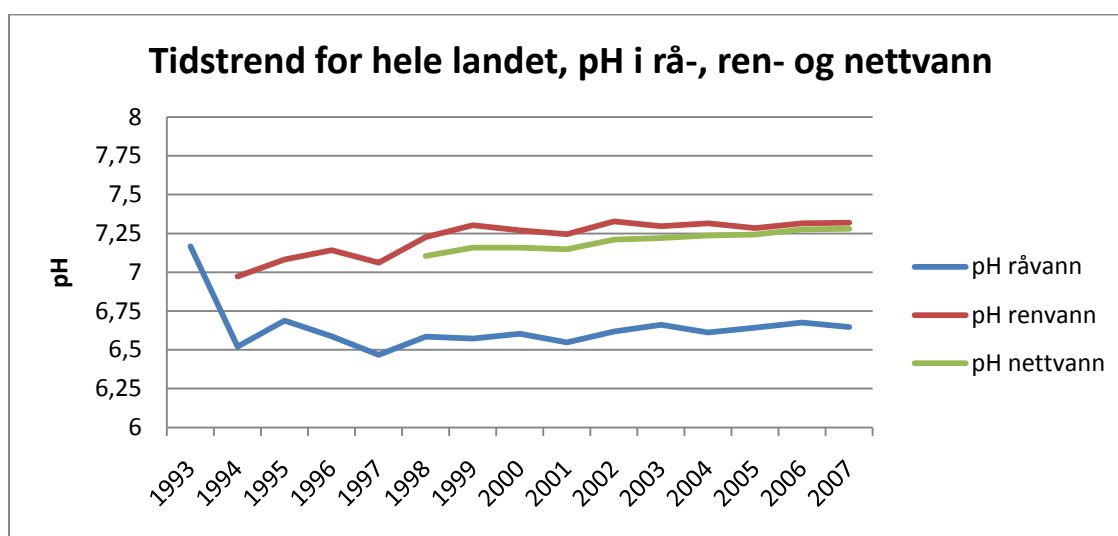
For pH i råvann finnes det ingen grenseverdi. For å se på antall kommuner med lav pH-verdi i råvannet, kan en isteden se på de kommunene som inngår i kategorien med de laveste pH-verdiene,  $\text{pH} \leq 5,5$ . Denne kategorien omfatter 43 kommuner, noe som utgjør 10 % av utvalget.

Det er også stor variasjon mellom variablene i forhold til verdier som overskrider grenseverdiene. Magnesium, sink, bly og nitrat har ingen eller bare noen svært få verdier som overskrider

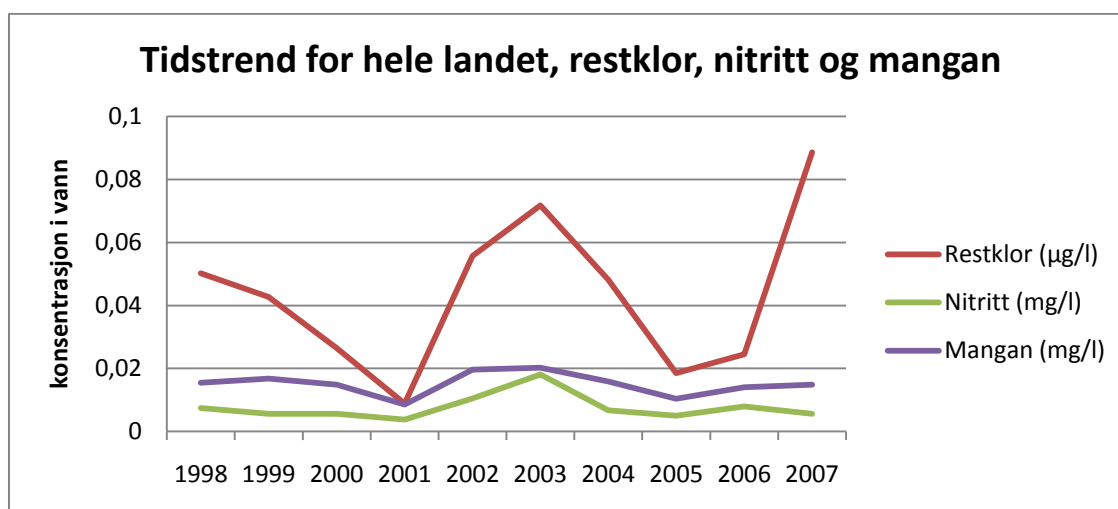
grenseverdiene. Derimot er det flere av variablene der en betydelig andel av kommunene har for høye verdier (kobber, pH i nettvann, *Intestinale Enterokokker*, *Clostridium Perfringens* og restklor). Her skiller de to variablene *Intestinale Enterokokker* og *Clostridium Perfringens* seg ut med å ha over 40 % andel av kommunene med verdier over grenseverdien. Derimot viser andelen målinger som overskrider grenseverdien i datagrunnlaget, henholdsvis 7,44 % for *Intestinale Enterokokker* og 7,80 % for *Clostridium Perfringens*. At disse andelene er mye mindre enn i forskningsfilen, kan forklares med at grenseverdien for de to variablene er satt til null (antall bakterier per 100 ml). Dersom én måling i løpet av perioden viser en noe forhøyet verdi, vil denne ha stor innflytelse på resultatet og derfor gjøre at kommunens gjennomsnitt ender over grenseverdien.

#### 4.2.2 Utvikling av vannkvalitet over tid

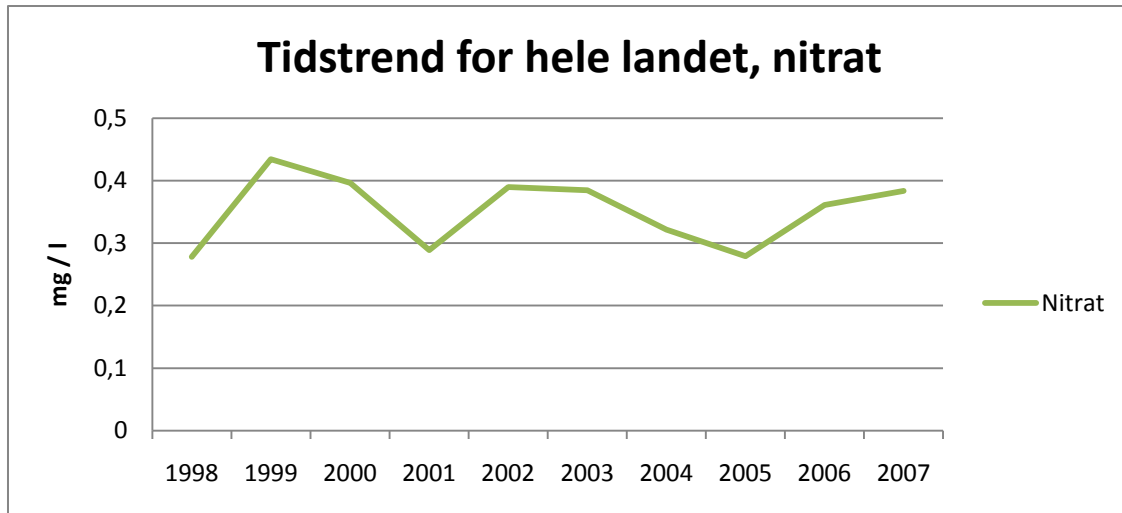
Det er laget tidsserieplot for vannkvalitetsvariable fra Vannverksregisteret. Plottene viser variable både for hele landet sett under ett, og for Oslo kommune. I tillegg vises tidsserieplot for pH i råvann, renvann og nettvann for Gulen kommune. Gulen er valgt ut for å vise en kommune som har lav pH i råvannet. Figur R3-R7 viser hvordan variabelverdiene varierer over tid for alle landets vannverk.



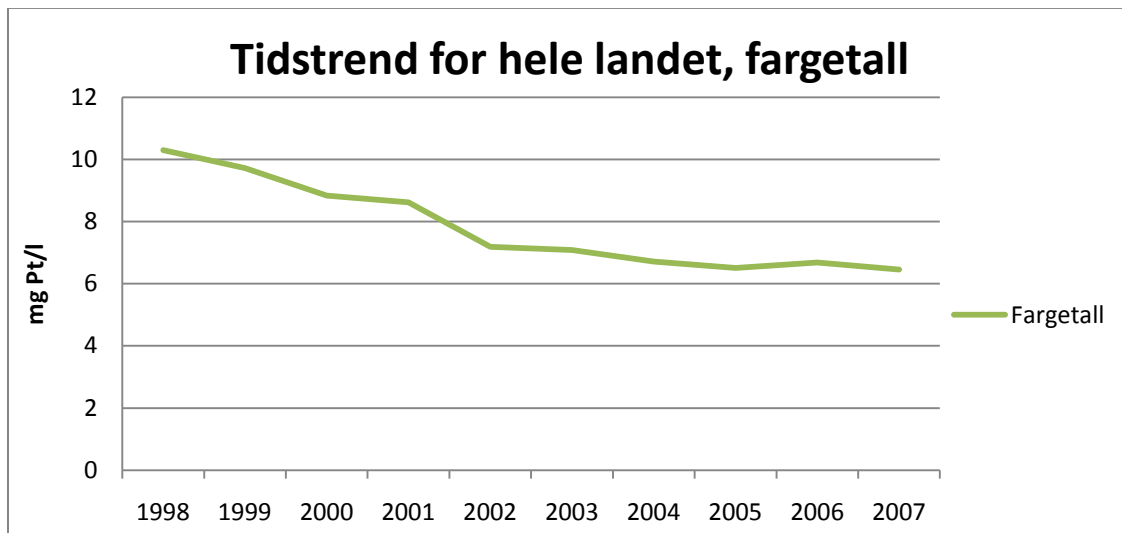
**Figur R-3.** Figuren viser tidsserie for pH verdier i rå-, ren- og nettvann for alle landets kommuner. For nettvann er det ikke registrert verdier før fra og med 1998. pH i råvann ( $p = 0,42$ ) og nettvann ( $p = 0,40$ ) har ikke hatt noen signifikant endring i variabelverdi. pH i renvann har endret seg i perioden,  $p < 0,001$ .



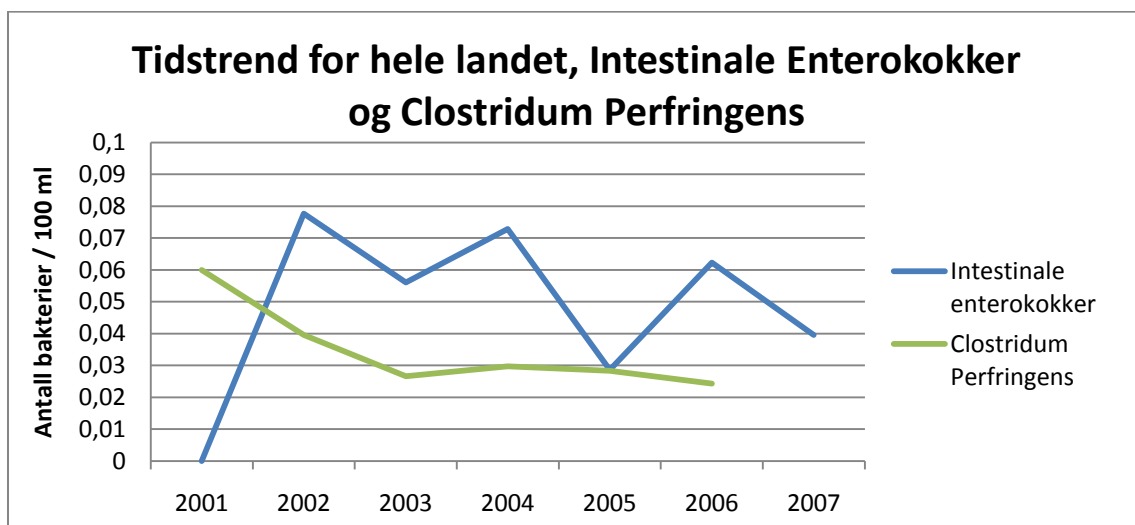
**Figur R-4.** Figuren viser variasjon i verdier for restklor, nitritt og mangan. Verdiene er for alle landets kommuner.



Figur R-5. Figuren viser variasjon i nitratverdier i landets drikkevann i perioden 1998-2007.

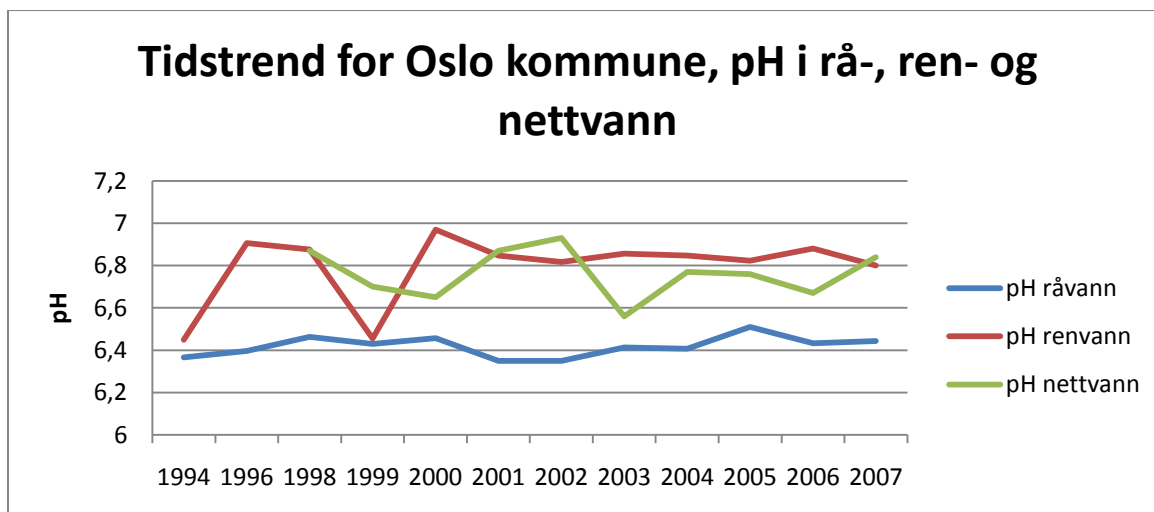


Figur R-6. Figuren viser variasjon i verdiene for fargetall for alle landets kommuner i perioden 1998-2007. Fargetall har hatt en signifikant endring i variabelverdi ( $p < 0,001$ ) gjennom perioden.

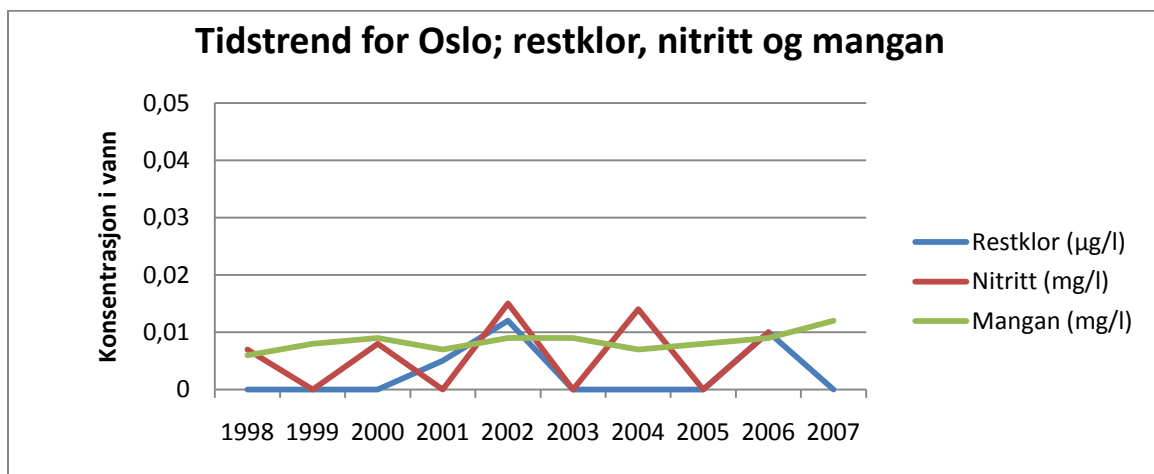


Figur R-7. Figuren viser variasjon i verdier for *Intestinale Enterokokker* og *Clostridium Perfringens* gjennom hele perioden. Verdiene er fra alle landets kommuner.

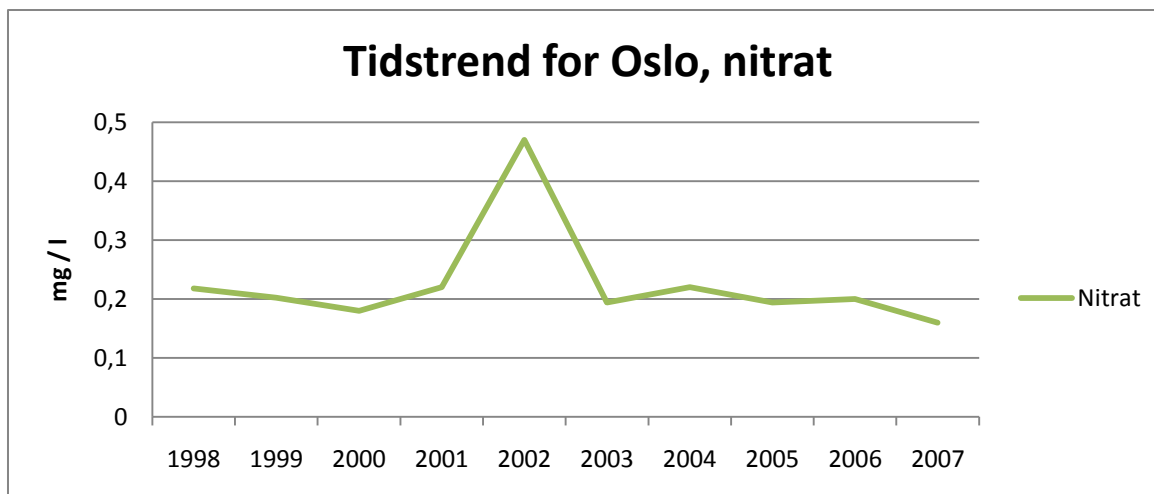
Figur R-8 til R-12 viser tidsserieplot for ulike vannvariabler basert på verdier fra vannverk i Oslo kommune.



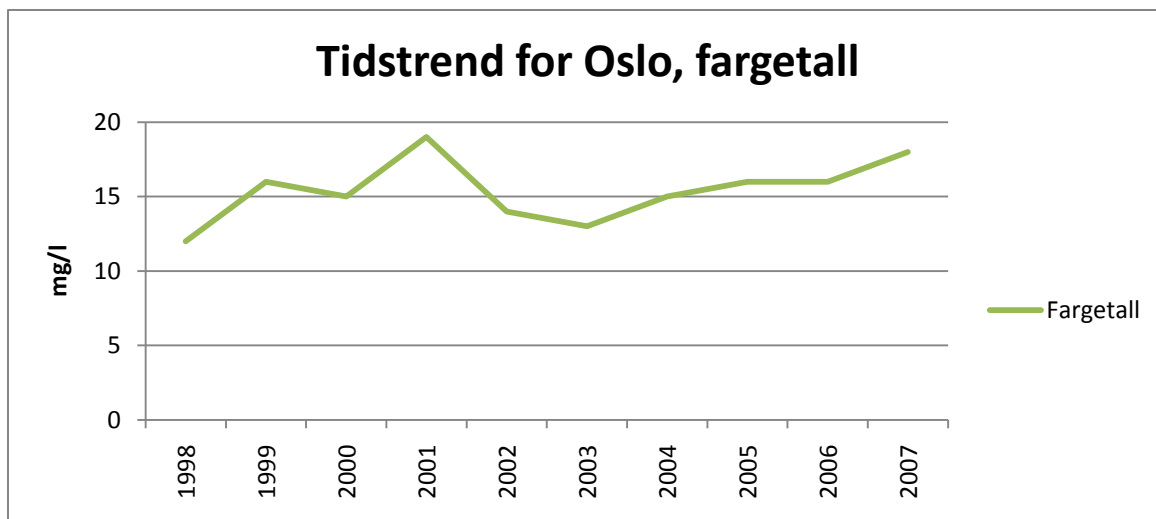
**Figur R-8.** Figuren viser verdier for rå-, ren- og nett vann i Oslo kommune fra perioden 1994-2007. Det er tatt gjennomsnittsverdier fra vannverkene i kommunen. Minste registrerte verdi for pH i råvann er 6,17, største verdi er 6,61.



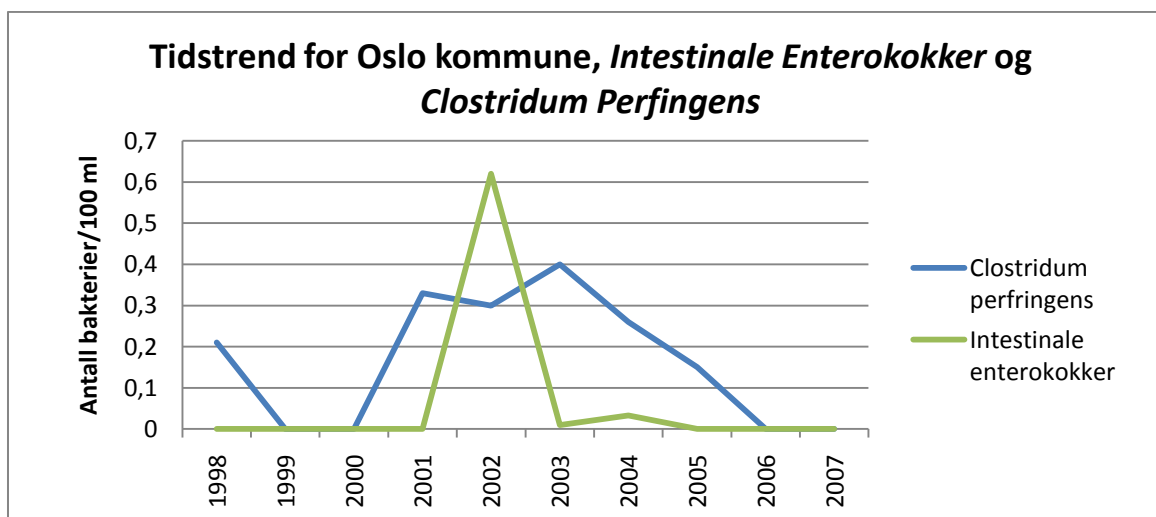
**Figur R-9.** Figuren viser variasjonen i vannprøvene i Oslo kommune for restklor, nitritt og mangan.



**Figur R-10.** Figuren viser tidsserieplot for vannprøver tatt av nitrat i Oslo kommune mellom 1998 og 2007. Konsentrasjonen av nitrat er relativt stabil gjennom tidsperioden, men vannprøven fra 2002 skiller seg tydelig ut fra de andre årene.

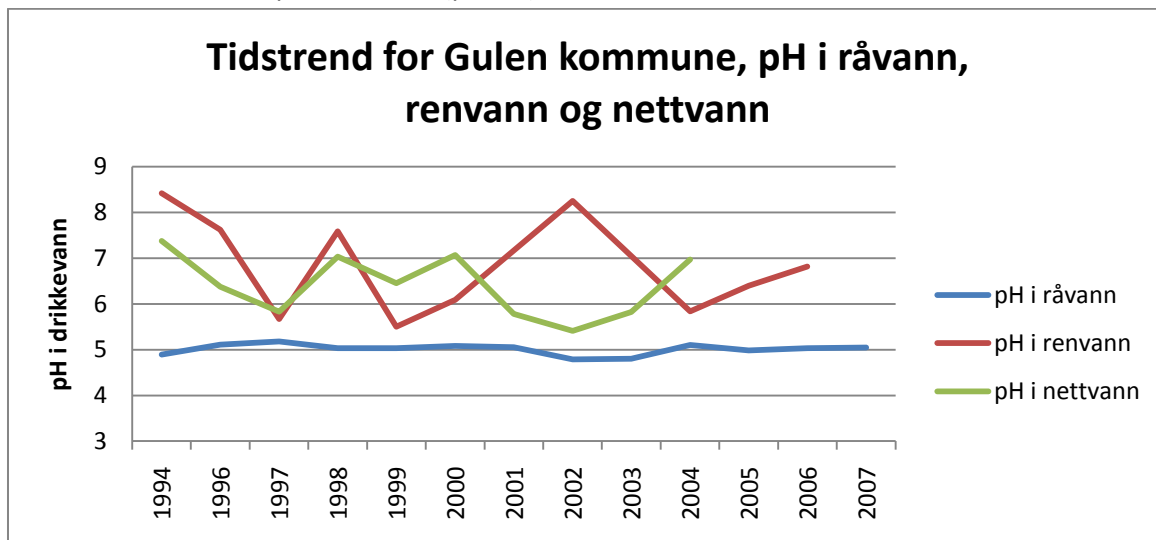


Figur R-11. Figuren viser tidsserieplot for fargetall målt i Oslo kommunes drikkevann i perioden 1998-2007.



Figur R-12. Figuren viser et tidsserieplot for vannvariablene Clostridium Perfringens og Intestinale Enterokokker.

Under vises tidsserieplot for pH i råvann, renvann og nettvann i Gulen kommune, en utvalgt kommune som har lav pH i råvannet (pH < 5).



Figur R-13. Figuren viser tidsserieplot for Gulen kommune. Figuren visualiserer variasjon i pH over tid for denne kommunen.

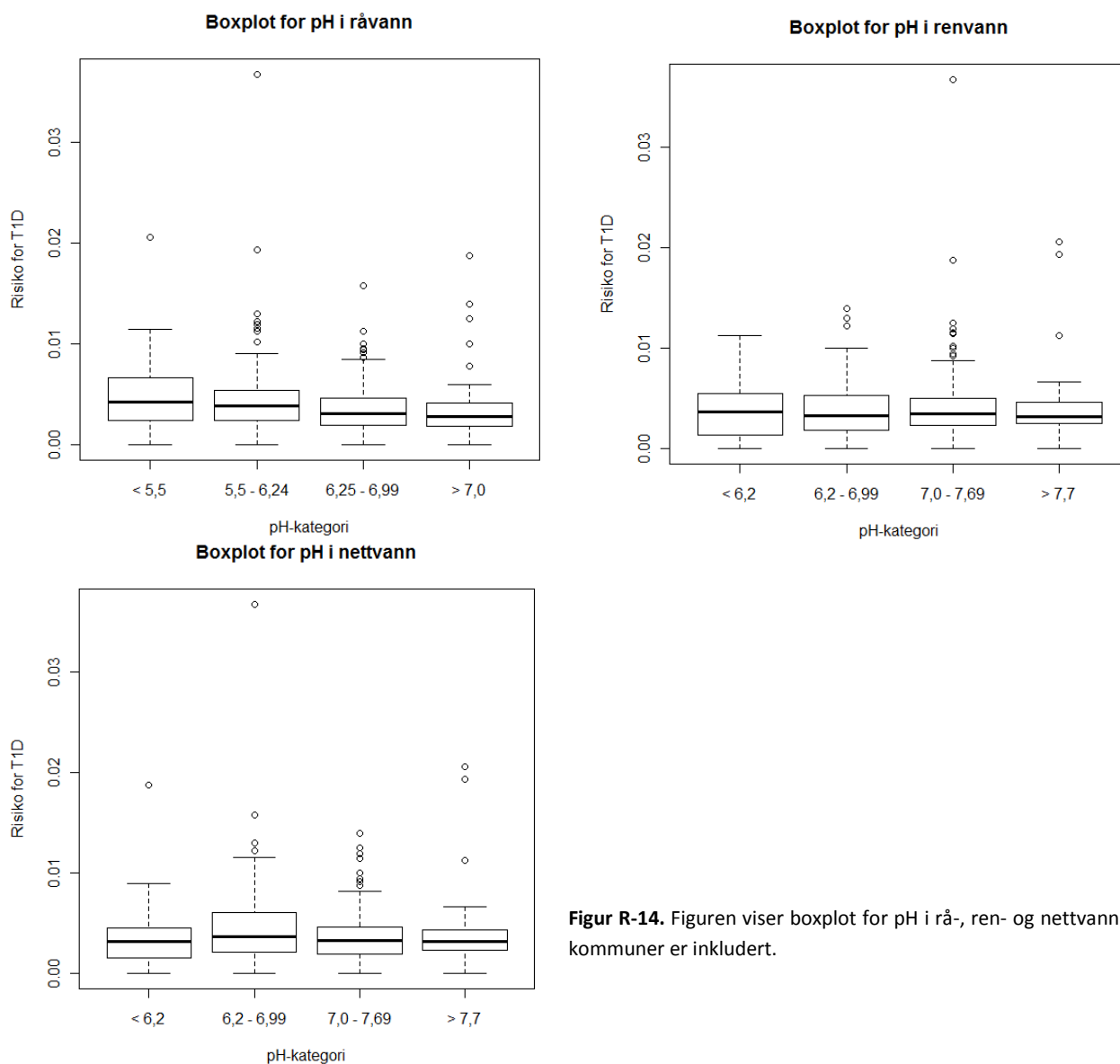


Ut fra tidsserieanalysene tyder det på at de aller fleste variable er relativt stabile i perioden målingene er registrert. Flere variable viser hopp i verdier i løpet av perioden. Dette gjelder blant annet nitritt, nitrat, *Intestinale Enterokokker* og *Clostridium Perfringens*, når en ser på hele landet samlet. Det tyder likevel ikke på en permanent økning eller reduksjon av variabelkonsentrasjonen over tid.

Lineære tester viser en signifikant endring i verdier for fargetall og pH i renvann, når hele landet analyseres (begge variable har  $p < 0,001$ ). pH i renvann har endret verdi fra 6,9 til 7,3 gjennom perioden. Analyse av verdiene fra Oslo kommune viser derimot at fargetall ( $p = 0,08$ ) og pH i renvann ( $p = 0,19$ ) ikke har endret seg mellom 1994 og 2007. pH i råvann og nettvann har heller ikke endret seg gjennom perioden, verken for verdiene fra hele landet eller Oslo kommune. P-verdi for pH i råvann er 0,42 for hele landet og 0,26 for Oslo kommune, noe som forteller at det ikke har vært en statistisk endring i variabelverdien gjennom tidsperioden.

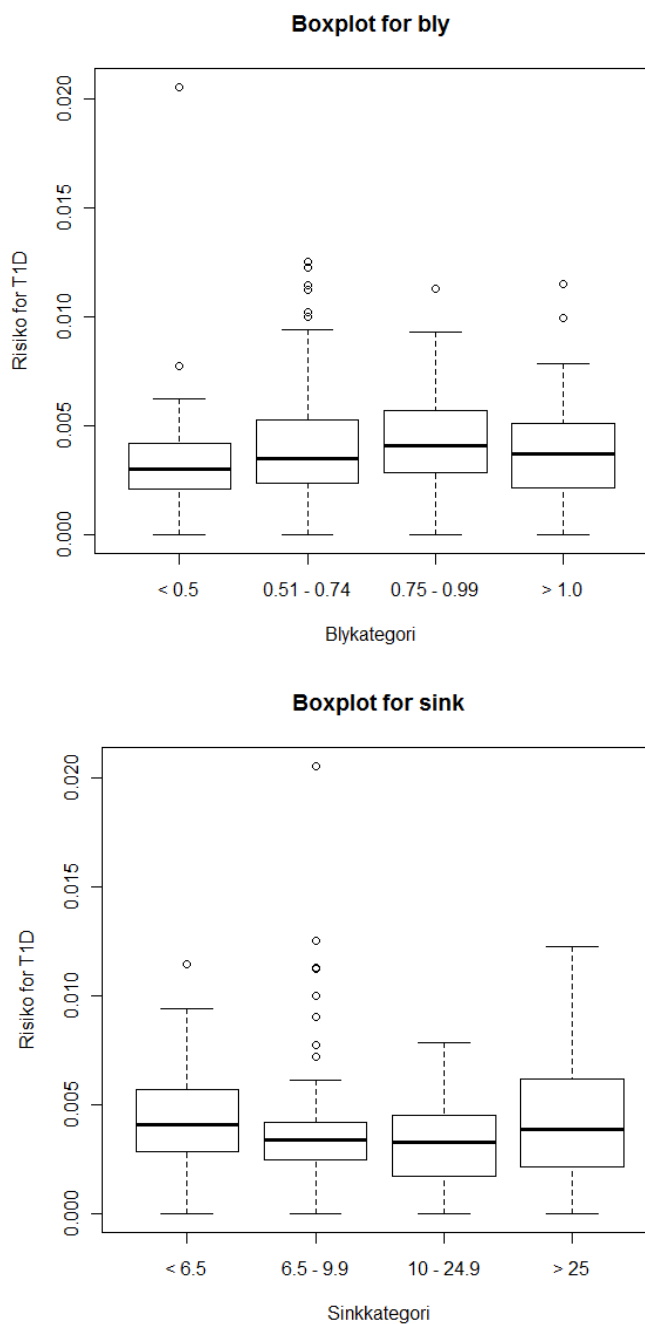
### 4.3 Boxplot

pH i råvann, renvann og nettvann. Figur R-14 viser boxplot for råvann, renvann og nettvann.



**Figur R-14.** Figuren viser boxplot for pH i rå-, ren- og nettvann. Alle kommuner er inkludert.

Bly og sink. Figur R-15 viser boxplot for kategoriske verdier av bly og sink i studien.



**Figur R-15.** Figurene viser boxplot for de fire kategoriene for bly og sink.

Boxplottene som er vist over kan oppsummeres med at de reflekterer det samme som vises i de univariate analysene. Kategoriene for pH i råvann viser synkende risiko for T1D ved økende pH, mens for pH i renvann og nett vann er det vanskeligere å lese noe ut fra plottene. For sink ser det ut som om risiko for T1D i de to midterste kategoriene ligger noe under kategoriene som rommer de laveste og høyeste sinkverdiene. For bly ser det ut til at kommuner med blykonsentrasjon  $\leq 0,5$   $\mu\text{g/l}$ , har den laveste risikoen for T1D.

#### 4.4 Korrelasjon

I dette avsnittet presenteres resultater fra korrelasjonsanalyser mellom ulike variable, se tabell R-3.

Alle kommuner i datasettet er inkludert i korrelasjonstestene. Alle de signifikante sammenhengene som vises er også signifikante etter at uteliggerne er fjernet. Signifikante sammenhenger vises med p-verdi i parentes.

	Bly	Sink	Mangan	Fargetall	Nitrat	Intestinale Enterokokker	Clostridium Perfringens	Aluminium	Kobber
pH råvann	- 0,13 (0,04)	- 0,13 (0,03)	- 0,003 (NS)	- 0,17 (<0,001)	- 0,06 (NS)	0,05 (NS)	0,11 (0,04)	- 0,26 (< 0,001)	- 0,11 (NS)
Bly		0,08 (NS)	0,35 (<0,001)	0,04 (NS)	- 0,01 (NS)	- 0,02 (NS)	0,00 (NS)	0,16 (0,01)	0,03 (NS)
Sink			- 0,04 (NS)	0,05 (NS)	0,07 (NS)	- 0,04 (NS)	0,09 (NS)	0,06 (NS)	0,14 (0,02)
Mangan				0,03 (NS)	0,14 (0,02)	- 0,08 (NS)	0,35 (<0,001)	0,14 (0,01)	- 0,08 (NS)
Fargetall					- 0,17 (0,002)	- 0,04 (NS)	0,15 (0,002)	0,27 (< 0,001)	0,05 (NS)
Nitrat						0,03 (NS)	- 0,03 (NS)	0,02 (NS)	- 0,05 (NS)
Intestinale Enterokokker							0,01 (NS)	0,02 (NS)	- 0,05 (NS)
Clostridium Perfringens								0,02 (NS)	0,18 (0,003)
Aluminium									0,01 (NS)

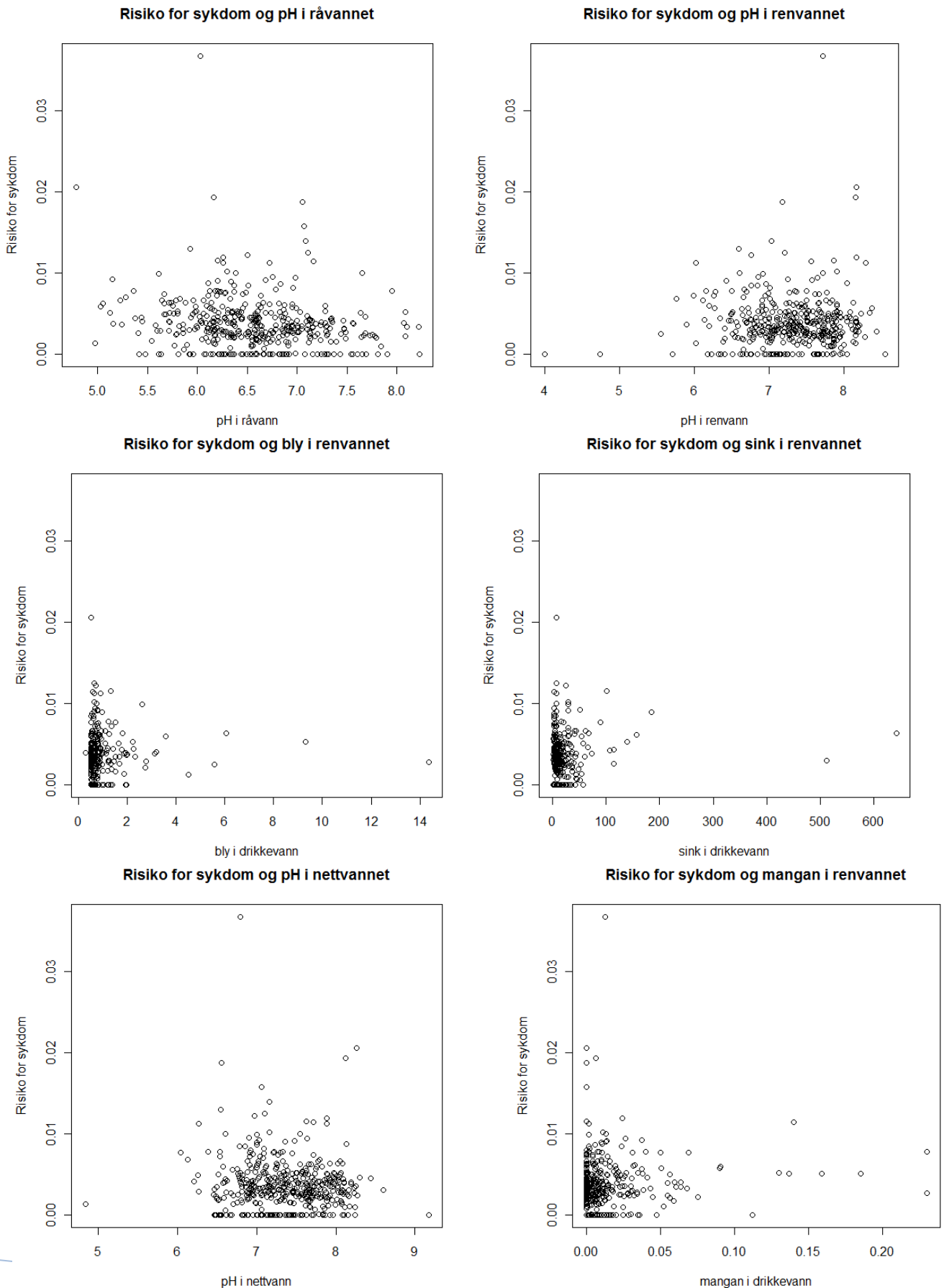
**Tabell R-3.** Tabellen viser resultatet fra korrelasjonsanalyser gjort mellom flere ulike vannkvalitetsvariable. P-verdi vises i parentes i de tilfellene der korrelasjonen er signifikant. NS = ikke signifikant resultat.

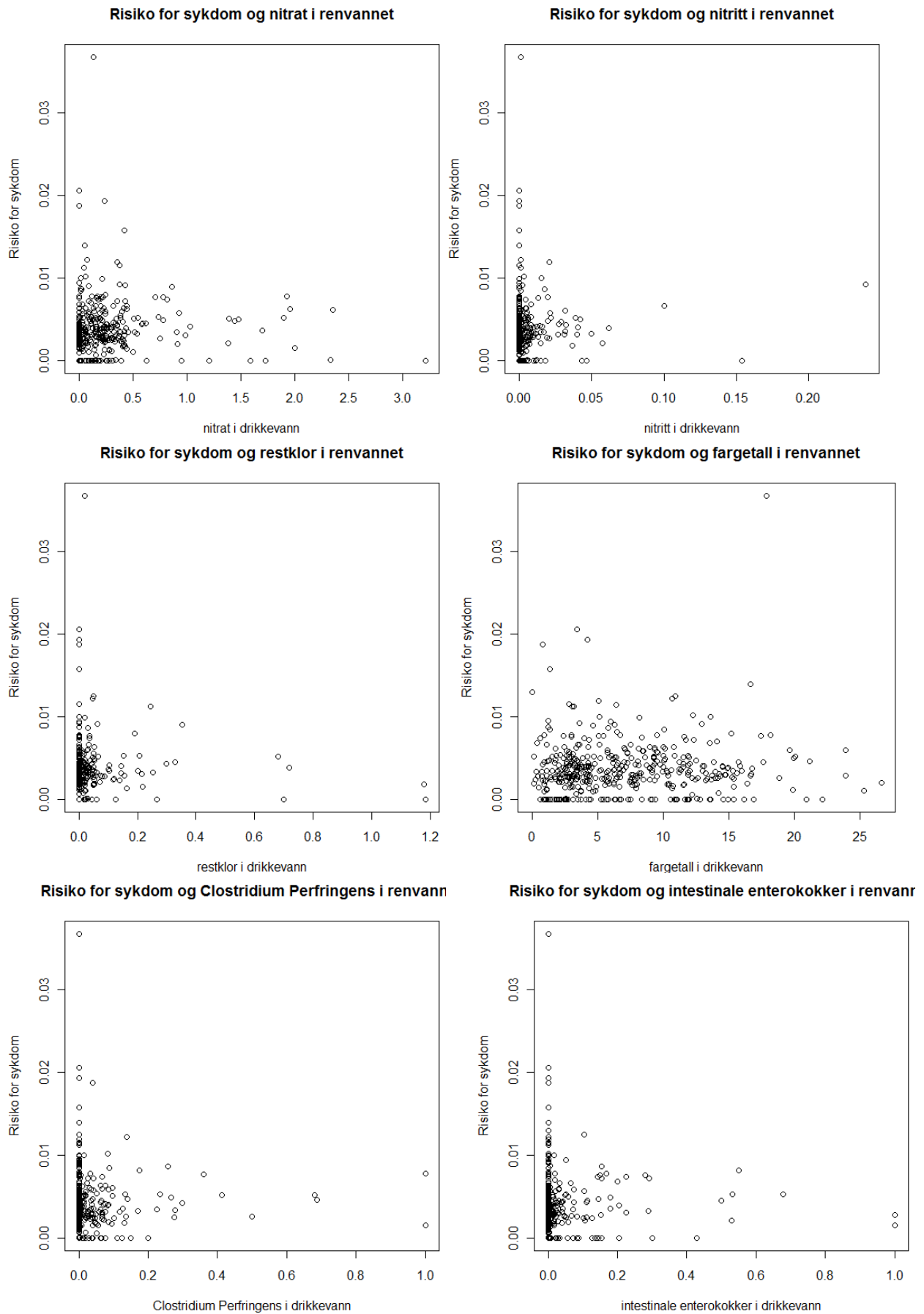
Korrelasjonstestene viser at både bly, sink, fargetall, *Clostridium Perfringens* og aluminium korrelerer med pH i råvann. Av disse har alle korrelasjonene, utenom *Clostridium Perfringens*, negativ korrelasjonskoeffisient.

En kan også se en sterk korrelasjon mellom bly og mangan der Pearsons R = 0,35, samt at bly og aluminium viser en positiv korrelasjon. Mangan og fargetall korrelerer med de samme variablene, nemlig nitrat, *Clostridium Perfringens* og aluminium, men de korrelerer derimot ikke med hverandre. Av disse variablene viser mangan og *Clostridium Perfringens*, samt fargetall og aluminium, den sterkeste korrelasjonen. I tillegg korrelerer kobber positivt med både sink og *Clostridium Perfringens*.

### 4.5 Spredningsdiagram

Spredningsdiagram for 12 av totalt 16 variable vises i figur R-16. Risiko for sykdom (y-aksen) reflekterer *Antall kasus / Antall barn under risiko*.





Figur R-16. Figurene viser spredningsdiagram der konsentrasjonen av vannvariablene er plottet mot risiko for T1D.

I figur R-16 ser en at mange kommuner er registrert med null kasus, samt med variable med verdien null. Det er for de fleste vannkvalitetsvariable vanskelig å tolke plottene. I plottet av pH i råvann ser en derimot en tendens der risiko reduseres når pH øker.

#### 4.6 Analyse av risiko for type 1 diabetes med vannkvalitet som variable

I dette avsnittet presenteres resultatene etter analyser gjort ved tilpasning av Poisson regresjonsmodeller. Analysene modellerer risiko for T1D med bruk av de ulike vannkvalitetsparameterne som variable, og sammenhengen mellom både kategoriske og kontinuerlige variable og T1D er undersøkt. Analysen er gjennomført som univariate analyser, det vil si at hver enkelt variabel er analysert alene i modellen, samt som multippel analyse der risiko for T1D er undersøkt med flere variable i samme modell. I tillegg presenteres resultater fra ikke-parametriske analyser og plot, boxplot og spredningsdiagram for ulike vannkvalitetsvariable.

##### 4.6.1 Univariate analyser

Signifikante resultater fra de univariate analysene for de kontinuerlige variablene, vises i tabell R-4. Tabell R-5 viser signifikante resultater for de kategoriske variablene. Begge tabellene viser resultater etter analyse både med alle kommuner inkludert, samt etter analyse der variablenes uteliggere er fjernet fra forskningsfilen. I tabellene vises risikoestimer for hver variabel eller kategori, samt 95 % konfidensintervall. Risikoestimatene reflekterer risiko for T1D i sammenheng med eksponering gjennom drikkevann for den enkelte variabel, og er gitt som relative risikoer (RR). I tillegg vises en p-verdi for hver kategorisk variabel som reflekterer test for trend.

Kontinuerlige variable	Med alle kommuner		Uten uteliggere	
	p-verdi	RR (95 % KI)	p-verdi	RR (95 % KI)
pH råvann	< 0,001	0,85 (0,79 – 0,92)	< 0,001	0,87 (0,81 – 0,93)
pH nettvann	0,108	0,95 (0,89 – 1,01)	0,011	0,92 (0,86 – 0,99)
pH renvann	0,076	0,95 (0,90 – 1,01)	0,006	0,93 (0,88 – 0,98)
Mangan	0,002	1,002 (1,001 – 1,004)	0,002	1,002 (1,001 – 1,004)
Nitrat	0,001	0,83 (0,71 – 0,94)	0,008	1,21 (1,07 – 1,26)
Sink	0,002	1,00 (1,00 – 1,00)	0,011	1,00 (1,00 – 1,00)
Log (Bly)	< 0,001	1,11 (1,05 – 1,18)	0,074	1,06 (1,00 – 1,13)
Log (Kobber)	0,022	1,03 (1,00 – 1,06)	0,941	1,00 (0,97 – 1,03)

**Tabell R-4.** Tabellen viser de kontinuerlige variablene som har en signifikant assosiasjon med risiko for T1D etter tilpasning av univariat Poisson regresjonsmodell. Det er gjort analyse både med og uten uteliggere.

**Tabell R-5.** Tabellen viser en oversikt over resultater fra de univariate analysene der det er tilpasset Poissonregresjonsmodeller av risiko for T1D med vannkvalitetsparametre som variable. Tabellen viser resultatet for kategoriske variable som har minst en signifikant kategori. Det er gjort analyse både med alle kommuner i forskningsfilen (venstre side i tabellen), samt uten den enkelte variablenes uteliggere (høyre side). De kategoriske dataene for bly er kategorisert både i to og fire kategorier. Test for trend viser om variabelen har en lineær sammenheng med risiko for T1D.

Kategoriske variable	Verdi-Intervaller	Med alle kommuner		Uten kommunens uteliggere	
		RR (95 % KI)	Test for trend (p)	RR (95 % KI)	Test for trend (p)
<b>pH i råvann</b>	< 5,5	1,27 (1,10 - 1,44)	< 0,001	1,27 (1,10 - 1,44)	< 0,001
	5,5 – 6,24	1,15 (1,04 - 1,26)		1,15 (1,04 - 1,26)	
	6,25 - 6,99	0,95 (0,85 - 1,06)		1,05 (0,94 - 1,16)	
	≥ 7,0	1,00 (referanse)		1,00 (referanse)	
<b>pH renvann</b>	< 6,2	1,30 (1,14 - 1,46)	0,10	1,25 (1,09 - 1,41)	0,01
	6,2 – 6,99	1,01 (0,90 - 1,11)		1,07 (0,96 - 1,19)	
	7,0 – 7,69	1,10 (1,00 - 1,19)		1,07 (0,98 - 1,17)	
	≥ 7,7	1,00 (referanse)		1,00 (referanse)	
<b>pH i nett vann</b>	< 6,2	1,00 (0,78 - 1,22)	0,31	0,95 (0,73 - 1,17)	0,08
	6,2 – 6,99	1,06 (0,97 - 1,16)		1,16 (1,05 - 1,27)	
	7,0 – 7,69	1,00 (0,91 - 1,09)		0,95 (0,86 - 1,04)	
	≥ 7,7	1,00 (referanse)		1,00 (referanse)	
<b>Mangan</b>	< 0,01	1,00 (referanse)	0,01	1,00 (referanse)	0,005
	0,01 – 0,019	1,22 (1,10 - 1,33)		1,16 (1,04 - 1,27)	
	0,020 – 0,029	1,18 (1,03 - 1,32)		1,12 (0,97 - 1,27)	
	≥ 0,03	1,08 (0,95 - 1,21)		1,16 (1,03 - 1,29)	
<b>Fargetall</b>	< 4,0	1,00 (referanse)	0,02	1,00 (referanse)	0,84
	4,0 – 9,9	1,08 (0,98 - 1,17)		1,04 (0,94 - 1,13)	
	10 – 14,9	1,03 (0,92 - 1,13)		1,01 (0,91 - 1,11)	
	≥ 15	0,83 (0,70 - 0,96)		1,02 (0,84 - 1,21)	
<b>Restklor</b>	0	1,00 (referanse)	< 0,001	1,00 (referanse)	0,16
	0,001 – 0,099	0,85 (0,76 - 0,94)		0,94 (0,84 - 1,03)	
	≥ 0,1	0,84 (0,68 - 0,99)		0,93 (0,76 - 1,09)	
<b>Nitritt</b>	<0,001	1,00 (referanse)	0,002	1,00 (referanse)	0,63
	0,001 – 0,009	0,84 (0,76 - 0,93)		0,92 (0,83 - 1,01)	
	≥ 0,01	0,92 (0,76 - 1,07)		1,06 (0,91 - 1,21)	
<b>Sink</b>	<6,5	1,00 (referanse)	0,30	1,00 (referanse)	0,65
	6,5 – 9,9	0,84 (0,73 - 0,96)		0,88 (0,75 - 1,01)	
	10 – 24,9	0,95 (0,84 - 1,06)		0,90 (0,79 - 1,01)	
	≥ 25	1,06 (0,92 - 1,19)		1,00 (0,87 - 1,14)	
<b>Bly, 2 kategori</b>	≤ 0,5	1,00 (referanse)	< 0,001	1,00 (referanse)	< 0,001
	> 0,5	1,33 (1,24 - 1,42)		1,20 (1,10 - 1,31)	
<b>Bly, 4 kategori</b>	≤ 0,5	1,00 (referanse)	< 0,001	1,00 (referanse)	0,02
	0,51 – 0,74	1,33 (1,23 - 1,44)		1,25 (1,13 - 1,37)	
	0,75 – 0,99	1,36 (1,24 - 1,48)		1,31 (1,18 - 1,44)	
	≥ 1,0	1,29 (1,17 - 1,41)		1,17 (1,04 - 1,30)	
<b>Nitrat</b>	< 0,085	1,00 (referanse)	0,32	1,00 (referanse)	0,03
	0,085 – 0,76	1,00 (0,91 - 1,09)		1,06 (0,96 - 1,16)	
	≥ 0,77	0,86 (0,67 - 1,05)		1,32 (1,12 - 1,53)	
<b>Intestinale Enterokokker</b>	0	1,00 (referanse)	0,02	1,00 (referanse)	0,78
	0,001 – 0,009	0,94 (0,85 - 1,03)		0,91 (0,82 - 1,00)	
	0,01 – 0,049	1,00 (0,87 - 1,12)		0,96 (0,84 - 1,09)	
	≥ 0,05	0,86 (0,75 - 0,98)		1,07 (0,91 - 1,23)	
<b>Clostridium Perfringens</b>	0	1,00 (referanse)	0,02	1,00 (referanse)	0,89
	0,001 – 0,049	0,95 (0,86 - 1,03)		0,94 (0,86 - 1,03)	
	0,05 – 0,09	1,00 (0,85 - 1,14)		0,98 (0,83 - 1,12)	
	≥ 0,1	0,87 (0,77 - 0,98)		1,02 (0,88 - 1,15)	

#### 4.6.2 Multiple analyser

I dette avsnittet presenteres resultater fra de multiple analysene. Variablene som analyseres er valgt ut på bakgrunn av tidligere analyser, og disse utvalgsriteriene er tidligere beskrevet i *Materiale og metode*. Variablene som er igjen etter disse utvelgelsene, og som er blant variablene som analyseres videre i multiple analyser, vises i tabell R-6.

Navn	Type variabel
pH råvann	Kontinuerlig
pH renvann	Kontinuerlig
Nitrat	Kontinuerlig
Mangan	Kontinuerlig
Bly	Kategorisk
Sink	Kategorisk
<i>Intestinale Enterokokker</i>	Kategorisk

**Tabell R-6.** Tabellen viser oversikt over variable som er vurdert videre i de multiple analysene.

Tabell R-7 viser resultater fra en multipl analyse der det er tilpasset en modell for å se på risiko for T1D med pH i råvann, nitrat, mangan, bly, sink og *Intestinale Enterokokker* som eksponeringsvariable. Det er vist Relativ Risiko (RR) med 95 % konfidensintervall, samt test for trend for de kategoriske variablene.

		Analyse med alle kommuner	Analyse uten uteliggere
		RR (95% KI)	RR (95% KI)
pH i råvann		0,88 (0,78 - 0,97)	0,86 (0,77 - 0,96)
Mangan		1,002 (0,999 - 1,005)	1,001 (0,99 - 1,00)
Nitrat		0,77 (0,59 - 0,94)	1,07 (0,87 - 1,27)
Bly (µg/l)	≥ 0,5	1,00 (referanse)	1,00 (referanse)
	0,51 - 0,74	1,29 (1,15 - 1,42)	1,26 (1,11 - 1,41)
	0,75 - 0,99	1,27 (1,11 - 1,42)	1,20 (1,04 - 1,36)
	≥ 1,0	1,07 (0,89 - 1,25)	1,02 (0,83 - 1,21)
	<i>Test for trend</i>	0,119	0,761
Sink (µg/l)	< 6,5	1,00 (referanse)	1,00 (referanse)
	6,5 - 9,9	0,84 (0,69 - 0,98)	0,85 (0,69 - 1,00)
	10 - 24,9	0,87 (0,73 - 1,01)	1,13 (0,99 - 1,28)
	≥ 25	0,99 (0,81 - 1,17)	0,96 (0,78 - 1,14)
	<i>Test for trend</i>	0,233	0,334
<i>Intestinale entero-</i>	0	1,00 (referanse)	1,00 (referanse)
<i>kokker, n /100 ml</i>	0,001 - 0,049	0,93 (0,80 - 1,06)	0,93 (0,80 - 1,06)
	0,050 - 0,099	1,02 (0,85 - 1,19)	0,99 (0,82 - 1,16)
	≥ 0,1	0,94 (0,76 - 1,11)	1,05 (0,81 - 1,29)
	<i>Test for trend</i>	0,0380	0,743

**Tabell R-7.** Figuren viser resultat fra en multipl analyse utført på pH i råvann, mangan, nitrat, sink, bly og *Intestinale Enterokokker*. Signifikante resultater for alle andre variable enn pH, bly og sink faller bort når uteliggere fjernes fra datasettet.



Analysen viser at pH, bly, nitritt og sink har en signifikant sammenheng med risiko for T1D når alle kommuner er inkludert i forskningsfilen. Etter analyse med de samme variablene uten uteliggere, er det kun er pH, bly og sink som viser en signifikant sammenheng med risiko for T1D.

Det er variablene bly, pH i råvann og sink som holder seg mest stabilt signifikante gjennom de multiple analysene. Flere andre variable har signifikante resultater når alle kommuner er inkludert i forskningsfilen, men når uteliggere fjernes mister de det signifikante forholdet til T1D. Den endelige multiple modellen som forklarer risiko for T1D best i studien, inkluderer derfor pH i råvann, bly og sink som eksponeringsvariable. Resultatet av denne analysen vises i tabell R-8.

		Analyse av hele forskningsfila RR (95% KI)	Analyse uten uteliggere RR (95% KI)
pH i råvann		0,82 (0,75 - 0,90)	0,84 (0,76 - 0,92)
Sink (µg/l)	< 6,5	1,00 (referanse)	1,00 (referanse)
	6,5 - 9,9	0,83 (0,71 - 0,94)	0,82 (0,68 - 0,95)
	10 - 24,9	0,82 (0,69 - 0,94)	0,85 (0,73 - 0,98)
	≥ 25	0,89 (0,73 - 1,04)	0,89 (0,73 - 1,04)
	<i>Test for trend</i>	<i>0,04</i>	<i>0,08</i>
Bly (µg/l)	≤ 0,5	1,00 (referanse)	1,00 (referanse)
	0,51 - 0,74	1,36 (1,25 - 1,48)	1,30 (1,17 - 1,43)
	0,75 - 0,99	1,37 (1,25 - 1,50)	1,34 (1,20 - 1,48)
	≥ 1,0	1,25 (1,10 - 1,39)	1,15 (1,00 - 1,30)
	<i>Test for trend</i>	<i>&lt; 0,001</i>	<i>0,12</i>

**Tabell R-8.** Tabellen viser resultatene etter multippel analyse der det er tilpasset en multippel modell med pH i råvann, bly og sink som variable. Verdiene til pH i råvann er kontinuerlige, mens verdiene for bly og sink er kategoriske.

Den endelige multiple modellen viser at alle de tre vannkvalitetsparametrene viser en sterk signifikant sammenheng med risiko for T1D. Alle kategoriene for bly, samt de to midterste sink-kategoriene, er signifikante når alle kommunene er inkludert i forskningsfilen. Når uteliggerne ekskluderes blir derimot kategori fire for bly kun nær signifikant, mens de to kategoriene for sink holder seg signifikante, dog noe svakere.

pH har et negativt risikoestimat, det vil si at risiko for T1D reduseres når pH stiger. Bly har derimot et positivt risikoestimat som reflekterer at drikkevann med blykonsentrasjon over konsentrasjonen i referansekategorien, gir en signifikant økt risiko for T1D. Test for trend for både bly og sink går fra å være signifikant til å bli ikke-signifikant etter fjerning av uteliggere.

For å se på de ikke-lineære sammenhengene mellom pH i råvann og risiko for T1D, er de kategoriske verdiene av pH også analysert sammen i en multippel modell sammen med sink og bly. Det vises kun resultater for pH fra denne analysen. Se tabell R-9.

		Analyse av hele forskningsfila	Analyse uten uteliggere
		RR (95% KI)	RR (95% KI)
pH i råvann	< 5,5	1,39 (1,19 - 1,59)	1,41 (1,21 - 1,61)
	5,5 - 6,24	1,13 (1,00 - 1,26)	1,15 (1,02 - 1,28)
	6,25 - 6,99	1,01 (0,88 - 1,14)	1,06 (0,93 - 1,19)
	≥ 7,0	1,00 (referanse)	1,00 (referanse)
	Test for trend	0,08	0,747

Tabell R-9. Resultat for kategoriske verdier av pH i råvann fra en multippel analyse sammen med bly og sink.

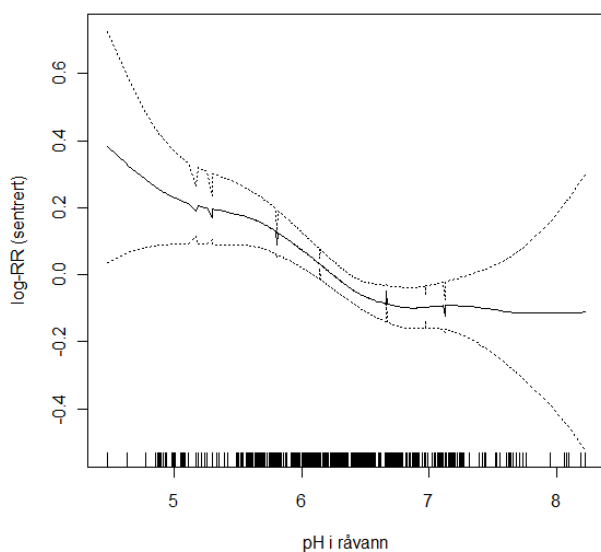
Resultatene viser at risiko for T1D øker med nesten 40 % i kommuner der råvannet har en pH-verdi  $\leq 5,5$ , sammenliknet med kommuner der pH i råvannet er  $\geq 7,0$ . Det tyder også på at det er en økt risiko for T1D i de kommunene der råvannet har pH mellom 5,5 og 6,24. Denne assosiasjonen er kun nær signifikant ( $p = 0,06$ ) når alle kommuner er inkludert i forskningsfila, men blir signifikant når uteliggerne er fjernet ( $p = 0,03$ ).

#### 4.6.3 Ikke-parametriske plot

I dette avsnittet vises resultater fra tilpasning av ikke-parametrisk Poissonregresjon. Målet med disse analysene er å visualisere disse funnene.

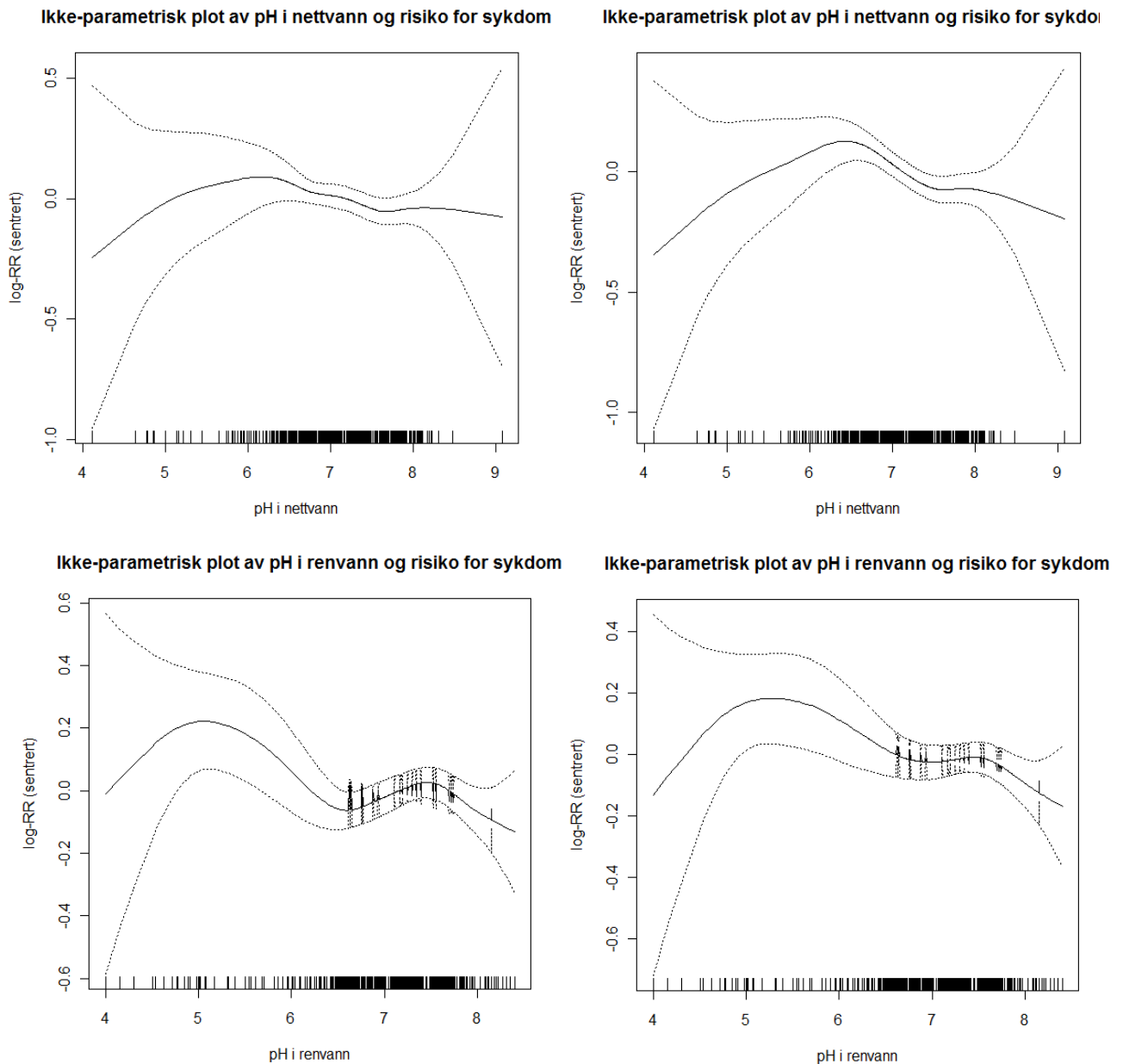
Plot av pH i råvann og risiko for T1D, viser at risiko for T1D er størst ved de laveste pH-verdiene, og at risikoen reduseres med økende pH (se figur R-17). Denne risikoreduksjonen flater ut når pH er mellom 6,5 og 7,0, og det ser ut til at det skjer liten eller ingen endring i risiko når pH i drikkevannskilden stiger ytterligere. Konfidensbåndene i figuren er tette i midterste del av grafen, noe som reflekterer et relativt sikkert resultat. P-verdien for den ikke-parametriske modellen for pH i råvann er 0,048.

Ikke-parametrisk plot av pH i råvann og risiko for sykdom



Figur R-17. Figuren viser assosiasjonen mellom pH i råvann og risiko for type 1 diabetes.

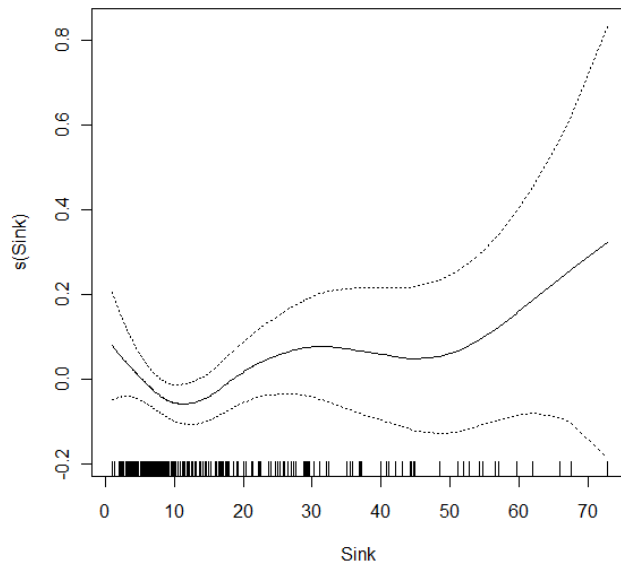
Plot av pH i renvann er signifikant når alle kommunene er inkludert i analysen, men signifikansen faller bort når variabelens uteliggere fjernes. For verdiene av nettvann er derimot resultatet kun signifikant når de tre kommunene som skiller seg ut i forskningsfilen fjernes. Figur R-18 under viser plottene for pH i renvann og nettvann. I figurene til venstre er alle kommuner inkludert, mens figurene til høyre viser tilsvarende plot uten variabelenes uteliggere. Signifikansnivået for pH i renvann med og uten uteliggere er henholdsvis  $p < 0,001$  og  $p = 0,06$ . For pH i nettvann er tilsvarende verdier  $p = 0,15$  og  $p = 0,02$ .



**Figur R-18.** Figurene viser ikke-parametriske plot av pH i renvann (nederst) og nettvann (øverst). I plottene til venstre er alle kommuner inkludert. Plottene på høyre side er uten tre uteliggere (Sarpsborg, Oslo og Tønsberg).

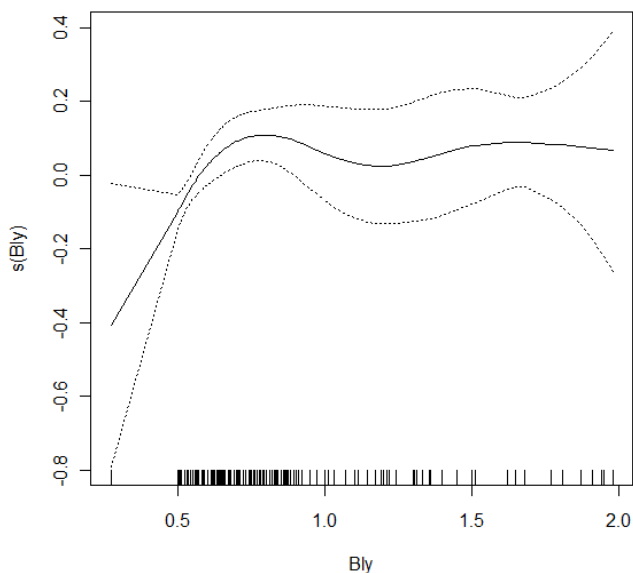
Plot av sink i drikkevann i forhold til risiko for T1D vises i figur R-19. I plottet vises kun kommuner med sinkkonsentrasjoner under  $80 \mu\text{g/l}$ . Noen få kommuner har sinkkonsentrasjon i drikkevannet over dette. Når de høye verdiene inkluderes i plottet kommer ikke grafen for de laveste og fleste sinkkonsentrasjonene tydelig nok frem. De er derfor utelatt i plottet. Det kan tyde på at det er en

reduksjon i risiko for T1D når sinkkonsentrasjonen øker fra 0  $\mu\text{g/l}$ . Derimot kan det tyde på risikoen igjen øker med stigende sinkkonsentrasjon fra omtrent 15  $\mu\text{g/l}$ . Her er derimot konfidensbåndene brede i figuren, og reflekterer stor usikkerhet i resultatene.



**Figur R-19.** Figuren viser et ikke-parametrisk plot av sink og risiko for type 1 diabetes.

Figur R-20 viser ikke parametrisk plot av bly. I plottet er kommuner med blykonsentrasjon over 2,0  $\mu\text{g/l}$  utelatt (15 av 280 kommuner). Det er en økning i risiko for T1D ved økende blykonsentrasjon fra 0 til omtrent 0,8  $\mu\text{g/l}$ . Ved ytterligere økning i blykonsentrasjonen, ser det derimot ut til at risikonivået flater ut.



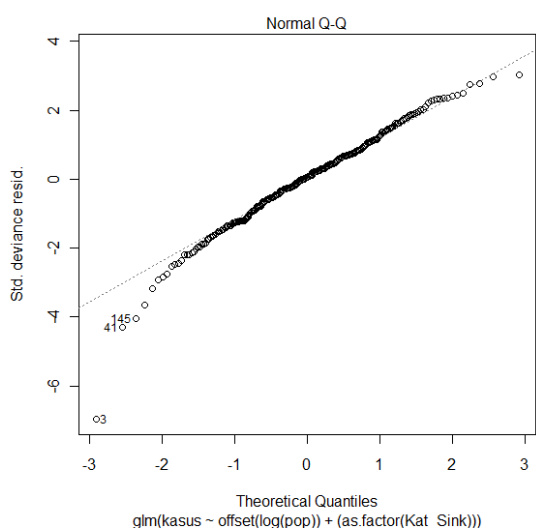
**Figur R-20.** Figuren viser ikke-parametrisk plot av blyverdiene i studien og risiko for T1D.

### 4.7 Sensitivitetsanalyse

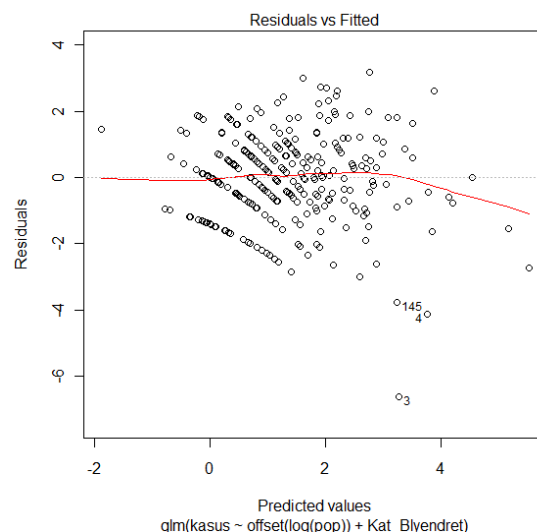
Resultater fra sensitivitetsanalysene beskrives i den kommende teksten. Det er tre kommuner som ofte skiller seg ut i analysene; Sarpsborg, Oslo og Tønsberg. Enkelte andre kommuner blir også identifisert som uteliggere for bestemte variable, men de tre omtalte kommunene blir gjennomgående identifisert i så å si hele analysen.

Kategoriene for de kategoriske variablene blir omtalt som kategori en, to, tre og fire i dette avsnittet. Denne omtalen er basert på rekkefølgen kategoriene er nevnt i tabell M-1 og tabell R-5.

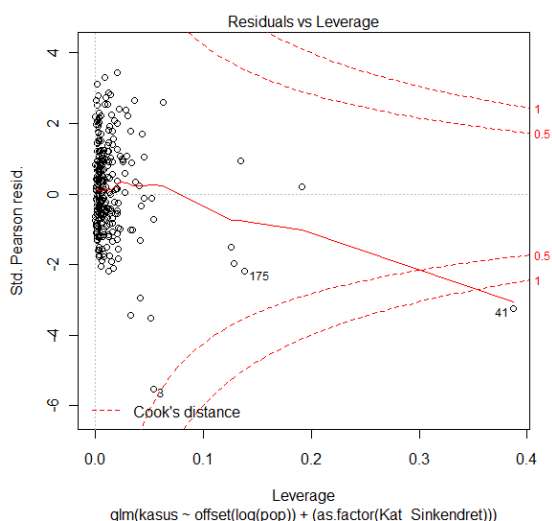
Uteliggerne er identifisert gjennom tre ulike plot. Figurene under viser eksempel på de tre plottene. Figur R-21 viser et qq-plot for sink, figur R-22 viser et R vs F plot for bly, og figur R-23 viser et plot for Cooks avstand for sink.



**Figur R-21.** qq-plot fra sensitivitetsanalyse av kategoriske sinkverdier. Kommune 3 (Sarpsborg) skiller seg ut ved å ligge nede til venstre i plottet.



**Figur R-22.** R vs F for kategoriske blyverdier. Kommune 3 skiller seg ut fra de andre.



**Figur R-23.** Plot for Cooks avstand for kategoriske sinkverdier. Her ser en at kommune 41 (Oslo) ligger utenfor grenselinjene i plottet. Kommune 3 ligger her nede til venstre og så vidt innenfor grenselinjen.

**Sink.** For de kontinuerlige verdiene av sink skiller kommunene Sarpsborg og Oslo seg ut på alle plot. Dersom disse fjernes er sink fremdeles signifikant ( $p=0,01$ ).

Analyse av plot for de kategoriske verdiene av sink viser at Oslo ligger utenfor grenselinjene på Cooks, mens Sarpsborg skiller seg ut både på qq-plot og R vs F. Når Oslo og Sarpsborg fjernes fra forskningsfilen, er kategori to fremdeles signifikant ( $p = 0,04$ ), mens kategori tre går fra å være ikke-signifikant til å bli nær signifikant ( $p = 0,06$ ).

**pH i råvann.** For de kategoriske verdiene av pH i råvann er kategori en og to signifikant både før og etter fjerning av fire kommuner (Sarpsborg, Oslo og Tønsberg og Arendal), som skiller seg ut som uteliggere. Risikoestimatet for disse to kategoriene øker noe når uteliggerne blir fjernet.

Plot for kontinuerlige verdier av pH i råvann viser også at de tre tidligere omtalte uteliggerne (Oslo, Sarpsborg og Tønsberg) skiller seg ut. Ved å fjerne kommunene fra forskningsfilen, blir signifikansnivået for pH  $p < 0,001$ , og risikoestimatet endrer seg lite.

**pH i nettvann.** Resultatet etter tilpasning av Poissonregresjon for de kontinuerlige verdiene av pH i nettvann, er ikke signifikante når alle kommunene er med i forskningsfilen. Sensitivitetsanalyse viser at Oslo, Sarpsborg og Tønsberg også her skiller seg ut i forskningsfilen, og når disse fjernes blir resultatet signifikant ( $p = 0,01$ ). Risikoestimatet øker svakt.

For de kategoriske verdiene av pH i nettvann vises det ingen signifikant forhold til risiko for T1D før uteliggerne fjernes fra forskningsfilen. Etter fjerning blir kategori to (pH 6,2 – 6,99) signifikant ( $p = 0,005$ ), og risikoestimatet øker i denne operasjonen.

**pH i renvann.** Kontinuerlige verdier av pH i renvann viser samme tendens som pH i nettvann i tilpasning av Poisson regresjon. Verdiene er ikke signifikant når alle kommuner er inkludert, men blir signifikant når de tre omtalte kommunene fjernes fra forskningsfilen. Da blir signifikansnivået  $p = 0,006$ , mens risikoestimatet øker svakt.

For de kategoriske verdiene viser resultatet at det er signifikant større risiko for T1D i kategori en (pH  $< 6,2$ ) i forhold til kategori fire (pH  $\geq 7,7$ ), både før og etter fjerning av uteliggere. Risikoestimatet reduseres svakt når uteliggerne utelates fra datasettet.

**Bly.** Ved analyse av de kategoriske blyverdiene der forskningsfilen er inndelt i to kategorier ( $\leq 0,5$   $\mu\text{g/l}$  og  $> 0,5$   $\mu\text{g/l}$ ), ser en at Sarpsborg skiller seg vesentlig ut på qq-plot og R vs F, mens Oslo kommune ligger utenfor grenselinjene i Cooks. Ved å ta ut begge kommunene fra forskningsfilen gir analyse av den nye forskningsfilen fremdeles et signifikant resultat,  $p < 0,001$ . Risikoestimatet endres fra 1,33 til 1,20.

Blyverdiene er i tillegg inndelt i fire kategorier. Ved analyse av hele forskningsfilen for disse verdiene, ligger ingen kommuner utenfor i Cooks, men Sarpsborg (105), Fredrikstad (106) og Arendal (906) skiller seg ut i qq-plot og R vs F. Når kommunene fjernes, blir derimot Oslo (301) liggende utenfor grenselinjene i Cooks. Når alle fire kommuner blir utelatt fra forskningsfilen er fortsatt alle kategoriene for bly signifikante med  $p < 0,001$ ,  $< 0,001$  og 0,02 for henholdsvis andre, tredje og fjerde kategori. Risikoestimatene reduseres noe etter denne operasjonen for alle kategoriene.

**Mangan.** For kontinuerlige verdier av mangan skiller kommunene Oslo, Sarpsborg og Tønsberg seg ut i analysen. Fjernes disse kommunene fra forskningsfilen blir signifikansnivået  $p = 0,002$ , og risikoestimatet endres lite.

For kategoriske verdier av mangan kan en også se at de tre omtalte kommunene skiller seg ut på alle plot. Når disse blir tatt bort fra forskningsfilen er kategori to og fire signifikant, henholdsvis  $p = 0,01$  og  $p = 0,03$ .

**Fargetall.** Ved sensitivitetsanalyse av kategoriske verdier av fargetall, skiller Sarpsborg og Tønsberg seg ut i datamaterialet på både qq-plot og R vs F, mens Oslo ligger utenfor grenselinjene i Cooks. Etter å ha fjernet kommunene fra forskningsfilen blir ingen av kategoriene signifikante. Plottet etter denne operasjonen viser derimot en ny kommune som da ligger utenfor grenselinjene i Cooks, nemlig Arendal. Ved å i tillegg fjerne Arendal fra forskningsfilen, skjer det derimot ikke noe med signifikansnivået for kategoriske verdier av fargetall; fremdeles viser ingen av kategoriene noe signifikant forhold til risiko for T1D.

**Nitritt.** Analyse av de kategoriske verdiene for nitritt viser at Sarpsborg og Tønsberg skiller seg ut på qq-plot og R vs F, og at Sarpsborg sammen med Oslo ligger utenfor grenselinjene i Cooks. Ved å fjerne de tre kommunene fra forskningsfilen, forsvinner det signifikante forholdet mellom kategoriske verdier for nitritt og risiko for T1D. Signifikansnivået for andre og tredje kategori er da henholdsvis  $p = 0,07$  og  $p = 0,45$ . Risikoestimatet for tilsvarende kategorier er også redusert betraktelig.

**Nitrat.** Analyse av verdiene for nitrat viser at det er de samme fire kommunene som skiller seg ut både for kategoriske og kontinuerlige verdier av nitrat. I tillegg til Oslo, Sarpsborg og Tønsberg, identifiseres også Fredrikstad som uteligger for variabelen. Etter å ha fjernet alle de fire kommunene fra forskningsfilen, blir signifikansnivået for kontinuerlig og kategorisk nitrat (kategori tre) henholdsvis  $p = 0,008$  og  $0,007$ . Risikoestimatet for både kategorisk og kontinuerlige verdier endres fra å være negativt til å bli positivt etter å ha fjernet uteliggerne. Dette kan tyde på stor innflytelse av uteliggere på resultatene.

**Restklor.** Ved analyse av de kategoriske verdiene for restklor skiller Sarpsborg og Tønsberg seg ut på qq-plot og R vs F, mens Oslo og Fredrikstad ligger utenfor grenselinjene på Cooks. Når alle de fire omtalte kommunene blir utelatt fra forskningsfilen, er ingen av kategoriene lengre signifikante ( $p > 0,15$ ). Risikoestimatet er mer enn halvert, men fremdeles viser det et negativt forhold til risiko for T1D (RR for kategori to er 0,94).

**Intestinale Enterokokker.** Ved tilpasning av Poisson regresjon med hele datamaterialet for de kategoriske verdiene av *Intestinale enterokokker*, viser fjerde kategori et signifikant forhold til risiko for sykdom. Risikoestimatet er negativt,  $RR = 0,86$ . I sensitivitetsanalysen er det de tre kommunene Oslo, Sarpsborg og Tønsberg som skiller seg ut. Når disse er fjernet fra forskningsfilen blir derimot kun første kategori signifikant,  $p = 0,03$ . Risikoestimatet for kategori en er også negativt,  $RR = 0,91$ . Kategori fire mister derimot det signifikante forholdet til risiko for T1D gjennom operasjonen, samtidig som risikoestimatet går fra å være tydelig negativt til å bli positivt ( $RR = 1,07$ ).

**Clostridium Perfringens.** Ved sensitivitetsanalyse er det de tre kommunene Oslo, Sarpsborg og Tønsberg som skiller seg ut for de kategoriske verdiene for *Clostridium perfringens*. Ved fjerning av disse kommunene er ingen av kategoriene signifikante.

**Logaritmetransformerte kobberverdier.** Ved tilpasning av Poisson regresjonsmodell viser de logaritmetransformerte verdiene av kobber et signifikant forhold til risiko for T1D,  $p = 0,02$ . Ved

sensitivitetsanalysen skiller Sarpsborg og Oslo seg ut i datasettet, og ved fjerning av disse kommunene er ikke lengre resultatet signifikant ( $p=0,94$ ). Risikoestimatet blir også lite.

Ved å se på resultatene fra de univariate analysene i tabell R-5, kan en se hvordan de identifiserte uteliggerne påvirker den enkelte variabel. Ved å ekskludere de uteliggende kommunene fra analysen, er det flere vannkvalitetsvariable som mister det signifikante forholdet de har til risiko for T1D når alle kommuner er inkludert. Det kan derfor se ut som om resultatene for disse variablene er usikre. I denne operasjonen blir som regel også variablenes risikoestimat redusert. Andre vannkvalitetsvariable opprettholder en signifikant assosiasjon med risiko for T1D, selv etter fjerning av uteliggerne. Uteliggerne påvirker ikke resultatet for disse variablene på samme måte. Risikoestimatene for de ulike variablene viser derimot ulike endringer etter operasjonen.



## 5. DISKUSJON

I diskusjonen vil jeg først presentere hovedfunnene fra mine undersøkelser, samt diskutere resultater fra tidligere studier. Deretter følger mulige biologiske mekanismer for hvordan funnene kan tolkes. Til slutt diskuteres feilkilder og styrker i denne studien.

Det er flere variable i analysene som viser en signifikant sammenheng med risiko for T1D. De fleste av disse variable er ikke lengre signifikante når de inkluderes i modeller med andre variable, eller dersom uteliggerne fjernes fra forskningsfilen. På grunn av studiens omfang, vil ikke alle disse variablene bli diskutert, men fokuset vil være rettet mot de tre vannkvalitetsparametre pH i råvann, sink og bly som viser seg å ha et signifikant forhold til T1D både alene og i modeller sammen med andre variable. En skal likevel være klar over alle de signifikante resultatene, da en ikke kan utelukke at variablene kan være signifikant i sammenheng med andre variable enn de som er undersøkt i denne studien.

### 5.1 Hovedfunn og tidligere kunnskap

I denne studien har jeg sett at risiko for å utvikle T1D øker når pH-verdien i råvannet er under 6,25, sammenliknet med råvannskilder der pH er  $\geq 7,0$ . Den sterkeste sammenhengen med T1D er når vannet har pH-verdi  $\leq 5,5$ . Resultatene viser videre at blykonsentrasjon i drikkevann over  $0,5 \mu\text{g/l}$ , gir en økt risiko for T1D, sammenliknet med kommuner med lite bly i vannet ( $\leq 0,5 \mu\text{g/l}$ ). Jeg fant også en negativ assosiasjon mellom sink i drikkevann og risiko for T1D. Resultatene fra studien viser i tillegg korrelasjoner mellom flere vannkvalitetsvariable, og problemstillingen er tydelig kompleks.

Mine resultater for pH og sink støttes av flere andre tidligere studier, men det finnes også studier som viser motstridende resultater. Når det gjelder assosiasjonen mellom bly i drikkevann og risiko for T1D, har jeg ikke funnet noe tidligere litteratur som har undersøkt denne sammenhengen.

Stene og medarbeidere (2002) rapporterer i sin kasus-kontroll studie om funn som viser at lav pH i drikkevann gir økt risiko for T1D. De viser til at drikkevann med pH mellom 6,2 og 6,9 er assosiert med en firedoblet risiko for T1D, sammenliknet med drikkevann med pH  $\geq 7,7$ . Winkler og medarbeidere (2008) fant også en assosiasjon mellom lavere pH og økt progresjon til T1D hos autoantistoff-positive barn. Denne sammenhengen var derimot ikke signifikant etter korreksjon for multiple sammenhenger. Ytterligere studier har ikke sett noen effekt av lav pH på T1D-risiko (Samuelsson et al. 2010). Det som er nytt i min studie, er at det er pH i råvannet som undersøkes. I de fleste andre studier som har sett på assosiasjonen mellom pH og T1D, er det drikkevannet hos forbruker eller i vannforsyningsnettene som er analysert.

Flere tidligere studier har også funnet en negativ assosiasjon mellom sink i drikkevann og risiko for T1D (Haglund et al. 1996; Ohly et al. 2000; Samuelsson et al. 2010; Zhao et al. 2001). Jeg vil blant annet vise til Zhao og medarbeideres studie som viser samme tendens som i min studie. Zhao og medarbeidere har gjennomført en kasus-kontroll studie, og sinkkonsentrasjonen i studien er inndelt i tre kategorier ((1) 15,06-22,26; (2) 22,27-27,00; og (3) 27,01-58,09  $\mu\text{g/l}$ ). De viser at kategori to har en signifikant sammenheng med redusert risiko for T1D, slik som drikkevann med sinkkonsentrasjon mellom 6,5 og 24,9  $\mu\text{g/l}$  gjør det i min studie. Begge studier viser også en U-formet effekt av sink, der de høyeste sinkkonsentrasjonene ikke viser noen signifikant sammenheng med T1D. Den øverste kategorien i de to studiene er relativt like, og disse resultatene støtter derfor hverandre. Ellers er kategoriene ulikt inndelt, og de andre resultatene kan derfor ikke sammenliknes direkte. Det kan

likevel, i begge tilfeller, se ut til at det er bedre med en moderat mengde sink i drikkevannet, enn med lite eller mye sink. Stene og medarbeidere viste også en negativ sammenheng mellom risiko for T1D og sink i drikkevann, men den var kun nær signifikant etter justering for konfundere. Derimot finnes det andre studier som ikke viser den samme sammenhengen mellom sink og diabetes (Moltchanova et al. 2004).

Å sammenlikne resultatene fra de ulike studiene som har undersøkt assosiasjoner mellom vannkvalitetsvariable og risiko for T1D, er ofte vanskelig og bør gjøres med forsiktighet. Studiene har ofte forskjellig kategoriinndeling, har ulikt studiedesign og/eller benytter ulike statistiske analysemetoder. Resultatene fra de ulike studiene har også ofte motstridende funn i forhold til hvilke variabelverdier som tyder på å ha en effekt, og derfor hvilken konsentrasjon i drikkevannet som er mest gunstig/ugunstig for risikoen for T1D. Det er likevel interessant at flere studier rapporterer om liknende funn, og dette bør derfor undersøkes nærmere.

### 5.1.1 Mekanismer av pH i drikkevann

Det er vanskelig å se for seg at pH i råvann er direkte relatert til utvikling av T1D hos barna i studien, da det ikke er dette vannet de blir eksponert for når de drikker vann. Råvannet gjennomgår behandling i vannverket på veien til forbruker, og en av parametrene som kan endres i denne prosessen er vannets pH-verdi. pH har derfor sannsynligvis en indirekte virkning på sykdomsrisikoen, og den kan sees på som en markør for en eller flere andre faktorer i drikkevannet.

En mulig teori på sammenhengen mellom lav pH i drikkevannet og T1D er fremsatt av Stene og medarbeidere (2002). De peker på at sammenhengen kan være relatert til visse mikroorganismer som har et optimalt miljø i vann med lav pH, for eksempel enterovirus. Samuelsson og medarbeidere (2010) fant ikke enterovirus i drikkevannet i sin studie, og konkluderte derfor med at det ikke er noe som tyder på at enterovirus spres via drikkevann i moderne vannforsyningsystemer. Jeg har analysert innholdet av to andre mikroorganismer i drikkevannet, *Intestinale Enterokokker* og *Clostridium Perfringens*. Begge disse variablene viser et signifikant og negativt forhold til risiko for T1D i de univariate analysene. Når uteliggere fjernes fra analysene mister derimot nesten alle kategoriene til de to variablene sitt signifikante resultat. Sammenhengene mellom innhold av de to bakteriene og risiko for T1D, vises heller ikke i den endelige multiple modellen, og det er derfor lite sannsynlig at dette er en reell forklaringsmekanisme. Det kan derimot ikke utelukkes at det finnes andre mikroorganismer som ikke er undersøkt, og som kan ha den effekten Stene og medarbeidere nevner. Dette må eventuelt undersøkes nærmere.

En annen mulig sammenheng mellom pH i råvann og T1D, er at pH påvirker utskillelse og absorpsjon av andre potensielt skadelige stoffer i vannet, blant annet tungmetaller (FHI 2004; Frengstad et al. 2001; Goyer et al. 1985; Komjarova & Blust 2009; Sheng et al. 2004; Vik & Hongve 1988). Resultatene i denne studien støtter det faktum at pH påvirker andre stoffer i vannet, da korrelasjonen mellom pH og bly, sink og flere andre metaller, er negativ og signifikant. De negative korrelasjonene reflekterer at dersom pH i vannet reduseres, øker innholdet av de andre stoffene. Det vil si at konsentrasjonen av bly og sink vil være høyest ved lave pH-verdier i vannet.

*pH og bly.* Lav pH fremmer andre stoffers forekomst i vann gjennom ulike mekanismer. Disse innebærer blant annet økt mobilisering av metaller både i råvannet og i vannforsyningsnettet (Goyer et al. 1985), samt redusert absorpsjon av metaller i vannorganismer, for eksempel alger (Sheng et al. 2004). I råvann vil lav pH-verdi kunne føre til økt utskillelse av metaller i vannet fra fjell, grunnmasser,

jord og lignende (Frengstad et al. 2001; Goyer et al. 1985). Denne mobiliseringen av metaller i drikkevann, for eksempel av bly, skjer blant annet ved at ioner i metallet påvirkes, og dermed gjør metallet mer oppløselig i vannet. I tillegg vil vann med lav pH påvirke vannets blyinnhold i vannforsyningsnettet (Goyer et al. 1985; Vik & Hongve 1988). Lav pH i drikkevann hindrer blant annet oppbygging av det beskyttende laget av kalsiumkarbonat som normalt er tilstede i vannrørene (Goyer et al. 1985), og kan fremme korrosjon (Mahaffey 1977). Messing er en legering av kobber, sink og bly, og brukes i kraner og ventiler, samt i noen rørkoblinger (Vik & Hongve 1988). Korrosjon kan føre til økte nivåer av disse stoffene i vannet. I tillegg kan noen rør, blant annet plastrør, også avgi bly i drikkevannet (FHI 2004). Vik og Hongve påpeker i denne forbindelse at en kun får merkbar påvirkning av vannkvalitet på det vannvolumet som blir stående i kranene over lengre tid. Konsentrasjon av metallene øker sterkt i henstandsvann som en funksjon av antall timer vannet blir stående i armaturen. Konsentrasjonen av bly i vannet kan øke fra tilnærmet 0 µg/l til nærmere 30 µg/l i løpet av 10 timer. Regelmessig bruk av henstandsvann til konsum, vil derfor kunne innebære en helseisiko på grunn av forhøyet blykonsentrasjon, og dette gjelder spesielt barn og fostre som er særlig følsomme for blyeksponering.

En annen mekanisme som påvirker blykonsentrasjonen i vann, er absorpsjon av bly i marine alger. Sheng og medarbeidere (2004) viser i sin studie at absorpsjon av bly i marine alger øker ved økende pH i vannet. Ved pH under 5,5 er absorpsjonen av bly svært liten, og blykonsentrasjonen i vannet er derfor maksimal. Økning i pH-verdi fører derimot til høyere metalloptak i algene, og derfor redusert innhold av metaller i vannet. Dette er interessant i forbindelse med mine resultater. 10 % av norske kommuner har råvann med  $\text{pH} \leq 5,5$ . Dersom forholdene som Zhao og medarbeidere viser til stemmer, har disse kommunene derfor et høyere innhold av bly enn kommuner med høyere pH-verdi. Resultatene mine viser samtidig på at risiko for T1D er betraktelig større i disse kommunene med lav pH i råvannet.

Når det gjelder bly i drikkevann, peker Goyer og medarbeidere (1985) på at økt løselighet av bly i bløtt og surt vann kan føre til høye blykonsentrasjoner. Flaten (1991) henviser i sin studie til at norsk drikkevann er bløtt og surt i store deler av landet, og at det derfor kan virke korroderende på rør, sammenføyninger og andre installasjoner i vannsystemet. Tross disse interaksjonene, vises det i denne studien at det generelt er lite bly i norsk drikkevann. Likevel sees det en økt risiko for T1D, selv ved det som ut fra Drikkevannsforskriftens grenseverdi tilsynelatende kan kalles lav blykonsentrasjon.

Korrelasjonen som sees mellom pH og bly i studien, er en korrelasjon mellom en vannvariabel målt i råvann (pH) og en målt i renvann (bly). De omtalte følgene på blykonsentrasjon i drikkevannskilder med lav pH, medfører høyere utgangsnivå av bly i råvannet, sammenliknet med mer basisk råvann. Det er ikke utenkelig at høyere utgangsverdier av bly i drikkevannskilden, vil gi høyere blyinnhold i drikkevannet som når frem til forbrukerne. Det kan derfor tenkes at pH i råvann og bly i renvann kan ha en interaksjon, som igjen kan ha følge for risiko for T1D som vist i studien.

*pH og sink.* Samuelsson og medarbeidere (2010) har, i likhet med denne studien, funnet en negativ og signifikant korrelasjon mellom sink og pH som er på  $-0,33$ . Tilsvarende korrelasjon i min studie er  $-0,13$ . I min studie er pH målt i råvann og sink i renvann, mens Samuelsson og medarbeidere har målt begge variable i vann hentet fra springen hos kasus og kontroller. Studiene viser likevel den samme tendensen med at sink i drikkevannet øker når pH reduseres, og det er nærliggende å tenke

at dette skjer som en følge av de samme effektene som er omtalt over for bly. Dette støttes også av Vik og Hongve (1988) som viser til at korrosjon av sink fra ledningsnettene kan øke sinkforekomsten i vann, og at dette skjer i større grad når pH er lav. Samtidig henviser Komjarova og Blust (2009) til at opptak av sink i vannorganismer er sterkt påvirket av vannkjemien i omgivelsene, og at opptaksraten av sink øker lineært med økende pH i vannet.

Ut fra det omtalte forholdet mellom pH og sink, kan en se en motstridende effekt i forhold til risiko for T1D. Det er ønskelig med noe sink i drikkevannet, samtidig som ikke pH bør være for lav. Derimot vil økt pH føre til mindre sink i vannet. Det kan tyde på at å ha optimal sinkkonsentrasjon og pH-verdi på samme tid, kan være en utfordring. Om optimal pH-verdi i denne sammenhengen vil føre til at sinkinnholdet blir for lavt, samt hvordan dette eventuelt bør løses, er punkter som ikke besvares i denne studien. Det skal likevel være sagt at det er relativt små mengder sink som har en positiv effekt i forhold til risiko for T1D. Det kan derfor tenkes at denne sinkkonsentrasjonen oppnås selv ved justering av vannets pH-verdi til optimalt nivå, og at dette i utgangspunktet ikke er en problemstilling.

Grunnet de samme mekanismene som omtalt i den foregående teksten, kan en tenke seg at lav pH i drikkevannet kan gi økte verdier av andre tungmetaller og stoffer, i tillegg til økt konsentrasjon av bly og sink. Vann med lav pH er vist å fremme mobilisering av kvikksølv, kadmium og aluminium (Goyer et al. 1985), og Sheng og medarbeidere (2004) har funnet redusert absorpsjon også av nikkel og kadmium i alger dersom vannet har lav pH-verdi. Det er målt mange vannvariable i denne studien, og jeg har funnet negativ korrelasjon mellom pH, og både aluminium og fargetall, i tillegg til bly og sink. Det finnes derimot mange andre potensielt skadelige forbindelser som ikke er målt i studien. Disse bør inkluderes ved senere undersøkelser, for å se om den samme interaksjonen foreligger. Ut fra de omtalte sammenhengene mellom pH og andre parametre i vann, kan det tyde på at pH er en avgjørende faktor i forhold til andre stoffers skjebne i vannet. Dette kan videre bety at pH-verdier kan være et viktig element å kontrollere både i drikkevannskilden og i vannforsyningsnettene, blant annet for å begrense konsentrasjonen av andre potensielt skadelige elementer i vannet. Det finnes grenseverdier for pH i nettvann i Drikkevannsforskriften, men for råvann finnes det ingen fastsatte grenser. Resultatene kan likevel peke mot at pH i drikkevannskilden bør kontrolleres i fremtiden. Dette påpekes også av Verdens helseorganisasjon (WHO 2007), som viser til at pH i drikkevann vanligvis ikke har en direkte effekt på forbrukerne, men at pH likevel er den viktigste operasjonelle parameteren når det gjelder vannkvalitet. Oppmerksomhet om, og kontroll med pH-nivået i alle stadier er derfor viktig for å sikre tilfredsstillende vannbehandling.

### 5.1.2 Bly og type 1 diabetes

En mulig mekanisme som kan forklare assosiasjonen mellom bly og risiko for T1D, kan være forhold mellom bly og cytokiner i kroppen. Cytokiner er regulative proteiner i immunsystemet og produseres av ulike celletyper, blant annet lymfocytter og monocytter (Cavallo et al. 1991). Cytokiner kan påvirke immunresponsen, og de er derfor blitt koblet til patogenesen i flere autoimmune sykdommer, inkludert T1D (Cavallo et al. 1991; Mandrup-Poulsen et al. 1996). Cytokiner i lave og normale nivåer kan ha en positiv og fordelaktig effekt ved akutte faser av inflammasjoner (Mandrups-Poulsen et al. 1996), men enkelte cytokiner kan spille en rolle i modulering av immunresponsen og kan virke toksisk på celler (Cavallo et al. 1991). Mandrup-Poulsen og medarbeidere (1996) viser til at eksponering for ulike cytokiner kan føre til en selektiv inhibisjon og ødeleggelse av betaceller hos rotter, og at

langvarig økt eksponering kan føre til utvikling av insulinresistens. I forhold til T1D hos mennesker har Cavallo og medarbeidere påvist unormale nivåer av cytokiner hos pasienter ved diagnostidspunktet, noe som tyder på at cytokiner kan spille en rolle ved utvikling av sykdommen.

Eksponering for bly gjennom kostholdet har også vist seg å kunne påvirke innholdet av cytokiner i blodet hos rotter (Iavicoli et al. 2006). For eksempel viser Iavicoli og medarbeidere at økende konsentrasjon av bly i kostholdet, og dermed også økt konsentrasjon av bly i blodet, kan gi endrede verdier av visse cytokiner i blodet. Disse endringene i cytokinekonsentrasjon sees selv ved eksponering for lave blykonsentrasjoner (0,02 ppm bly i mat som gir en blodkonsentrasjon av bly på omtrent 0,83 µg/dl).

Det at cytokiner sees i sammenheng med både T1D og blyeksponering, kan vise en potensiell sammenheng mellom blyeksponering gjennom kosthold og T1D. Denne sammenhengen kan tenkes å være en forklaringsmekanisme for hvorfor resultatene i studien min viser en økt risiko for T1D ved blyforekomster i drikkevann over 0,5 µg/l. En kan se for seg at bly i drikkevann kan føre til endrede nivåer av cytokiner hos individene, noe som igjen kan spille en rolle i forhold til risiko for T1D. Det skal være nevnt at studiene som har undersøkt cytokiner i forbindelse med bly eller T1D, har motstridende resultater, og ulike cytokiner er blitt undersøkt i de ulike studiene. Dette er likevel sammenhenger som det kan være verdt å se nærmere på i senere studier.

Det er ingen tidligere studier som har sett på effekten av bly på T1D, og den eksakte biologiske effekten av bly er derfor ukjent. Eksponering for bly i hverdagen kan skje via ulike kilder (industrielle prosesser, maling, vannrør, loding i hermetisk mat) og via ulike ruter (luft, husstøv, veistøv, jord, vann, mat) (Tong et al. 2000). I denne studien er kun en av disse kildene undersøkt, nemlig eksponering fra drikkevann. Det er derfor viktig å ha med i vurderingen at den totale eksponeringen for bly er større enn den som er målt. Likevel skal en ikke undervurdere resultatene som viser en sterk assosiasjon mellom blyinnhold i drikkevann og risiko for T1D. Det er videre sannsynlig å tenke seg at blyeksponering gjennom vann benyttet til drikking eller matlaging, vil utgjøre en betydelig større innvirkning på barn enn på voksne, da det er en merkbar forskjell i blyabsorpsjon mellom de to gruppene (Mahaffey 1977). Mahaffey viser til at barn utvikler symptomer på blyforgiftning på lavere blodkonsentrasjoner av bly, og at de også får høyere konsentrasjoner i blodet enn voksne ved lik eksponering, sannsynligvis som følge av høyere absorpsjonsrate og mindre kroppsmasse. Dersom vannet har lav pH, og som følge av dette høyere innhold av bly, vil derfor barnas eksponering for bly være relativt større enn for de voksne.

Grenseverdien for bly i drikkevann er satt til 10 µg/l. Resultatene fra denne studien gir indikasjoner på at dette kan være en for høy grense, i og med at risikoen for T1D øker signifikant ved blykonsentrasjoner langt under dette nivået.

### 5.1.3 Sink og type 1 diabetes

Sink er sannsynligvis det mest undersøkte sporelementet innenfor diabetesforskningen (Samuelsson et al. 2010). Sink er en bestanddel av insulinkrystallen, og er derfor sett i sammenheng med sykdommen. Selv før en hadde bevis på at det er et forhold mellom sink og insulin, visste en at effekten av en gitt insulindose ble forlenget ved å tilføre sink (Meyer & Spence 2009).

Studier har vist at metabolismen av flere spormetaller er endret hos diabetespasienter, og det henvises til at disse næringsstoffene kan spille en rolle i patogenesen og progresjonen av sykdommen (Kazi et al. 2008; Moltchanova et al. 2004; Walter et al. 1991). Moltchanova og medarbeidere

henviser til at cellene i menneskekroppen har et stort behov for spormetaller, og spesielt for sink i cellemodningsprosessen. Sink deltar blant annet i flere ulike enzymatiske prosesser på molekylært nivå. Sink er også assosiert med immunfunksjoner, og mangel på sink til bruk i enzymer kan være medvirkende til betacelleødeleggelsene som sees hos individer med T1D (Meyer & Spence 2009). For eksempel kan lav sinkkonsentrasjon bli assosiert med en redusert syntese av Cu/Zn superoxide dismutase, et viktig enzym for beskyttelse mot frie radikaler.

Frie radikaler tyder videre på å spille en rolle i ødeleggelsen av betaceller (Oberley 1988; Szkudelski 2001). Dette sees blant annet når T1D induseres hos dyr i forskningsøyemed. Dette kan gjøres ved bruk av kjemikalier (ofte alloxan eller streptozotocin), eller ved et immunangrep på betacellene i bukspyttkjertelen, og frie radikaler produseres i begge tilfeller. Det vises til sammenhenger mellom sink, frie radikaler og T1D. Disse assosiasjonene er ikke forstått, men kan være en sentral del av en mulig forklaringsmekanisme på hvorfor resultatet fra denne studien viser at en moderat sinkkonsentrasjon i drikkevannet har en gunstig effekt på risikoen for T1D. Dersom det viser seg at sink har en beskyttende effekt på T1D, kan en tenke seg at dette kan være et viktig aspekt i forhold til forebyggende folkehelsearbeid i fremtiden. En kan likevel ikke se bort fra at sink har en annen assosiasjon med T1D, eller at sinkinnhold i vann reflekterer en annen variabel som ikke er målt. Å se nærmere på denne sammenhengen bør derfor være et mål for senere studier.

Det finnes ingen grenseverdier for sink i drikkevannsforskriften (HOD 2002). Resultatene mine viser likevel at noe sink i drikkevannet har en positiv effekt i forhold til risiko for T1D. Det kreves mer forskning for å kunne trekke en slutning om sammenhengen mellom sink og T1D. Men da en økende mengde studier har påvist nettopp en slik assosiasjon mellom sink og risiko for T1D, er det nærliggende å tenke at vi bør leve etter føre-var prinsippet, og sette en nedre grenseverdi for sink i vann. Med det kan man sikre at mennesker får i seg en gunstig mengde sink gjennom drikkevannet. Videre kan det også tyde på at en øvre grense for sink i drikkevann bør vurderes, da det er motstridende indikasjoner i forhold til effekten av høye sinkforekomster på T1D. Dette bør eventuelt også sees nærmere på i senere studier.

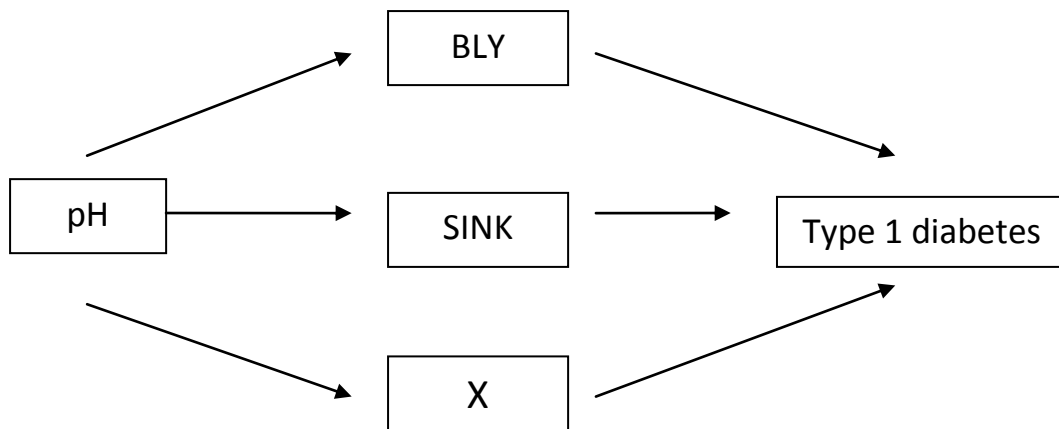
#### 5.1.4 Sink og bly

Litteratur peker på at det kan være assosiasjoner mellom bly og sink i kroppen, og at eksponering for det ene metallet kan påvirke opptaket og effekten av det andre. Det er blant annet vist at det er interaksjon mellom mineraler i kostholdet (blant annet sink), og giftigheten og absorpsjon av tungmetaller som for eksempel bly (Goyer 1996; Leggett 1993; Petering 1978). Utilstrekkelig inntak av sink i kostholdet, vil føre til økt giftighet av bly, mens økt inntak av sink tyder på å kunne virke beskyttende. Eksperimentelle studier har også vist at bly øker utskillelsen av sink i urin (Victory et al. 1982), og at sinkunderskudd øker blyabsorpsjon i organismen (Petering 1978). Petering har påvist redusert blykonsentrasjon i ulike vev hos rotter dersom sinktilførsel gjennom kostholdet økes (50 µg/ml i forhold til 5 µg/ml). Han henviser videre til at det kan tyde på at sink har en beskyttende effekt ved å redusere de biologiske effektene av absorbert bly, så vel som at sink kan spille en rolle i å endre selve absorpsjonen av blyet.

Det er ikke usannsynlig at disse mekanismene mellom bly og sink en ser hos rotter, også kan spille en rolle hos mennesker. I tillegg til å interagere med hverandre, ser en at både sink og bly har en sammenheng med risiko for T1D i denne studien. Videre ser det ut til at både bly og sink har en sammenheng med pH i vannet. Det ser derfor ut til at de tre vannkvalitetsvariablene, som peker seg



ut som signifikante i sammenheng med risiko for T1D i studien, også interagerer med hverandre. De omtalte sammenhengene kan oppsummeres i en DAG (Directed Acyclic Graph), se figur D-1 under.



**Figur D-1.** Directed Acyclic Graph, DAG, for sammenhengene mellom type 1 diabetes, pH, sink, bly, samt en ukjent variabel, slik de fremstår av resultatene i studien.

En DAG viser antatte sammenhenger mellom ulike variable der en av disse er sykdom (Pearl 2000). Variablene merkes som firkanter, mens de ulike (kausale) mekanismene mellom variablene representeres som piler. Pilens retning angir den kausale retningen. Ingen variable kan være årsak til seg selv, og grafen er derfor "directed". I figuren vises sammenhengene som er foreslått i den foregående teksten. Det er lagt til en variabel X i figuren. Dette er en ukjent variabel som en kan se for seg har en effekt, men som ikke er målt i studien. I figuren er det kun tegnet pil mellom pH og X, samt mellom X og T1D-boksen. Dette indikerer en indirekte effekt av pH på T1D. En kan likevel ikke se bort fra at de andre variablene også kan ha en assosiasjon med en ukjent variabel, men disse potensielle sammenhengene er ikke illustrert i figuren.

Oslo, Sarpsborg og Tønsberg skiller seg ut, som omtalt, for svært mange av variablene i studien. En forklaring på dette forholdet kan være at Oslo har et relativt høyt antall innbyggere med ikke-vestlig innvandrerbakgrunn i forhold til mange andre norske byer (Longva 2002). En studie i England viser at T1D forekommer sjeldnere blant asiater enn blant etniske engelskmenn (Samanta et al. 1987). Det foreligger ingen insidensundersøkelse av forekomsten av diabetes hos innvandrere i Norge, men jeg antar at forholdene er omtrent som i England. Dersom T1D forekommer sjeldnere blant innvandrere enn blant etniske nordmenn, samtidig som andelen innvandrere er større i Oslo enn ellers i landet, kan dette derfor påvirke den observerte insidensen i Oslo kommune ved at den blir lavere enn "forventet". Dette kan være en årsak til at kommunen så hyppig skiller seg ut som uteligger. Det er ikke kjent at Tønsberg og Sarpsborg har tilsvarende høy andel innvandrere, og om dette forholdet også gjelder disse kommunene, er derfor ikke kjent. Det er heller ikke utenkelig at det er en annen mekanisme som spiller inn i alle disse tre kommunene, men dette er eventuelt ikke forstått.

## 5.2 Styrker og svakheter

Den store styrken i denne studien er at datagrunnlaget som benyttes er stort. Vannverksregisteret består av data fra alle landets kommuner, og har årlig registrerte vannkvalitetsparametre for disse. Barnediabetesregisteret er også et omfattende register med høy ascertainment (Skrivarhaug et al. 2010). Sammen gir de derfor et godt grunnlag for videre analyse i studien.

*Informasjonsskjevhet* kan oppstå i studien dersom studievariable registreres uriktig (Rothman 2002). I studien er det knyttet målefeil til de variable som analyseres fra det enkelte vannverk. En må kunne anta at det er de korrekte variablene som er rapportert i datagrunnlaget, men det er likevel noen forhold en må være observant ovenfor. Det er ingen klare retningslinjer i forhold til prøvetaking ved de ulike vannverkene, blant annet i forhold til hvor prøven tas, hensyn til døgnvariasjoner og lignende. Ulik praksis i forhold prøvetaking, samt analyse, kan føre til feil i variabelverdiene som rapporteres. Videre benyttes gjennomsnittsverdier av det originale datagrunnlaget for hele tidsperioden samlet. En situasjon der målinger er nøyaktige, men der man beregner gjennomsnittsverdier basert på disse, kalles Berksons målefeilmodell (Fuller 1987).

Noen vannkvalitetsvariable har ukomplette dataregistreringer. Manglende data kan tenkes å påvirke resultatene, og blant annet gjøre at datamaterialet for enkelte variable er for lite til å se om faktiske effekter foreligger. For å fylle hull i datagrunnlaget kunne jeg ekstrapolert manglende verdier ved å benytte nærliggende variabelverdier. Dette har derimot ikke vært gjennomførbart i studien. Selv ved en slik fremgangsmåte, ville dette representert et potensielt usikkerhetsmoment. Variablene pH i råvann, sink og bly har derimot måleverdier for så og si alle kommuner i forskningsfilen. De blir derfor ikke påvirket av den potensielle feilkilden med manglende verdier. Det skal likevel nevnes at verdier for både sink og bly er hentet fra Spormetallprosjektet, og at disse i utgangspunktet har et mindre datagrunnlag enn variablene som er hentet fra Vannverksregisteret. Datagrunnlaget for bly og sink har likevel registrerte målinger for 280 kommuner.

Vannkvalitet måles på kommunenivå i studien. Dette kan være en feilkilde dersom variablene i den enkelte husstands drikkevann avviker mye fra variabelens gjennomsnittsverdi i kommunen, eller dersom et vannverk i kommunen skiller seg ut i forhold til det utregnede kommunale gjennomsnittet. Da alle barn i samme kommune føres opp med lik variabelkonsentrasjon i studien, vil dette eventuelt føre til at barna som mottar vann fra de aktuelle husstandene/vannverkene, tillegges ukorrekte eksponeringsverdier fra drikkevannet. Variabelverdiene fra de interkommunale vannverkene som blir inkludert i flere kommuners gjennomsnittsverdier, må også sies å kunne representere en svakhet ved studien.

Den mest nøyaktige måten å beregne eksponering til en kjemisk komponent eller andre faktorer i drikkevann på, er å måle eksponering på individuelt nivå. De mest korrekte vannkvalitetsparametrene får en ved å måle vannprøver som er tappet direkte fra kranen hjemme hos barna. En annen mulighet er å koble variabelverdiene til hvert enkelt barn, fra det eksakte vannverket barna mottar vann fra. Det sistnevnte alternativet var intensjonen for denne studien ved utarbeidelse av prosjektprotokollen. Jeg hadde planlagt å geokode barnas adresser, for så å koble adressene mot polygoner over vannverksområdene i et GIS (geografisk informasjonssystem). Deretter skulle attributtene til vannverkene kobles til kasus ved hjelp av prosedyren *Spatial Join*, og antall barn som bodde innen de ulike vannverksområdene skulle summeres. Denne måten å koble data på ble likevel ikke mulig i studien, da individuelle adresser ikke var tilgjengeliggjort da studien satt i gang. Dette kan likevel være en god metode å benytte i senere studier. I min studie blir derfor barnas eksponering for



vannkvalitetsvariablene heller gitt som en gjennomsnittsverdi for hver kommune, og er et overslag. Den målefeilen som ligger i metoden antar jeg ikke er avhengig av diagnose. Målefeilen er da ikke-differensiell. Dette vil kunne ha en dempende effekt på resultatene (attenuation), og effektene kan derfor tenkes å være sterkere enn det som fremkommer i studien (Rothman 2002).

En kan tenke seg at det ideelle i forhold til individuelle data, ville være å beregne eksponering av de ulike variablene både gjennom drikkevann og mat. Flere av variablene som her er målt i drikkevannet, kan også tilføres barna via mat. For eksempel henviser Samuelsson og medarbeidere (2010) til at drikkevannets bidrag til det totale sinkinntaket hos mennesker ofte er lavt, og størsteparten av inntaket skjer gjennom mat. Tilskudd av vannvariablene gjennom kostholdet, er ikke tatt hensyn til i denne studien. Dersom disse faktorene skulle bli tatt hensyn til, hadde dette igjen medført noen utfordringer. Mengde av et element som et individ inntar daglig, vil blant annet også være et overslag, da inntaket ofte varierer fra dag til dag. Drikkevannet i Norge er av generelt god kvalitet, og vann fra springen benyttes som regel både til drikkevann og til matlaging daglig i norske husholdninger (Flaten 1991). Jeg antar derfor at variabelverdiene i denne studien reflekterer eksponering for de ulike vannkvalitetsparametrene tilfredsstillende, men ulikheter i inntak kan ikke kontrolleres for.

Det er, som beskrevet i metodekapittelet, valgt å gå veien om hydroniumionkonsentrasjonen ( $[H_3O^+]$ ) ved utregning av gjennomsnittsverdier av pH. pH befinner seg på en logaritmisk skala, og direkte utregning av gjennomsnitt vil derfor kunne gi høyere pH i forhold til reelle pH-verdier. Vannverkene tar flere prøver av hver enkelt variabel i løpet av et år, og dette rapporteres som ett gjennomsnittstall til Vannverksregisteret. Det er disse rapporterte tallene som benyttes i min studie ved utregning av gjennomsnittet for hele perioden. En kan derfor tenke seg at dersom pH-verdiene fra Vannverksregisteret har benyttet direkte utregning av gjennomsnitt-pH, kan disse tallene være ukorrekte. Jeg mener derfor at det er gunstig å benytte omregnede verdier videre i studien, da dette kan være med på å veie opp for at pH-verdiene i første omgang blir rapportert som mer basiske enn de egentlig er.

*Seleksjonsskjevhet* kan oppstå dersom det skjer et feilaktig utvalg i studien (Rothman 2002). Alle vannverk i Norge, samt så og si alle barn som har fått T1D i perioden, er inkludert i studien og muligheten for utvalgsfeil er derfor liten. En har ikke vært nødt til å velge ut noen få vannverk/ barn som skal representere noen andre, men derimot er hele utvalget representert. En skal likevel være klar over at studien er gjennomført med data hentet fra en begrenset tidsperiode, og derfor er utvalget begrenset til nettopp disse årene. For å kunne konkludere, må en gå ut fra at vannkvalitetsvariablene og kasus fra disse årene er representative for andre tidsperioder. En økologisk studie kan ikke si noe om kausale effekter, men kan være med på å skape hypoteser som må undersøkes videre. Datagrunnlaget som benyttes må derfor kunne sees på som godt nok for å kunne gi en pekepinn på mulige sammenhenger mellom ulike vannkvalitetsparametre og risiko for T1D.

I studien er mange variable i drikkevann analysert. En kan likevel ikke se bort fra at det finnes variable som ikke er inkludert i studien, men som spiller en rolle for T1D-risikoen hos barn. Disse kan være konfundere i studien. Jeg har ikke kunnskap om variable som har effekt både på eksponering og utfall i studien, og kan derfor heller ikke peke konkret på konfundere som burde vært inkludert.

Det er flere faktorer i forhold til barna med T1D som det ikke har vært mulig å kontrollere for i studien. Det er ikke tilgjengelig data i forhold til barnas alder eller kjønn, og det er heller ikke

kontrollert for eventuell flytting før sykdomsutbrudd eller genetisk disposisjon for T1D. Inkludering av disse faktorene, for eksempel kjønn og genetikk, ville ikke gjort noen forskjell på antall registrerte kasus i studien. Denne informasjonen kunne likevel gi mer informasjon om hvilke grupper innad i barnegruppen som har størst risiko for T1D. Jeg kunne muligens sagt noe om forskjell i risiko mellom jenter og gutter, eller om genetisk disponerte individer påvirkes sterkere av eksponering for en gitt vannkvalitetsvariabel, sammenliknet med de som ikke er genetisk disponert for T1D.

I tidsserieanalysene er det ingen av variablene, med unntak av fargetall og pH i renvann for hele landet, som viser en endring i løpet av den tidsperioden jeg har vannkvalitetsregistreringer. Tidstrendanalyse for bly og sink er ikke gjennomført da det ikke finnes noen tidsdimensjon i måledata fra Spormetallprosjektet, og dette kan tenkes å være en svakhet i studien. At det er tatt to prøver innenfor samme år, vil likevel være med på å dempe den antatte effekten. Da omtrent alle andre vannvariable viser en stabil trend, reflekterer det et stabilt miljø i vannet, og jeg antar derfor at dette også gjelder for sink og bly. Likevel må dette sees på som en potensiell feilkilde i studien.

Jeg har benyttet et økologisk design der antall forekomster av T1D i det aktuelle tidsintervallet summeres. Som alternativ kunne vannkvalitetsverdiene fra det året barna ble diagnostisert, bli satt som eksponeringsvariabel til det enkelte kasus. Dette for å kunne benytte de originale verdiene på vannkvalitet, og dermed slippe å benytte gjennomsnittsverdier. Dette ville også gjort at utfordringen med eventuell tidsvariasjon i variabelkonsentrasjon ville vært unngått. Siden det ikke er observert endring i variabelkonsentrasjoner over tid, mener jeg denne feilkilden er minimal.

I økologiske studier er en sentral feilkilde kalt *den økologiske fallgruve* (Morgenstern 1982). Denne feilkilden oppstår dersom en trekker feilaktige konklusjoner på individuelt nivå, basert på observasjoner gjort på gruppenivå. Jeg tror ikke det er noen stor fare for denne typen feil i studien, men man skal likevel være observant i forhold til muligheten.

Det er en kompleks samvariasjon mellom de ulike vannkvalitetsvariablene jeg har undersøkt i drikkevann, og disse styres av geokjemiske prosesser. Modellen jeg har benyttet i studien kan ikke fange opp alle disse kompliserte forbindelsene. Likevel kan det antas at resultatene gir en indikasjon på mulige faktorer som spiller en rolle i sammenheng med drikkevann og T1D.

## 6. KONKLUSJON

Resultatene i studien viser at det er en sammenheng mellom pH i råvann, sink og bly, og risiko for T1D hos barn. Lav pH-verdi i drikkevannskilden kan ha en sammenheng med økt risiko for T1D, der barn i kommuner med pH i råvannet  $\leq 5,5$  har 1,39 ganger større risiko for T1D, sammenliknet med barn i kommuner der drikkevannskilden er nøytral eller basisk ( $\text{pH} \geq 7,0$ ). Ved utelatelse av uteliggere, viser drikkevannskilder med pH mellom 5,5 og 6,24 også økt risiko for T1D. Videre fant jeg en assosiasjon mellom blykonsentrasjon i drikkevann og risiko for T1D, der risikoen øker betraktelig ved blykonsentrasjoner over  $0,5 \mu\text{g/l}$ . Studien viser også at det er en sammenheng mellom sink i drikkevannet og for T1D, og denne sammenhengen viser at verken lite eller mye sink i vannet er gunstig. Derimot sees en redusert sykdomsrisiko ( $\text{RR} = 0,83$ ) ved moderate mengder sink i drikkevannet.

Både Flaten (1991) og Hongve og medarbeidere (1994) påpeker effekter norsk drikkevann kan ha i forhold til korrosjon i vannforsyningsnettet. Min studie viser at disse effektene også kan ha konsekvenser i en helsesammenheng, der lav pH i råvannet kan gi økt konsentrasjon av andre stoffer i råvannet. Det er godt dokumentert at lav pH kan føre til forhøyede konsentrasjoner av andre stoffer i vann, blant annet bly og sink, samt andre potensielt skadelige metaller som for eksempel kadmium og kvikksølv. Disse ikke-målte variablene kan være konfundere i studien.

Drikkevann i Norge er et kommunalt ansvar. Studien viser at flere kommuner ikke oppfyller Drikkevannsforskriftens grenseverdier for flere av vannkvalitetsvariablene. Dette tilsier at tilsynet av norsk drikkevann bør skjerpes. Dersom resultatene i denne studien viser seg å være korrekte, er det flere tiltak som må iverksettes for å redusere antall sykdomstilfeller og å forebygge folkehelsen. Det bør vurderes om det skal fastsettes egne grenseverdier for pH i drikkevannskilden, samt for sink i drikkevannet. Disse variablene kontrolleres ikke i dag. Da pH-verdien i drikkevannskilden påvirker konsentrasjonen av andre stoffer i vannet, fremstår pH som et viktig element å kontrollere. Økt nivå av potensielt skadelige stoffer, kan igjen spille en rolle i forhold til menneskers helse. For sink bør det både vurderes en nedre grense, da det tyder på at det er gunstig å få i seg noe sink gjennom drikkevannet, samt en øvre grense, da det er resultater som tyder på at store mengder sink kan være ugunstig i forhold til risiko for T1D. I tillegg tyder det på at grenseverdien for bly bør revurderes, da risikoen for T1D for barn viser å kunne øke ved langt lavere blykonsentrasjoner enn dagens fastsatte grenseverdi i Drikkevannsforskriften.

Disse grenseverdiene må settes fra sentralt hold. Grenseverdiene vil hjelpe kommunene med å levere vann som er trygt å drikke, og som ikke bidrar til å øke risikoen for T1D hos forbrukerne. Dersom det viser seg at barn og voksne har ulik toleransegrense for de ulike variablene i vannet, mener jeg at grenseverdiene må settes med hensikt for å sikre barnas helse.

I tillegg til å ha en sammenheng med T1D, tyder det på at de tre vannkvalitetsparametrene, pH i råvann, sink og bly, også har en sammenheng med hverandre. Jeg har sett nærmere på disse sammenhengene, og foreslår noen mulige forklaringsmekanismer. Disse mekanismene er ukjente, men kan blant annet innebære immunologiske prosesser med cytokiner eller frie radikaler. Dette er en økologisk studie og man kan ikke trekke kausale slutninger ut fra resultatene. En skal likevel ikke undervurdere betydningen av studien i form av å være hypotesegenererende. I tillegg til å være hypotesegenererende, vil sammenlikning med resultater fra andre studier være med på å styrke,

eventuelt svekke, hypoteser som allerede er fremsatt av andre. Studien fungerer også som et tilskudd til kunnskapsbasen innenfor fagområdet.

På bakgrunn av mine undersøkelser vil jeg foreslå at man i videre forskning bør fokusere på å undersøke resultatene grundigere med andre studiedesign som kan komme nærmere kausale konklusjoner. Det er ikke tidligere gjort studier på mulige sammenhenger mellom bly i drikkevann og pH i råvann, i forhold til risiko for T1D. Dette krever derfor nærmere undersøkelse for å se om det faktisk foreligger en assosiasjon. Når det gjelder assosiasjonene mellom sink og pH, og risiko for T1D, er tilsvarende resultater også rapportert fra flere andre studier. Det er likevel motstridende resultater, blant annet i forhold til hva som kan karakteriseres som gunstig verdier i drikkevannet. En ny studie som kan gjennomføres for å undersøke funnene i denne studien nærmere, kan benytte nyere data enn det som er brukt her. Det foreligger data over både kasus og vannkvalitet fram til og med i dag. Med disse data kan en etablere en kohortstudie, der barnas adresser geokodes og kobles i et GIS. Dette vil gi en mer nøyaktig kobling av eksponeringsverdier til barna, og vil benytte et studiedesign som kan si mer om kausale sammenhenger enn denne studien.

Jeg sitter igjen med flere ubesvarte spørsmål i etterkant av studien, og som jeg tenker bør undersøkes nærmere i kommende studier: Hva slags samvariasjon foreligger mellom de ulike vannkvalitetsvariablene? Hvilke biologiske mekanismer påvirker barna, og hvordan virker disse? Hvilke tiltak kan eventuelt gjennomføres for å forebygge videre økning av T1D blant barn? Dette, og mange andre spørsmål, ser jeg på som viktig kunnskap. Dette kan gi svar i forhold til potensielle forebyggende tiltak for T1D, en sykdom som ser ut til å være et generelt økende folkehelseproblem, og som blant annet rammer barn hardt.

## 7. REFERANSER

- Aamodt, G., Stene, L. C., Njølstad, P. R., Søvik, O. & Joner, G. (2007). Spatiotemporal Trends and Age-Period-Cohort Modeling of the Incidence of Type 1 Diabetes Among Children Aged <15 Years in Norway 1973–1982 and 1989–2003 *Diabetes Care*, 30 (4): 884 - 889.
- Achenbach, P., Bonifacio, E., Koczwara, K. & Ziegler, A. G. (2005). Natural History of Type 1 Diabetes *Diabetes*, 54 (2): s25-s31.
- Amundsen, T., Næss, A., Hammerstrøm, J., Brudevold, R. & Bjerve, K. S. (2002). Blyforgiftning - en oversikt. *Tidsskrift for Den norske Legeforening*, 122 (15): 1473-1476.
- Bølviken, B. (2004). Geokjemi og helse. *Norsk Epidemiologi*, 14 (2): 206-212.
- Cavallo, M. G., Pozzilli, P., Bird, C., Wadhwa, M., Meanger, A., Visalli, N., Gearing, A. J. H., Andreani, D. & Thorpe, R. (1991). Cytokines in sera from insulin-dependent diabetic patients at diagnosis. *Clinical & Experimental Immunology*, 86: 256-259.
- FHI. (2004). Vannforsyningens ABC - et oppslagsverk om drikkevann: Folkehelseinstituttet.
- FHI. (2006). *Vannverksregisteret*: Folkehelseinstituttet. Tilgjengelig fra: [http://www.fhi.no/eway/default.aspx?pid=233&trg=MainArea\\_5661&MainArea\\_5661=5631:0:15,2873:1:0:0::0:0](http://www.fhi.no/eway/default.aspx?pid=233&trg=MainArea_5661&MainArea_5661=5631:0:15,2873:1:0:0::0:0) (lest 10.03.).
- Field, A. (2005). *Discovering Statistics Using SPSS*. 2. utg. London: Sage Publications.
- Flaten, T. P. (1991). A nation-wide survey of the chemical composition of drinking water in Norway. *The Science of The Total Environment*, 102: 35-73.
- Frengstad, B., Banks, D. & Siewers, U. (2001). The chemistry of Norwegian groundwaters: IV. The pH-dependence of element concentrations in crystalline bedrock groundwaters. *The Science of The Total Environment*, 277: 101-117.
- Fuller, W. A. (1987). *Measurement error models*. Iowa: John Wiley & Sons.
- Goyer, R. A., Bachmann, J., Clarkson, T. W., Ferris Jr., B. G., Graham, J., Mushak, P., Perl, D. P., Rall, D. P., Schlesinger, R., Sharpe, W., et al. (1985). Potential human health effects of acid rain: report of a workshop. *Environmental Health Perspectives*, 60: 355-368.
- Goyer, R. A. (1996). Results of Lead Research: Prenatal Exposure and Neurological Consequences. *Environmental Health Perspectives*, 104 (10): 1050-1054.
- Graves, P. M., Rotbart, H. A., Nix, W. A., Pallansch, M. A., Erlich, H. A., Norris, J. M., Hoffman, M., Eisenbarth, G. S. & Rewers, M. (2003). Prospective study of enteroviral infections and development of beta-cell autoimmunity: Diabetes autoimmunity study in the young (DAISY). *Diabetes Research and Clinical Practice*, 59 (1): 51-61.
- Haglund, B., Ryckenberg, K., Selinus, O. & Dahlquist, G. (1996). Evidence of a relationship between childhood-onset type I diabetes and low groundwater concentration of zinc. *Diabetes Care*, 19 (8): 873-5.
- HOD. (2002). *Forskrift om vannforsyning og drikkevann (Drikkevannsforskriften)*. Norge.
- Hongve, D., Weideborg, M., Andruchow, E. & Hansen, R. (1994). Landsoversikt – drikkevannskvalitet. Spormetaller i vann fra norske vannverk, Rapport nr. 92. Oslo: Nasjonalt Folkehelseinstitutt, Avdeling for Miljømedisin. .
- Hongve, D., Riise, G. & Kristiansen, J. F. (2004). Increased color and organic acid concentrations in Norwegian forest lakes and drinking water - a result of increased precipitation? *Aquatic Science*, 66: 231-238.
- Iavicoli, I., Carelli, G., Stanek III, E. J., Castellino, N. & Calabrese, E. J. (2006). Low background levels of blood lead impact cytokine levels in male and female mice. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 210: 94-99.
- Karvonen, M., Tuomilehto, J., Libman, I. & LaPorte, R. (1993). A review of the recent epidemiological data on the worldwide incidence of Type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia*, 36 (10): 883-892.

- Kazi, T. G., Afridi, H. I., Kazi, N., Jamali, M. K., Arain, M. B., Jalbani, N. & Kandhro, G. A. (2008). Copper, Chromium, Manganese, Iron, Nickel and Zinc Levels in Biological Samples of Diabetes Mellitus Patients. *Biological Trace Element Research*, 122: 1-18.
- Knip, M. & Åkerblom, H. K. (1999). Environmental factors in the pathogenesis of type 1 diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 107 Suppl 3: S93-100.
- Knip, M., Veijola, R., Virtanen, S. M., Hyoty, H., Vaarala, O. & Akerblom, H. K. (2005). Environmental triggers and determinants of type 1 diabetes. *Diabetes*, 54 Suppl 2: S125-36.
- Komjarova, I. & Blust, R. (2009). Effect of Na, Ca and pH on simultaneous uptake of Cd, Cu, Ni, Pb and Zn in the water flea *Daphnia magna* measured using stable isotopes. *Aquatic Toxicology*, 94: 81-86.
- Kostraba, J. N., Gay, E. C., Rewers, M. & Hamman, R. F. (1992). Nitrate levels in community drinking waters and risk of IDDM. An ecological analysis. *Diabetes Care*, 15 (11): 1505-8.
- Leggett, R. W. (1993). An Age-Specific Kinetic Model of Lead Metabolism in Humans. *Environmental Health Perspectives*, 101 (7): 598-616.
- Longva, R. (2002). *Innvandrerne bosettingsmønster i Oslo - Innvandrere sørger for befolkningsvekst i hovedstaden*. Oslo: Statistisk Sentralbyrå. Tilgjengelig fra: <http://www.ssb.no/magasinet/analyse/art-2002-09-04-01.html> (lest 04. september).
- Mahaffey, K. R. (1977). Quantities of Lead Producing Health Effects in Humans: Sources and Bioavailability. *Environmental Health Perspectives*, 19: 285-295.
- Mahaffey, K. R. (1995). Nutrition and Lead: Strategies for Public Health. *Environmental Health Perspectives*, 103 (Suppl 6): 191-196.
- Mandrup-Poulsen, T., Nerup, J., Reimers, J. I., Pociot, F., Andersen, H., Karlsen, A., Bjerre, U. & Bergholdt, R. (1996). Cytokines and the endocrine system. II. Roles in substrate metabolism, modulation of thyroidal and pancreatic endocrine cell functions and autoimmune endocrine diseases. *European Journal of Endocrinology*, 134: 21-30.
- McDonald, B. (2002). A Teaching Note on Cook's Distance – A Guideline. *Research letters in the information and mathematical sciences*, 3: 127-128.
- Meyer, J. A. & Spence, D. M. (2009). A perspective on the role of metals in diabetes: past findings and possible future directions. *Metallomics*, 1: 32-41.
- Moltchanova, E., Rytönen, M., Kousa, A., Taskinen, O., Tuomilehto, J. & Karvonen, M. (2004). Zinc and nitrate in the ground water and the incidence of Type 1 diabetes in Finland. *Diabetic Medicine*, 21: 256 - 261.
- Morgenstern, H. (1982). Uses of Ecologic Analysis in Epidemiologic Research. *American Journal of Public Health*, 72 (12): 1336 - 1344.
- Nordberg, G. F., Goyer, R. A. & Clarkson, T. W. (1985). Impact of Effects of Acid Precipitation on toxicity of Metals. *Environmental Health Perspectives*, 63: 169-180.
- Oberley, L. W. (1988). Free Radicals and Diabetes. *Free Radical Biology & Medicine*, 5: 113-124.
- Ohly, P., Dohle, C., Abel, J., Seissler, J. & Gleichmann, H. (2000). Zinc sulphate induces metallothionein in pancreatic islets of mice and protects against diabetes induced by multiple low doses of streptozotocin. *Diabetologia*, 43 (8): 1020-1030.
- Parslow, R. C., McKinney, P. A., Law, G. R., Staines, A., Williams, R. & Bodansky, H. J. (1997). Incidence of childhood diabetes mellitus in Yorkshire, northern England, is associated with nitrate in drinking water: an ecological analysis. *Diabetologia*, 40 (5): 550-556.
- Pearl, J. (2000). *Causality - Models, Reasoning, and Inference*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Petering, H. G. (1978). Zinc, Copper, and Iron Metabolism in Lead and Cadmium Toxicity. *Environmental Health Perspectives*, 25: 141-145.
- R. (2010). *The R Project for Statistical Computing*. Wien: Institute for Statistics and Mathematics, WU Wien. Tilgjengelig fra: <http://www.r-project.org/index.html>.
- Rothman, K. (2002). *Epidemiology - An introduction*. New York: Oxford University Press.
- Ryan, P. B., Huet, N. & MacIntosh, D. L. (2000). Longitudinal Investigation of Exposure to Arsenic, Cadmium, and Lead in Drinking Water. *Environmental Health Perspectives*, 108 (8): 731-735.



- Samanta, A., Burden, A. C., Jones, G. R., Woollands, I. G., Clarke, M. & Swift, P. G. F. (1987). Prevalence of insulin-dependent diabetes mellitus in Asian children. *Diabetic Medicine*, 4: 65 - 67.
- Samuelsson, U., Oikarinen, S., Hyöty, H. & Ludvigsson, J. (2010). Low zinc in drinking water is associated with the risk of type 1 diabetes in children. *Pediatric Diabetes*.
- Sheng, P. X., Ting, Y.-P., Chen, J. P. & Hong, L. (2004). Sorption of lead, copper, cadmium, zinc, and nickel by marine algal biomass: characterization of biosorptive capacity and investigation of mechanisms. *Journal of Colloid and Interface Science*, 275 (1): 131-141.
- Skrivarhaug, T., Stene, L., Strom, H., CDrivvoll, A., Njolstad, P. & Joner, G. (2010). Increasing incidence of childhood onset type 1 diabetes in Norway. *Diabetologia*, 53 (Suppl. 1) (338): 142.
- Stene, L. C. & Joner, G. (2000). Spiller kostholdet en rolle i utviklingen av type 1 diabetes? *Norsk Epidemiologi*, 10 (1): 71-78.
- Stene, L. C., Hongve, D., Magnus, P., Rønningen, K. S. & Joner, G. (2002). Acidic Drinking Water and Risk of Childhood-Onset Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*, 25 (9): 1534-1538.
- Szkudelski, T. (2001). The Mechanism of Alloxan and Streptozotocin Action in B Cells of the Rat Pancreas. *Physiological Research*, 50: 536-546.
- Tong, S., von Schirnding, Y. E. & Prapamontol, T. (2000). Environmental lead exposure: a public health problem of global dimensions. *Bulletin of the World Health Organization*, 78 (9): 1068-1077.
- UUS. (2009). *Barnediabetesregisteret - Nasjonalt medisinsk kvalitetsregister for barne- og ungdomsdiabetes*: Ullevål Universitetssykehus. Tilgjengelig fra: [http://www.ullevaal.no/modules/module\\_123/news\\_template\\_avdeling.asp?CategoryId=880](http://www.ullevaal.no/modules/module_123/news_template_avdeling.asp?CategoryId=880) (lest 23.03).
- Victory, W., Thomas, D., Schoeps, P. & Vander, A. J. (1982). Lead increases urinary zinc excretion in rats *Biological Trace Element Research*, 4 (2-3): 211-219.
- Vik, E. A. & Hongve, D. (red.). (1988). *Innvendig korrosjon av vannledninger: NTNFs utvalg for drikkevannsforskning*. 44 s.
- Walter, R. M., Uriu-Hare, J. Y., Olin, K. L., Oster, M. H., Anawalt, B. D., Crithfield, J. W. & Keen, C. L. (1991). Copper, Zinc, Manganese and Magnesium Status and Complications of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, 14 (11): 1050-1056.
- WHO. (2007). *pH in Drinking-water - Revised background document for development of WHO Guidelines for Drinking-water Quality*.
- WHO. (2008). *Guidelines for Drinking-water Quality. Third edition incorporating the first and second addenda*. Volume 1. Recommendations. Geneva: World Health Organization.
- Winkler, C., Mollenhauer, U., Hummel, S., Bonifacio, E. & Ziegler, A. G. (2008). Exposure to Environmental Factors in Drinking Water: Risk of Islet Autoimmunity and Type 1 Diabetes – The BABYDIAB Study. *Horm Metab Res*, 40 (08): 566-571.
- Zhao, H. X., Mold, M. D., Stenhouse, E. A., Bird, S. C., Wright, D. E., Demaine, A. G. & Millward, B. A. (2001). Drinking water composition and childhood-onset Type 1 diabetes mellitus in Devon and Cornwall, England. *Diabetic Medicine*, 18: 709-717.

## 8. VEDLEGG

Oversikt over vedlegg i oppgaven:

1. Side 64: Søknad til Regional etisk komitè. Sendt vår 2010.
2. Side 78: Endring til REK-søknad. Sendt høst 2010.
3. Side 79: Svar fra avdeling for prosjektstøtte på Folkehelseinstituttet. Mottatt mars 2010.
4. Side 81: Svar fra REK etter endringsmelding. Mottatt desember 2010.



**Vedlegg 1. Søknad til Regional etisk komitè****Skjema: Prosjektgodkjenning**

Skjema mottatt i SPREK - saksportalen for de regionale komiteer for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk (REK) på helseforskning.etikkom.no

**Sammendrag**

Prosjekttittel: Drikkevannskvalitet og risiko for type 1 diabetes hos barn

Vitenskapelig tittel:

Prosjektleder: Geir Aamodt

Forskningsansvarlig: Nasjonalt folkehelseinstitutt

Initiativtaker: Prosjektleder eller forskningsansvarlig (Bidragsforskning)

Utdanningsprosjekt:

Studium: Folkehelsevitenskap

Nivå: **Master1. Generelle opplysninger**

a. **Prosjekttittel**

Norsk tittel Drikkevannskvalitet og risiko for type 1 diabetes hos barn

Vitenskapelig tittel

**b. Prosjektleder**

Navn Geir Aamodt

Akademisk grad Dr. polit

Klinisk kompetanse

Stilling Seniorforsker og førsteamanuensis II

Hovedarbeidssted Nasjonalt folkehelseinstitutt

Arbeidsadresse Postboks 4404 Nydalen

---

Postnummer	0403
Sted	Oslo
Telefon	21078175
Mobiltelefon	90057230
E-post adresse	geir.aamodt@fhi.no

---

**c. Forskningsansvarlig**

Forskningsansvarlig er	Institusjon eller annen juridisk person
Institusjon/juridisk person	Nasjonalt folkehelseinstitutt
Gateadresse/postboks	Postboks 4404 Nydalen
Postnummer	0403
Sted	Oslo
Kontaktperson	Wenche Nystad
Stilling	Avdelingsdirektør
Telefon	21078184
Mobiltelefon	40855880
E-post adresse	wenche.nystad@fhi.no

---

**d. Prosjektplassering**

Initiativtaker til prosjektet	Prosjektleder eller forskningsansvarlig (Bidragsforskning)
-------------------------------	---

---

Utdanningsprosjekt/doktorgradsprosjekt	Ja
Studium	Folkehelsevitenskap, Universitet for miljø og biovitenskap
Nivå	Master
<b>e. Prosjektmedarbeidere</b>	
Prosjektmedarbeider 1	Ja
Navn	Randi Wold
Stilling	Masterstudent
Institusjon	Universitet for miljø og biovitenskap (UMB)
Akademisk grad	Bachelor (fysioterapi)
Prosjektrolle	Utøver prosjektet
Prosjektmedarbeider 2	Ja
Navn	Lars Christian Stene
Stilling	Seniorforsker
Institusjon	Nasjonalt folkehelseinstitutt
Akademisk grad	Dr. philos
Prosjektrolle	Medlem av prosjektgruppe
Prosjektmedarbeider 3	Ja
Navn	Truls Krogh
Stilling	Avdelingsdirektør

Institusjon	Nasjonalt folkehelseinstitutt
Akademisk grad	Dr. philos
Prosjektrolle	Medlem av prosjektgruppe

## 2. Prosjektopplysninger

### a. Bakgrunn og formål

#### Prosjektleders prosjekttale

Forekomst av type 1 diabetes har økt over hele verden og spesielt hos barn. Den eksakte etiologien og patogenesen av type 1 diabetes er fremdeles ukjent, men en antar at både genetikk og miljøfaktorer er vesentlig for utvikling av sykdom. I studier har man forsøkt å finne miljøvariable som kan utløse sykdom, slik som ernæring og infeksjoner av ulike mikroorganismer. Ingen av disse studiene har vist konsistente resultater. Videre har man undersøkt variasjon i forekomst av sykdom mellom ulike geografiske områder. Disse tyder på at variasjonen mellom geografiske områder er større enn det man kan forvente hvis forekomsten hadde vært konstant i de geografiske områdene. Forhold knyttet til geografiske områder kan derfor påvirke utvikling av sykdom. Vi vil derfor undersøke om drikkevannskvalitet kan forklare de geografiske forskjeller, og om disse forklaringene kan kaste lys over sykdommens etiologi. Vi vil benytte registreringer av drikkevannskvalitet og data fra Barnediabetesregisteret.

### b. Forskningsdata

Registerdata	Ja
--------------	----

### c. Forskningsmetode

Prosjektet er

Kvantitativt

---

Faglig og vitenskapelig begrunnelse for valg av metode

Vi vil undersøke om forhold knyttet til drikkevann kan forklare forekomst av sykdom. Vi vil benytte et økologisk design der den geografiske enheten er vannverksområder i Norge. For å gjennomføre disse undersøkelsene må vi finne 1) geografisk utbredelse til de ulike vannverksområdene, 2) kvalitet til drikkevann innen hvert vannverksområde, 3) antall barn med diabetes innen hvert vannverksområde og 4) antall personer under risiko for å utvikle sykdom innen hvert vannverksområde. Dette er en økologisk studie og vi vil benytte Poisson-regresjon for anslå hvordan risiko for sykdom er avhengig av vannkvalitet. Nasjonalt folkehelseinstitutt har tilgjengeliggjort data i Vannverksregisteret for kobling til ulike helseregisteret. Geografisk informasjonssystemer (GIS) er brukt i denne utarbeidelsen. For hvert vannverk er det laget et polygon som viser antatt forsyningsområde for vannverket. Polygonene er produsert basert på samtaler med fagpersoner ved ulike vannverk, kart fra vannverk eller antatt grense basert på bosetning og avstand mellom vannverk. Data for vannkvalitet er hentet fra Vannverksregisteret og lagt inn i GIS-programmet ArcMap. Kvalitet til drikkevannet og antall personer som de ulike vannverkene forsyner er basert på opplysninger i Vannverksregisteret. Antall personer med sykdom er basert på de to registrene det søkes tilgang til. Vi vil igjen benytte geografiske informasjonssystemer for å beregne antall personer med sykdom som faller innenfor de ulike vannverksområdene. Denne operasjonen skal utføres ved hjelp av operasjonen Spatial Join i ArcMap. For å kunne utføre denne operasjonen må personene i de aktuelle registrene geokodes (finne numerisk adresse). Denne informasjonen er tilgjengelig i Norsk Eiendomsregister som forsker har tilgang til. Det kan være aktuelt å benytte adresse før diagnosetidspunkt for å ta høyde for flytting. Derfor ber vi også om personnummer slik at adresser tidligere enn diagnosefastsettelse kan finnes og benyttes. For å ta høyde for eventuelle effektmodifikasjoner av

alder og kjønn, er det ønskelig å dele opp datasettet i ulike aldersgrupper og for begge kjønn. En slik aldersinndeling kan være 0-5.9 år, 6-11.9 år og 12-17.9 år. Vi søker derfor også om alder og kjønn i tillegg til barnets adresse.

---

**d. Utvalg**

Pasienter/klienter

Ja

---

Spesifiser hvilke pasienter

Barn og ungdom med diabetes type I som er registrert i Barnediabetesregisteret

---

Begrunn valg av pasientgruppe

Vi ønsker å undersøke om ulike komponenter i drikkevannet har betydning for utvikling av diabetes type I. Vi ønsker å undersøke om risiko for å utvikle diabetes type I er avhengig av drikkevannet. Vi deler Norge inn i områder der hvert område har lik drikkevannskvalitet. Videre finner vi antall forekomster av diabetes type I (fra registrene nevnt over) og antall personer som er under risiko for å utvikle sykdom. Den siste verdien er antall barn som er bosatt innenfor hvert drikkevannsområde.

---

**e. Omfang**

Norge

6000

---

Redegjør og begrunn prosjektets omfang

Vi ønsker å inkludere barn som har utviklet diabetes type I i Norge i tidsrom der vi også har tilfredsstillende verdier for vannkvalitet. Basert på beregninger om forventede sammenhenger bør vi inkludere om lag 5000 personer med sykdom i studien. Vi vil søke om data fra 1989.

## Styrkeberegning

Vi har beregnet antall kasus som er tilstrekkelig for å finne tilsvarende effekter som det Stene og medarbeidere fant (2002). Disse beregningene er basert på oddsforhold fra Stene og medarbeidere samt insidensverdier for diabetes type 1 for barn mindre enn 18 år. Beregninger er gjort for både pH og sink. Vi vurderer styrke for 1% og 5% signifikantsnivå. Barnediabetesregisteret kan vi vente om lag 5-6000 kasus. Begge registre er tilstrekkelig for å finne sterke effekter som pH i vann (OR ~3.7) og relativt svakere effekter enn dette, slik som sink. Sammenhengen mellom styrke og antall personer er vist i figur i prosjektbeskrivelsen og viser at for de effektene vi antar mellom sykdom og pH/sink og for 80% styrke er det tilstrekkelig med 4500 kasus.

---

**2D. Registerdata**
**b.**

Regionalt eller lokalt helseregister

Ja

Hvilke(t)

Barnediabetesregisteret

Hvilke data hentes fra registeret?

Tidspunkt for diagnosefastsettelse. Barnets alder, kjønn, bosted. Barnets personnummer for å finne bosted før diagnosefastsettelse

**g.**

Registre uten helseopplysninger

Ja

Statistisk sentralbyrå

Ja

Oppgi hvilke data som skal hentes fra registeret

Folkeregisteret for å finne adresse før diagnosefastsettelse

Annet

Ja



Oppgi navn på registeret og hvilke data som skal hentes	Vannverksregisteret Dette registeret inneholder informasjon om drikkevannskvalitet til vannverk i Norge. Basert på opplysninger i registeret har Folkehelseinstituttet produsert et kart som viser geografisk område for vannverk i Norge.
---	--

**h.**

Kobling mellom registre	Ja
-------------------------	----

Redegjør for hvilke registre og data som skal kobles og begrunn koblingen	Numerisk adresse skal brukes for å finne hvilket vannverksområde personen tilhører. Vi skal i første omgang benytte adresser ved diagnosetidspunkt, men det kan også være aktuelt å benytte adresser før diagnosefastsettelse basert på personnummer. Numerisk adresse finnes i Norsk Eiendomsregister
---	--

**2C. Biobank****3. Samtykke og personvern****a.****b.****c.**

Det søkes om godkjenning for ikke å innhente samtykke	Ja
---	----

For hvilke data skal det ikke innhentes samtykke?	Alle
---	------

Anonymiserte data	Ja
-------------------	----

Gi nærmere opplysninger om data og anonymisering

Målet med kobling er å produsere en forskningsfil som viser en liste over ulike vannverk. For hvert vannverk finnes opplysninger om antall barn med type 1 diabetes, antall personer vannverket forsyner og drikkevannskvalitet. For å finne antall personer med sykdom innen hvert vannverksområde bruker vi numerisk adresse (koordinater) fra personene i registret. Resultatet av denne prosessen er antall personer med sykdom for hvert vannverksområde. De minste vannverkene er her fjernet. Forsker får derfor tilgang til fil som inneholder antall personer med sykdom, antall personer under risiko for sykdom og informasjon om drikkevann for hvert vannverksområde. Forskningsfil har ikke lenger informasjon om numerisk adresse til hvert barn. For å unngå små vannverk har vi i utgangspunktet ikke inkludert vannverk som forsyner mindre enn 100 personer. Et fåtall vannverk som forsyner mellom 50 og 100 personer er riktignok inkludert.

---

#### 4. Etisk vurdering av fordeler og ulemper

##### a. Fordeler

Grupper av personer

Ja

Angi hvilke grupper

Personer under risiko for å utvikle diabetes type I

Angi hvilke fordeler

Kjenne til faktorer som kan forklare forekomst av diabetes type I. Hvis forhold i drikkevannet kan forklare ulik forekomst i ulike deler av landet kan dette endres og man kan redusere forekomst av sykdom.

Samfunnet

Ja

Angi hvilke fordeler

Hvilke kvaliteter i drikkevannet reduserer øker risiko for sykdom som type 1 diabetes. Kvalitet av drikkevann kan i mange sammenhenger forbedres.

Vitenskapen

Ja

---

Angi hvilke fordeler

Bruk av geografiske informasjonssystemer for å anslå drikkevannskvalitet til innbyggere basert på Drikkevannsregisteret. Drikkevannet representerer et naturlig eksperiment der naturgitte forhold og kommuners ulike valg av vannbehandling styrer den eksponering innbyggere blir utsatt for. Denne studien kan være med på å kartlegge faktorer for utvikling av type 1 diabetes.

---

### b. Ulemper

Den enkelte prosjektdeltaker

Ja

---

Angi hvilke ulemper

Risiko for at anonymitet ikke blir bevart.

---

### c. Tiltak

Redegjør for særlige tiltak for å ivareta og beskytte deltakere i forskningsprosjektet

Anonymitet: Betrodd databehandler kobler data fra drikkevannsregister og pasientregister. Forsker får tilgang til fil der all persongjenkjennbar informasjon er fjernet.

---

### d. Forsvarlighet

Redegjør for din avveining mellom fordeler og ulemper og gi din begrunnelse for hvorfor du mener det er forsvarlig å gjennomføre prosjektet

Kunnskap om risikofaktorer for å utvikle diabetes type I er fortsatt mangelfull. Kvalitet av drikkevann har vist å ha betydning, men funnene er usikre. Vi kan enkelt sikre en anonym forskningsfil. Resultatene fra denne studien vil være av interesse enten de viser effekter eller ikke nettopp fordi risiko for sykdom er lite forstått og fordi drikkevann har vært diskutert som en mulig bidragsyter.

---

## 5. Sikkerhet, interesser og publisering

### a. Personidentifiserbare opplysninger

Opplysninger som registreres i prosjektet er direkte personidentifiserbare

Ja

Navn, adresse og eller fødselsdato	Ja
11-sifret fødselsnummer	Ja
<b>b. Internkontroll og sikkerhet</b>	
Fysisk isolert PC tilhørende virksomheten	Ja
Koblingsnøkkel og opplysninger oppbevares atskilt fra hverandre	Ja
Bakgrunnsinformasjon (bosted, yrke osv) oppbevares atskilt fra andre opplysninger	Ja
Redegjør nærmere for hvordan personidentifiserbare opplysninger er beskyttet mot innsyn fra uvedkommende	Kobling mellom Vannverksregister og pasientregister skal utføres slik at bare informasjon om adresse er tilgjengelig og ikke andre personidentifiserbare opplysninger som alder, kjønn, eksakt adresse osv. Forsker for tilgang på data etter at slik informasjon er fjernet.
<b>c. Forsikringsdekning for deltakere</b>	
Forsikring anses unødvendig	Ja
Begrunn hvorfor det anses unødvendig med forsikring for forskningsdeltakerne	Ingen risiko for deltakerne
<b>d. Vurdering av andre instanser</b>	
Egen institusjon	Ja
Dataleverandør	Ja
Hvilke(n) institusjon(er)/instans(er)?	1) Barnediabetesregisteret
<b>e. Interesser</b>	
Finansieringskilder	Ingen økonomiske forpliktelser

Godtgjøring til institusjon	Ingen godtgjørelser til institusjoner
Honorar prosjektleder/-medarbeidere	Ingen spesiell godtgjørelse
Kompensasjon for forskningsdeltakere	Data er basert på registerdata og deltakere får ingen kompensasjon
Eventuelle interessekonflikter for prosjektleder/-medarbeidere	Ingen

#### f. Publisering

Redegjør for hvordan resultatene skal gjøres offentlig tilgjengelig	Resultater fra prosjektet vil bli publisert i et internasjonalt fagfelletidsskrift som Diabetes Care, Diabetologica eller tilsvarende.
---	--

#### g. Offentlig innsyn

#### h. Tidsramme

Prosjektstart dato	01.04.2010
Prosjektslutt dato	31.12.2011
Etter prosjektslutt skal datamaterialet slettes	Ja
Redegjør nærmere for håndtering av data etter prosjektslutt	Data vil slettes, men alle oppskrifter (syntaks) på hvordan data er sammenfattet skal registreres, dokumenteres og oppbevares i minst 10 år.

#### 6. Vedlegg

- 1. CV Geir Aamodt.pdf - CV m pub liste Geir Aamodt - 22.03.10
- 2. Prosjektprotokoll 220310.doc - Forskningsprotokoll - 22.03.10

#### 7. Ansvarserklæring

a.

Jeg erklærer at prosjektet vil bli gjennomført i henhold til gjeldende lover, forskrifter og retningslinjer

---

Jeg erklærer at prosjektet vil bli gjennomført i samsvar med opplysninger gitt i denne søknaden

---

Jeg erklærer at prosjektet vil bli gjennomført i samsvar med eventuelle vilkår for godkjenning gitt av REK eller andre instanser

---

## **Vedlegg 2; Endringsmelding til REK**

Til REK Sør-øst A

Endring av prosjektet "Drikkevannskvalitet og risiko for type 1 diabetes hos barn", referansenummer 2010/1092a.

Vi vil med dette opplyse om at design og analyse er endret for dette prosjektet slik vi ikke vil utføre en kobling slik vi tidligere har søkt om, men vil benytte anonyme data.

Bakgrunnen for denne endringen er at en kobling mellom Barnediabetesregisteret og Folkeregisteret ble praktisk vanskelig og kostnadskrevende. Vi mener at det fortsatt vil være stor vitenskapelig verdi å bruke antall barn med diabetes per kommune for tidsrommet 1989-2003 og undersøke denne verdien til gjennomsnittlig vannkvalitet for hver kommune. Metodisk vil denne endringen medføre noe større målefeil, men fordelene vil være at vi nå analyserer anonyme data.

Slik vi forstår det, vil prosjektet da ikke heller ikke være fremleggelsespliktig for REK.

Vennlig hilsen

Geir Aamodt

Prosjektleder



---

**Emne:** Drikkevannskvalitet og risiko for type 1 diabetes hos barn  
**Til** Prosjektleder Geir Aamodt  
**Kopi til:** Avdelingsdirektør Wenche Nystad  
**Fra:** Avdeling for prosjektstøtte (ILPS) **Dato:** 24. mars 2010

---

### Tilråding fra Avdeling for prosjektstøtte

Saken gjelder REK-søknad fra prosjektleder Geir Aamodt for prosjektet "Drikkevannskvalitet og risiko for type 1 diabetes hos barn".

Som forskningsansvarlig institusjon er prosjektet drøftet og vurdert etter helseforskningslovens bestemmelser og i tråd med Folkehelseinstituttets system for kvalitetssikring og internkontroll av medisinske og helsefaglige forskningsprosjekter.

#### **Formål**

Forekomst av type 1 diabetes har økt over hele verden og spesielt hos barn. Den eksakte etiologien og patogenesen av type 1 diabetes er fremdeles ukjent, men en antar at både genetik og miljøfaktorer er vesentlig for utvikling av sykdom. Undersøkelser av variasjon i forekomst av sykdom mellom ulike geografiske områder tyder på at variasjonene er større enn det man kan forvente hvis forekomsten hadde vært konstant i de geografiske områdene. Forhold knyttet til geografiske områder kan derfor påvirke utviklingen av sykdom. Prosjektet vil undersøke om drikkevannskvalitet kan forklare de geografiske forskjeller, og om disse forklaringene kan kaste lys over sykdommens etiologi.

#### **Metode/design**

Prosjektet vil benytte registreringer av drikkevannskvalitet og data fra Barnediabetesregisteret. Prosjektet vil benytte et økologisk design der den geografiske enheten er vannverksområder i Norge. For å gjennomføre undersøkelsene vil prosjektet finne geografisk utbredelse for de ulike vannverksområdene, kvalitet på drikkevann innenfor hvert vannverksområde, antall barn med diabetes innen hvert vannverksområde og antall personer under risiko for å utvikle sykdom innen hvert vannverksområde. Prosjektet vil bruke et økologisk design der mulige assosiasjoner mellom faktorer i drikkevannet og forekomst av type 1 diabetes skal kartlegges.

#### **Vurdering**

På bakgrunn av foreliggende utkast REK-søknad, har Avdeling for prosjektstøtte funnet å kunne gi sin tilslutning under følgende forutsetning:

- At nødvendige godkjenninger innhentes før kobling av register foretas, herunder at behandlingsgrunnlaget for Barnediabetesregisteret ikke setter begrensninger for prosjektets bruk av opplysninger.
- At Den regionale komiteen for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk tillater ny og endret bruk av tidligere innsamlet helseopplysninger uten at nytt samtykke innhentes, jf. helseforskningsloven § 15, andre ledd. Det vises her til punktet ovenfor vedrørende Barnediabetesregisteret.

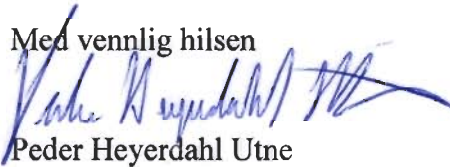


- At forslag om vesentlige endringer i prosjektet som krever ny godkjenning av REK etter § 11 i helseforskningsloven, forelegges Avdeling for prosjektstøtte.

### **Personvern og informasjonssikkerhet**

Helseopplysningene behandles i overensstemmelse med *Sikkerhetsmål og strategi for nasjonalt folkehelseinstitutt*, FHI R 501, samt underliggende sikkerhetsdokumentasjon. Forskningsdata vil bli oppbevart på et dedikert område i FHIs sikre sone under streng tilgangskontroll. Internkontrollsystemet er dokumenterbart og tidligere forelagt Datatilsynet, som ved flere anledninger har gjennomført tilsyn med ulike prosjekter.

Med vennlig hilsen



Peder Heyerdahl Utne  
avdelingsdirektør



# UNIVERSITETET I OSLO

DET MEDISINSKE FAKULTET

Nasjonalt folkehelseinstitutt  
ved Seniorforsker dr. polit Geir Aamodt  
Postboks 4404  
0403 Oslo

**Regional komité for medisinsk og helsefaglig  
forskningsetikk Sør-Øst A (REK Sør-Øst A)**

Postboks 1130 Blindern  
NO-0318 Oslo

Telefon: 22 85 92 03

**Dato:** 20.12.2010

**Deres ref.:**

**Vår ref.:** 2010/1092a

E-post: [post@helseforskning.etikkom.no](mailto:post@helseforskning.etikkom.no)

Nettadresse: <http://helseforskning.etikkom.no>

## **2010/1092a Drikkevannskvalitet og risiko for type 1 diabetes hos barn**

Prosjektleder: Seniorforsker dr. polit Geir Aamodt

Forskningsansvarlig: Nasjonalt folkehelseinstitutt

Vi viser til mottatt e-post den 10. november 2010 fra prosjektleder med opplysninger om endring av behandling av opplysninger i forskningsprosjektet fra kobling og behandling av aidentifiserte registerdata til behandling av anonyme data. Fordi den planlagte registerkobling mellom Barnediabetesregisteret og Folkeregisteret ble praktisk vanskelig og kostnadskrevenende å gjennomføre, er det opplyst at studiens design og analyse er endret til behandling av anonyme opplysninger.

Komiteen tar denne informasjonen til orientering. Behandling av anonyme opplysninger er ikke fremleggelsespliktig for REK, jf helseforskningsloven §§ 2 og 4 bokstav d definisjon av helseopplysninger. Helseopplysninger som er anonymisert, er ikke lenger taushetsbelagte "helseopplysninger" etter lovens begrep, og omfattes ikke av helseforskningslovens virkeområde. Forutsetningene for REKs vedtak av 11. mai 2010 om godkjenning og dispensasjon fra taushetsplikt bortfaller så lenge prosjektet kun har tilgang til og behandler opplysninger som er anonyme.

Med vennlig hilsen

Gunnar Nicolaysen (sign)  
Professor  
Leder

Tone Gangnæs  
Seniorrådgiver

Kopi: Nasjonalt folkehelseinstitutt ved øverste administrative ledelse  
[reksoknad@fhi.no](mailto:reksoknad@fhi.no)