
Mandlig reproduktion og kemiske stoffer med østrogenlignende effekter

John Chr. Larsen, Levnedsmiddelstyrelsen

I en artikel i British Medical Journal i 1992 påviste en dansk forskergruppe, at sædkvaliteten hos i øvrigt raske mænd har været faldende i perioden 1938-1990. I samme periode er der i mange lande observeret en betydelig stigning i forekomsten af testikelkræft.

Disse og andre observationer tydede på, at almindeligt forekommende udbredte faktorer, muligvis i omgivelserne, kunne være medvirkende til denne øjensynlige påvirkning af den mandlige reproduktion.

Mistanken rettes især mod kemiske forbindelser i omgivelserne, der enten er i stand til at agere som kvindeligt kønshormon (østrogen) i kroppen eller på anden måde påvirke østrogenbalancen. Specielt antages det, at udsættelse for et overskud af østrogener i fosterlivet er en hovedrisikofaktor.

For at kunne danne sig et overblik over denne komplekse situation bad Miljøstyrelsen Professor Niels E. Skakkebæk, Afdeling for Vækst og Reproduktion, Rigshospitalet og Afdelingsforstander John Chr. Larsen, Institutet for Toksikologi, Levnedsmiddelstyrelsen om at udarbejde en rapport, som skulle opsummere den eksisterende viden om effekten af kemiske stoffer med østrogen virkning på den mandlige reproduktion. Endvidere skulle rapporten identificere områder, hvor den eksisterende viden er utilstrækkelig til at gennemføre en tilfredsstillende risikovurdering. Projektet har været støttet af Sundhedsministeriets Miljømedicinske Forskningscenter.

Resultatet af dette arbejde *Miljøprojekt nr. 290 "Male Reproductive Health and Environmental Chemicals with Estrogenic Effects"*, er udsendt af Miljøstyrelsen i april 1995. Ved udarbejdelsen af rapporten har en række internationale eksperter været involveret, og rapporten giver en grundig faglig gennemgang af den nuværende viden på området.

Rapportens konklusioner

Den tilgængelige viden peger på en stigende forekomst i antallet af forstyrrelser i de mandlige reproduktionsorganer med øget hyppighed af testikelkræft, manglende nedstigning af testiklerne i pungen, misdannelser i de ydre kønsorganer og nedsat sædkvalitet.

Der er utilstrækkelige data til at bevise eller afvise, at den ovenfor nævnte udvikling mht. de mandlige reproduktionsorganer, helt eller delvist, er et resultat af udsættelse for kemiske stoffer med østrogen effekt i det omgivende miljø.

Ved gennemgangen af de kemiske stoffer står det klart, at en "ren" østrogen effekt via direkte indvirkning på østrogenreceptoren kun er påvist for et fåtal af de kemikalier, som i den offentlige debat er blevet betegnet som "miljøhormoner" og implicit er blevet betragtet som østrogener.

Stoffer med klar østrogen effekt, påvist i reagensglasforsøg eller i dyreforsøg, er de klorholdige pesticider methoxychlor, DDT (og

metabolitter), lindan og chlordecone; visse omdannelsesprodukter af industrikemikaliet PCB, plastmonomeren bisphenol A; visse phthalater, der f.eks. anvendes som blødgørere i PVC-plast, og omdannelsesprodukterne alkylphenoler fra alkylphenol polyethoxylater, der anvendes som overfladeaktive stoffer i en lang række produkter.

For de ovennævnte klorholdige stoffers, primært DDT og PCBs, vedkommende er befolkningens udsættelse i dag markant lavere end for 20-30 år siden på grund af forbud og restriktioner i anvendelse. Med den nuværende viden er det ikke muligt at vurdere om tidligere tiders højere eksponering kan have været medvirkende årsag til de effekter, der i dag ses på den mandlige reproduktionsevne, og det er langt mindre muligt at vurdere den nuværende eksponerings betydning for kommende generationer.

For de nævnte industrikemikalier gælder, at manglende viden om menneskers faktuelle indtagelse i praksis umuliggør en vurdering.

For alle stofferne savnes grundigere viden om dosis respons sammenhænge og om mulighed for eventuelle additive virkninger.

Tilsætningsstoffet BHA har også vist (omend meget svag) effekt i et reagensglasforsøg. BHA er senest vurderet af FAO/WHO i 1988, også for reproduktionseffekter, og Levnedsmiddelstyrelsen vurderer, at den nuværende anvendelse (ADI = 0.5 mg/kg legemsvægt pr. dag). er uproblematisk.

En række andre kemiske stoffer har i dyreforsøg vist sig at kunne påvirke udviklingen af det mandlige reproduktionssystem med nedsat sædkvalitet og reproduktionsevne til følge, uden at der for disse stoffer umiddelbart kan peges på en østrogen effekt (i mange tilfælde er stofferne heller ikke blevet grundigt undersøgt for eventuel østrogen effekt).

For nogle af disse stoffer er der formentlig tale om andre, indirekte virkningsmåder. F.eks. er "dioxinerne" og visse PCBs velkendte som værende antiøstrogene, men da de samtidig også er antiandrogene (modvirker mandligt kønshormon), ses en "østrogenlignende" virkning på fostrets udvikling.

Til de formentlig indirekte virkende stoffer hører også en række stoffer, som kan påvirke de enzymsystemer, der kontrollerer omsætningen af kønshormonerne i kroppen. Det drejer sig især om en række klorholdige pesticider (insekticider), der er kendetegnet ved en høj grad af stabilitet i miljøet, og som følge heraf kan opkoncentreres i menneskers fedtvæv. For langt hovedparten af disse pesticider gælder, at de enten ikke har været anvendt i Danmark eller allerede har været forbudt i en årrække. For mange af disse stoffer savnes nærmere viden om deres nuværende og tidligere forekomst i miljøet, og der er behov for systematisk viden om hvilke doser, der kan have effekter på den mandlige reproduktion, og om der kan være additive effekter.

For en række stoffer, hovedsageligt pesticider, hvoraf en del bruges i Danmark i dag, gælder, at der i dyreforsøg er påvist evne (som regel efter ret høje doser) til at påvirke hormonproduktionen i eksempelvis binyrer, skjoldbrusk-kirtel og hypofyse, uden at der er observeret markante effekter på reproduktionen, herunder effekter i mandligt afkom.

Pesticider underkastes i dag en omfattende toksikologisk afprøvning, inden de tillades. En foreløbig vurdering af den mulige indtagelse af disse pesticider som rester i levnedsmidler sammenholdt med den omfattende viden om deres toksikologiske egenskaber tyder ikke på, at de pesticider, der anvendes i dagens gartneri og landbrugsproduktion i Danmark, skulle udgøre et sundhedsmæssigt problem for forbrugerne. Der kan dog være behov for en mere detaljeret viden om de faktuelle eksponeringer, ikke mindst i arbejdsmiljøet.

Rapportens anbefalinger

Det videre arbejde med at afklare kemiske stoffers eventuelle rolle for mandlige reproduktionsproblemer bør dels forholde sig til den eventuelle betydning af det øjensynligt markante fald i forureningsniveauet med dioxiner, PCB og DDT igennem de seneste 20-30 år, dels nærmere søge at afklare, om menneskers daglige udsættelse for stoffer som bisphenol A, alkylphenoler og phthalater (der forekommer i mange forskellige produkter, der anvendes i dagligdagen) kan være tilstrækkelig til at sandsynliggøre en effekt.

Hertil kommer, at et endnu ukendt antal stoffer ved nærmere undersøgelser kan vise sig at have effekt på den mandlige reproduktion. Dette peger på, at der skal udvikles mere følsomme metoder til testning af stoffer, hvor der ikke er tilstrækkelig sikker viden om reproduktionseffekter. Som det fremgår af rapporten, er det også vigtigt, at fremtidige tiltag ikke kun koncentrerer sig om stoffer med "ren" østrogen virkning, men at det også tages i betragtning, at nogle stoffer kan have tilsvarende effekter via andre virkningsmåder, der fører til forstyrrelser i hormonbalancen, eksempelvis ved antiandrogene effekter. Hertil kommer, at det allerede vides, at visse kemikalier kan nedsætte sædkvaliteten hos mænd gennem toksiske påvirkninger, som ikke er betinget af hormonpåvirkning.

Der vil ligeledes være behov for at styrke metoder, der kan føre til mere sikre vurderinger af menneskers udsættelse for kemiske stoffer.

Rapporten giver i sit kapitel 10 en detaljeret beskrivelse af forskningsbehovene inden for området. Foruden basale, kliniske og epidemiologiske studier skal der udføres forskning,

som kan tilvejebringe data om, hvor stor en risiko de forskellige kemikalier med østrogen-virkning udgør for den menneskelige sundhed. De mest presserende områder er:

- realistisk beregning af den faktiske eksponering for disse stoffer på forskellige alderstrin, inklusive fostertilværelsen;
- undersøgelser af, hvordan disse niveauer er relateret til de skadelige virkninger på de mandlige reproduktionsorganer;
- ved hjælp af dyremodeller at fastslå, hvilke doser af østrogen virkende stoffer, der nedsætter den mandlige frugtbarhed, og hvilke doser, der ikke har denne virkning;
- udforskning af de mere grundlæggende molekylære mekanismer bag påvirkningen af den mandlige reproduktionsevne og udvikling af testikelkræft;
- udvikling af forbedrede metoder til ud fra kemiske stoffers molekylære struktur at kunne beregne, om de besidder østrogen virkning;
- udvikling af hurtige og sikre screeningsmetoder og testsystemer til bestemmelse af kemiske stoffers østrogen-virkning.

Denne målrettede indsats kræver et koordineret internationalt samarbejde.