



Miljøministeriet
Miljøstyrelsen

Kemikalier og fertilitet

Notat vedrørende udsættelse for kemiske
stoffer og effekter på mænds og kvinders
fertilitet

Miljøprojekt nr. 1620, 2014

Titel:

Kemikalier og fertilitet

Redaktion:

Katrine Bay, Maria Assens, Katharina M Main, Anna-Maria Andersson, Niels Jørgensen, Niels E Skakkebæk, Tina Kold Jensen og Anders Juul
Afdeling for Vækst og Reproduktion
Rigshospitalet

Udgiver:

Miljøstyrelsen
Strandgade 29
1401 København K
www.mst.dk

År:

2014

ISBN nr.

978-87-93283-25-1

Ansvarsfraskrivelse:

Miljøstyrelsen vil, når lejligheden gives, offentliggøre rapporter og indlæg vedrørende forsknings- og udviklingsprojekter inden for miljøsektoren, finansieret af Miljøstyrelsens undersøgelsesbevilling. Det skal bemærkes, at en sådan offentliggørelse ikke nødvendigvis betyder, at det pågældende indlæg giver udtryk for Miljøstyrelsens synspunkter. Offentliggørelsen betyder imidlertid, at Miljøstyrelsen finder, at indholdet udgør et væsentligt indlæg i debatten omkring den danske miljøpolitik.

Må citeres med kildeangivelse.

Indhold

Forord	5
Konklusion og sammenfatning	6
1. Ordforklaring	7
2. Indledning	9
3. Faktorer (ikke kemikalier), der påvirker fertiliteten	10
3.1 Alder	10
3.2 Rygning	10
3.3 Alkohol	10
3.4 Anabolske steroider	11
3.5 Koffein	11
3.6 Fedme/Undervægt/Overtræning	11
4. Sygdomme og tilstande, der påvirker fertiliteten	12
4.1 Mænd.....	12
4.1.1 Dårlig sædkvalitet	12
4.1.2 Genetiske tilstande.....	12
4.1.3 Kryptorkisme og hypospadi.....	12
4.1.4 Testikelkræft.....	13
4.1.5 Testikulært dysgenese syndrom	13
4.1.6 Primær hypogonadisme.....	13
4.1.7 Sekundær hypogonadisme.....	13
4.1.8 Varicocele	14
4.1.9 Kræft og behandling af kræft	14
4.1.10 Diabetes	14
4.1.11 Infektioner - herunder kønssygdomme	14
4.2 Kvinder.....	15
4.2.1 Genetiske tilstande.....	15
4.2.2 Sekundær hypogonadisme.....	15
4.2.3 Ægløsningsforstyrrelser.....	15
4.2.4 Endometriose	15
4.2.5 Kræft og kræftbehandling	16
4.2.6 Infektioner – herunder kønssygdomme	16
5. Medicin og infertilitet	17
6. Kemikalier	18
6.1 <i>In vitro</i> studier, dyrestudier og epidemiologiske undersøgelser	18
6.2 Sundhedsskadelige kemikalier, som også påvirker reproduktionen	19
6.2.1 Tungmetaller	19
6.2.2 Organiske opløsningsmidler.....	19
6.3 Hormonforstyrrende stoffer	20
6.3.1 Generelle principper for kemikaliers hormonforstyrrende effekter på reproduktionsorganerne	20
6.4 Ikke-persistente hormonforstyrrende stoffer	22
6.4.1 Phthalater	22

6.4.2	Bisphenol A	24
6.4.3	Parabener	25
6.4.4	UV-filtre.....	25
6.4.5	Ikke-persistente pesticider	26
6.4.6	Triclosan	27
6.5	Persistente organiske forbindelser.....	27
6.5.1	Bromerede flammehæmmere.....	27
6.5.2	Perfluorerede stoffer	28
7.	Perspektiver og afsluttende bemærkninger.....	30
8.	Referencer	31

Forord

Dette notat er udarbejdet af forskere ved Rigshospitalets Afdeling for Vækst og Reproduktion. Notatet dækker vigtige aspekter om sammenhængen mellem kemikalier og fertilitet og henvender sig til en bred kreds af læsere. Vanskeligt tilgængelige biologiske problemstillinger er undgået, og notatet dækker ikke al litteratur på området.

Konklusion og sammenfatning

Kemikalier med hormonforstyrrende egenskaber mistænkes for at kunne påvirke menneskers fertilitet. Nærværende dokument lister forskellige kendte årsager til infertilitet blandt mænd og kvinder og sammenfatter herefter den eksisterende viden, anno 2014, om sammenhængen mellem udsættelse for kemikalier, enten under udviklingen eller i voksenlivet, og fertilitet hos mænd og kvinder. Således summeres den tilgængelige viden om reproduktionsskadelige effekter af henholdsvis phthalater, bisphenol A, parabener, UV-filtre, ikke-persistente pesticider, triclosan, bromerede flammehæmmere og perfluorerede stoffer.

Der er stærke indicier for at udsættelse for phthalater i fosterlivet kan have skadelige effekter på de mandlige reproduktionsorganer. Data for betydningen af bisphenol A for fertiliteten er tvetydige. Der mangler viden om sammenhængen mellem fertilitet og udsættelse for henholdsvis UV-filtre og de perfluorerede stoffer. Det gælder for samtlige mistænkte hormonforstyrrende stoffer, at blandingseffekter er af yderste relevans, men vanskelige at tage højde for.

1. Ordforklaring

AGD (anogenital distance): Afstanden mellem endetarmsåbningen og kønsorganerne, et mål for testosteronpåvirkning hos fosteret

AMH: Anti-müllersk hormon, som dannes i testiklerne og æggestokkene

Androgener: Mandlige steroid-kønshormoner, hvoraf testosteron er det vigtigste

Azoospermi: Fravær af sædceller i sædvæsken

BMI (body mass index): Et mål for vægt i forhold til højde, angives i kg/m²

Endometriose: Udvækst af livmoderslimhinde omkring de bughindebeklædte indre kønsorganer

Epidemiologisk studie: Undersøgelser af sygdommes årsager, udbredelse og fordeling i befolkningen

Epigenetik: En reversibel ændring af genernes udtryk, der ikke medfører ændring i selve arvemassen. Epigenetiske ændringer kan nedarves.

Fertilitet: Evne til at opnå graviditet som følge af ubeskyttet samleje

FSH (follikelstimulerende hormon): Overordnet kønshormon, der dannes i hypofysen i hjernen

GnRH (gonadotropin releasing hormone): Hormon, der dannes i hypothalamus og stimulerer hypofysen

Gonader: Kønsgkirtler (testikler hos mænd og æggestokke hos kvinder)

Hypofyse: Kirtel i hjernen, der blandt andet danner FSH og LH, der stimulerer kønsgkirtlerne

Hypospadi: Mangelfuld dannelse af penis, hvor urinrøret udmunder under spidsen af penis

Hypothalamus: Kirtel i hjernen, der stimulerer hypofysen via hormonet GnRH

ICSI (intra-cytoplasmatic sperm injection): En form for kunstig befrugtning, hvor sædcellen føres direkte ind i ægget

INSL3 (insulin-like factor 3): Et peptidhormon, der dannes i testiklerne

In silico metoder: Metoder, der udføres på en computer

In vitro metoder: Metoder, der udføres på celler og andet biologisk materiale i et laboratorium

In vivo metoder: Metoder, der udføres på levende organismer

IVF (in vitro fertilisering): En form for kunstig befrugtning, hvor befrugtningen sker ved at sædcelle og æg bringes sammen i et reagensglas

Kryptorkisme: Tilstand, hvor den ene eller begge testikler ikke er på plads i pungen

Kønsgkromosomer: X og Y kromosomer, der blandt andet indeholder gener, som er bestemmende for køn og sædcelledannelse

LH (luteiniserende hormon): Overordnet kønshormon, der dannes i hypofysen i hjernen

Menarke: Tidspunktet for første menstruation

Metastudie: Sammenfatning af resultater fra flere uafhængige undersøgelser med statistiske metoder

PCOS (polycystisk ovariesyndrom): Hormonel forstyrrelse hos kvinder karakteriseret blandt andet ved ægløsningsforstyrrelse, cyster på æggestokkene og forhøjet produktion af mandlige kønshormoner

Pesticid: Kemikalie eller blanding af kemikalier, der bruges til forebyggelse og bekæmpelse af skadedyr, svampe eller ukrudt

Primær hypogonadisme: Nedsat funktion af kønsgkirtlerne forårsaget af fejl i disse

Receptor: Struktur i eller på celler, der kan binde et bestemt hormon og derved igangsætte en hormonreaktion

Sekundær hypogonadisme: Nedsat funktion af kønskirtlerne grundet manglende stimulering fra de overordnede hormoner FSH og LH fra hypofysen

Sædkvalitet: En samlet vurdering af flere sædparametre, herunder koncentration, bevægemønster og form

TDS (testikulært dysgenese syndrom): Syndrom karakteriseret ved en eller flere af symptomerne hypospadi, kryptorkisme, forringet sædkvalitet og testikelkræft

Testosteron: Det vigtigste mandlige kønshormon, som primært dannes i testiklerne, og i mindre grad i æggestokke og binyrer

Varicocele: Åreknuder i pungen

X kromosom: Et af de to kønskromosomer. Kvinder har to X kromosomer, mens mænd kun har ét

Y kromosom: Mandligt kønskromosom, som er bestemmende for at et foster udvikler sig til en dreng

Ægløsningsforstyrrelse: Tilstand, hvor ægløsning ikke finder sted eller finder sted uregelmæssigt

Østrogen: Her brugt som synonym til østradiol, det vigtigste kvindelige kønshormon, som primært dannes i æggestokkene, og i mindre grad i testikler og binyrer

2. Indledning

Ufrugtbarhed, også betegnet infertilitet, er et stort problem i Danmark såvel som i andre lande. I dag kommer 8 % af en dansk fødselsårgang til verden ved hjælp af fertilitetsbehandling¹. Herudover er cirka 1 % adopterede². De bagvedliggende årsager til infertilitet er oftest ukendte. Klinisk benyttes definitionen af infertilitet som ikke opnået graviditet efter ubeskyttet, regelmæssigt samleje igennem 12 måneder. Med udgangspunkt i denne definition viser studier, at 13-18 % af par oplever infertilitet³⁻⁵. Ofte beskrives ufrugtbarhed og årsager til ufrugtbarhed som et problem, der primært vedrører kvinden og hendes alder og livsstil. Men i op mod halvdelen af tilfældene skyldes et pars ufrugtbarhed en mandlig faktor^{6:7}. Således viser studier af sædkvaliteten hos unge danske mænd fra københavnsområdet, at 15 % af disse er under WHO's grænser for normal sædkvalitet⁸. Det betyder, at de sandsynligvis vil opleve længere ventetid til graviditet og eventuelt kan få brug for fertilitetsbehandling, når de en dag ønsker at gøre deres partner gravid^{9:10}. Mindre udenlandske studier tyder på, at der er en tilsvarende høj forekomst af mænd med dårlig sædkvalitet i andre europæiske lande¹¹⁻¹⁵. Mens sædkvaliteten har været uændret, endda lidt stigende, blandt danske mænd gennem de seneste 15 år, var den betydeligt bedre for 60 år siden blandt danske mænd fra samme geografiske område⁸. Dette, samt data om en kraftig stigning i hyppigheden af testikelkræft har rejst mistanke om, at miljøfaktorer spiller ind, idet ændringerne er foregået over få årtier, og derfor ikke kan forklares ved genetiske faktorer.

Mange faktorer kan påvirke fertiliteten. I denne artikel er der fokus på kemikalier, som en mulig årsag til nedsat frugtbarhed, men først listes en række andre faktorer, der ikke er direkte relaterede til kemikalier, men som vides at påvirke mænds og kvinders evne til at få børn. Herefter gennemgås den viden, der anno 2014 er tilgængelig vedrørende kemikaliers mulige skadelige effekter på fertiliteten. Undervejs vurderer vi bevisgrundlaget, ligesom huller i den tilgængelige viden understreges. Afsluttende opsummeres de vigtigste pointer.

3. Faktorer (ikke kemikalier), der påvirker fertiliteten

3.1 Alder

Den reproduktive periode starter i forbindelse med puberteten. Omkring 10-års alderen for piger og 11-års alderen for drenge stiger de overordnede kønshormoner (FSH og LH), og herved stimuleres henholdsvis æggestokke og testikler. Der er stor variation i, hvornår den reproduktive periode starter; 8-13 år for piger, 9-14 år for drenge. Fra starten af puberteten til tidspunktet for første menstruation (menarke), går der gennemsnitligt 3 år, og herefter 1-2 år indtil regelmæssige menstruationer og ægløsning opnås. For tidlig pubertet hos piger øger risikoen for uønskede teenagegraviditeter og senere metabolisk syndrom, type 2 diabetes og brystkræft¹⁶⁻¹⁸, mens forsinket pubertet hos drenge giver øget risiko for knogleskørhed hos mænd¹⁹.

Sen menarke og uregelmæssig menstruationscyklus er associeret med lavere fertilitet blandt kvinder^{20;21}. Det er endnu ikke undersøgt, hvorvidt alder ved pubertetens start har betydning for mænds fertilitet.

Hos manden falder sædkvaliteten en anelse med alderen. Der er tale om et gradvist fald, der starter i 30-års alderen. For mænd over 40 år er det vist, at stigende alder er associeret med nedsat fertilitet, i hvert fald når den kvindelige partner er mere end 35 år²².

Alder er den vigtigste enkeltstående faktor for en kvindes fertilitet²³. Kvinders fertilitet begynder at falde en smule allerede fra starten af 30'erne og når en kvinde fylder 45 år, det vil sige flere år før hun går i overgangsalder, vil hun som hovedregel ikke være i stand til at opnå en graviditet, hverken med eller uden behandling.

3.2 Rygning

Mænd, hvis mødre røg cigaretter under graviditeten, har øget risiko for at have dårlig sædkvalitet^{24;25}, hvilket blandt andet skyldes, at rygning under graviditeten ødelægger en del af de celler i drengefostrets testikler, der senere skal udvikle sig til sædceller²⁶. Mænd, der selv ryger, har muligvis også øget risiko for dårlig sædkvalitet²⁵, men tilsyneladende er moderens rygning under graviditeten af større betydning²⁷.

Hos kvinder er det konsistent vist, at rygning forringer fertiliteten, og rygning medvirker til, at kvindens æg-reserve mindskes hurtigere end forventet²³. Kvinder, der ryger, har signifikant større risiko for at opleve infertilitet end ikke-rygere, og rygning halverer chancen for graviditet og for at få et barn for kvinder i fertilitetsbehandling²⁸. Moderens rygning under graviditeten påvirker også kvindernes døtres fertilitet²⁹⁻³¹.

3.3 Alkohol

De undersøgelser, der er lavet om alkohols indvirkning på den mandlige fertilitet, er ikke entydige. En nylig undersøgelse af mere end 8.000 europæere viste, at moderat (8 genstande om ugen) alkoholindtag ikke var associeret til påvirket sædkvalitet³². Omvendt har en ny dansk undersøgelse

blandt unge mænd fundet, at regelmæssigt alkoholforbrug (5 genstande eller derover om ugen) er sammenhængende med forringet sædkvalitet³³. Årsagen til de modstridende fund kan skyldes, at sidstnævnte undersøgelse havde mere detaljerede oplysninger om alkoholforbrug. Massiv og kronisk alkoholmisbrug er ligeledes skadeligt for fertiliteten³⁴.

Et ældre større dansk studium, foretaget blandt gravide, viste, at for kvinder, der ikke tidligere havde været gravide, var hverken et moderat eller højt alkoholindtag relateret til længere ventetid til graviditet sammenlignet med et lavt indtag af alkohol. For kvinder, der tidligere havde været gravide, sås en beskedent association kun hos de kvinder, der indtog mere end 14 genstande om ugen. Kvinder, der ikke drak alkohol, havde en lidt længere ventetid til graviditet end kvinder med et moderat indtag af alkohol³⁵. En fremadrettet dansk undersøgelse blandt par, der forsøgte at blive gravide, viste, at selv 1-5 genstande om ugen i det følsomme tidspunkt mellem at ægget befrugtes og det befrugtede æg sætter sig fast i livmoderen nedsatte chancen for graviditet³⁶.

3.4 Anabolske steroider

Misbrug af anabolske steroider påvirker den mandlige fertilitet markant. Steroiderne undertrykker kroppens egen produktion af de overordnede kønshormoner og hæmmer dermed sædcelledannelsen³⁷. I de fleste tilfælde synes effekten reversibel, men lejlighedsvis kan det tage adskillige år, inden testiklens hormon- og sædcelleproduktion kommer i gang igen. I sagens natur foreligger meget lidt videnskabelig litteratur på området.

3.5 Koffein

Drikke som kaffe, te og cola indeholder koffein. Kaffe er den mest koffeinholdige drik, idet en kop indeholder 117 mg koffein, mens en kop te eller en halv liter cola indeholder 70 mg koffein³⁸. Det ser ikke ud til at mænd, der indtager lave eller moderate mængder koffein (op til cirka 800 mg/dag) får påvirket sædkvalitet^{38;39}. En dansk undersøgelse fandt, at stort colaindtag (mere end 7 liter om ugen) er associeret til en lavere sædkvalitet³⁸. Forskerne bag peger dog på, at det muligvis ikke er selve koffeinen i colaen, der påvirker sædkvaliteten, men den usunde livsstil, der følger med et så stort colaindtag.

Specifikke grænser for koffeins påvirkning af kvinders fertilitet er ikke kendt. Et større indtag af koffein øger risikoen for spontan abort og lav fødselsvægt⁴⁰. De fleste studier peger på en grænse på omkring 500 mg koffein/dag, hvilket svarer til omkring fire kopper kaffe, men en egentlig grænseværdi kan ikke etableres.

3.6 Fedme/Undervægt/Overtræning

Reproduktionsfunktion og fedtfordeling hænger tæt sammen. I forhold til normalvægtige (body mass index (BMI): 20-25 kg/m²) har både undervægtige og overvægtige mænd en lidt større risiko for dårlig sædkvalitet. For de overvægtige stiger risikoen, jo mere overvægtig man er^{6;41}. Det er uvist, hvorvidt normalisering af vægten påvirker sædkvaliteten.

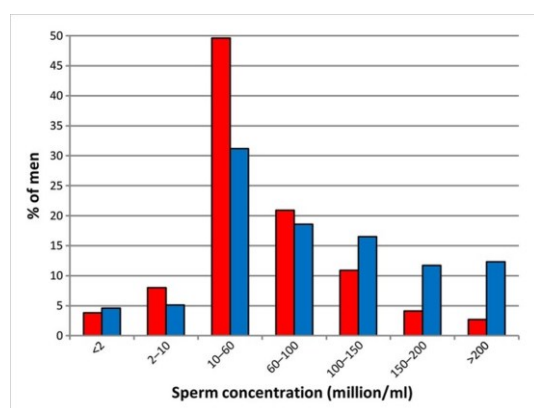
Over- og undervægt påvirker også den kvindelige fertilitet. Overvægt kan nedsætte hyppigheden af ægløsninger, forlænge ventetid til graviditet og give ubalance i hormonerne^{23;42;43}, mens undervægt kan påvirke hypofysens produktion af hormonerne LH og FSH, hvilket blandt andet kan hindre ægløsning⁴⁴. Ligeledes kan ekstrem sportsudøvelse forringe en kvindes chance for at blive gravid⁴⁵.

4. Sygdomme og tilstande, der påvirker fertiliteten

4.1 Mænd

4.1.1 Dårlig sædkvalitet

Dårlig sædkvalitet er langt den hyppigste årsag til mandlig infertilitet. Risikoen for infertilitet stiger, jo dårligere kvalitet sæden har. Kvaliteten opgøres traditionelt i sædcellekonzentration, totalt antal sædceller, sædvolumen, sædcellers bevægelighed og deres morfologi (udseende) i henhold til WHO's guidelines⁴⁶. Hos mænd med dårlig sædkvalitet findes, trods grundige undersøgelser, kun sjældent årsagen til dårlig sædkvalitet⁷. I få tilfælde viser årsagen sig at være genetisk, men oftest er den uafklaret. Par, hvor manden har en nedsat sædkvalitet, kan hjælpes til graviditet gennem fertilitetsbehandling. Det kan være i form af IVF behandling, hvor æg og sædceller bringes sammen i et reagensglas. Ofte benyttes metoden ICSI, hvor sædcellen injiceres direkte ind i ægget.



BILLEDE 1
SÆDKONCENTRATION BLANDT UNGE MÆND FRA KØBENHAVNSOMRÅDET UNDERSØGT I PERIODEN 1996-2010 (RØD) OG MÆND FRA INFERTILE PAR, UNDERSØGT I PERIODEN 1940-1943 (BLÅ). DET BEMÆRKEDES, AT SELVOM MÆNDENE, DER BLEV UNDERSØGT CIRKA 60 ÅR TILBAGE, SAMMEN MED DERES PARTNER OPLEVEDE INFERTILITET, HVILKET FOR EN DEL AF PARRERENES VEDKOMMENDE MÅ HAVE SKYLDTES EN MANDLIG FAKTOR, HAVDE DE ALLIGEVEL SOM GRUPPE EN BEDRE SÆDKVALITET END UNGE DANSKE MÆND FRA KØBENHAVNSOMRÅDET HAR I DAG⁸.

4.1.2 Genetiske tilstande

I sjældne tilfælde findes overhovedet ingen sædceller i sædvæsken (azoospermi). Den hyppigste genetiske årsag til azoospermi er Klinefelter syndrom, som er en kønskromosomforstyrrelse blandt mænd, der er født med et eller flere ekstra X kromosomer. Klinefelter syndrom forekommer hos 1-2 af 1.000 mænd, og det skønnes at 10-15 % af mænd med azoospermi har syndromet⁴⁷, som ofte først opdages, når et par søger behandling på grund af ufrivillig barnløshed. Også andre kønskromosomvarianter samt genetiske ændringer på Y kromosomet kan give anledning til azoospermi eller anden form for nedsat sædkvalitet. Genetisk betinget manglende anlæg af de frøførende sædveje (mangel på sædleder) forekommer også hos 2-3 % af mænd med azoospermi. Derudover findes der en lang række almindelige variationer i forskellige gener, der kan spille en rolle for sædkvaliteten⁴⁸⁻⁵⁰.

4.1.3 Kryptorkisme og hypospadi

Hormonerne testosteron og insulin-like faktor 3 (INSL3), som begge dannes af drengefostrets testikler, er afgørende for, at testiklerne kommer på plads i pungen før fødslen. Ikke-nedfaldne testikler (kryptorkisme) er en tilstand, hvor en eller begge testikler ikke er på plads i pungen ved fødslen. Dette kan skyldes en fejludvikling af testiklen med nedsat dannelse af ovennævnte hormoner. I milde grader af kryptorkisme falder testiklerne ofte på plads af sig selv, mens svære og

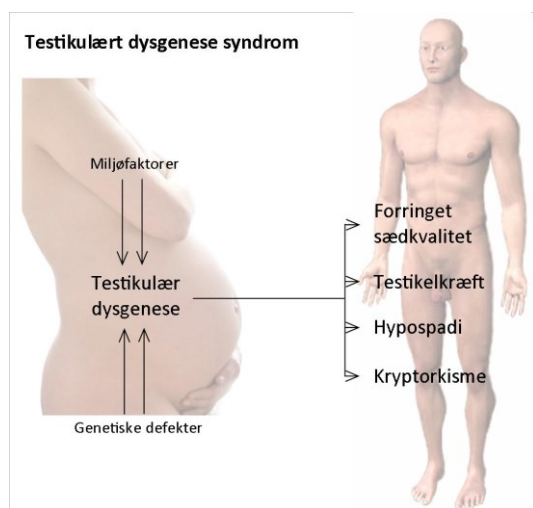
permanente former opereres. Mænd, der er opereret for kryptorkisme som børn (eller aldrig er blevet opereret, trods svær kryptorkisme) har øget risiko for infertilitet og testikelkræft⁵¹⁻⁵⁴. Hos nogle drenge med kryptorkisme ses også hypospadi, som er en mangelfuld dannelse af penis, hvor urinrøret udmunder under spidsen af penis. Hypospadi, også når tilstanden forekommer isoleret, er ligesom kryptorkisme forbundet med en risiko for testikelkræft og nedsat fertilitet⁵⁴⁻⁵⁶.

4.1.4 Testikelkræft

Testikelkræft (af hovedtypen germinalcellecancer) kan forekomme allerede i de tidlige pubertetsår, men rammer især mænd i alderen 20-45 år. Mænd med forstadier til testikelkræft eller fuldt udviklet testikelkræft har øget risiko for infertilitet, og mænd, som senere udvikler testikelkræft, får færre børn end mænd i samme alder, der ikke senere udvikler testikelkræft⁵⁷. Ligeledes kan behandling af testikelkræft med kemoterapi og stråleterapi og/eller fjernelse af den kræftramte testikel medføre infertilitet. Hos mænd med testikelkræft fjernes testiklen ved operation, mens den modsidige testikel i de fleste tilfælde kan bevares. Dette giver mulighed for bevaret sædcelleproduktion, om end denne kan være nedsat. Derfor deponerer mænd med testikelkræft om muligt sæd, før de behandles.

4.1.5 Testikulært dysgenese syndrom

Kryptorkisme, hypospadi, nedsat sædkvalitet og testikelkræft er sammenhængende, således at patienter med en af lidelserne har øget risiko for at udvise en eller flere af de andre. Det har også vist sig, at testiklerne hos sådanne patienter har fællestræk: Spredt i testiklerne kan ses symptomer på dysgenesi, hvilket er følger er abnorm udvikling. Der er derfor fremsat en hypotese om et *testikulært dysgenese syndrom* (TDS), hvor en påvirkning af testiklen under fosterudviklingen fører til kryptorkisme eller hypospadi ved fødslen, og/eller manifesterer sig som testikelkræft eller nedsat sædkvalitet hos den voksne mand⁵⁸. Symptomerne på TDS er enkeltvis og i kombination risikofaktorer for nedsat fertilitet. Årsagerne til TDS er oftest ukendte, men miljøfaktorer i bredeste forstand mistænkes for at spille en afgørende rolle^{58;59}. Som tegn på at disse tilstande er udtryk for testikulære udviklingsproblemer ses en form for 'feminisering' af afstanden mellem anus og pungen (AGD - anogenital distance) hos mænd med TDS, idet de har en kortere AGD end normalt. AGD forklares og diskuteres yderligere i afsnittet om phthalater.



BILLEDE 2
TESTIKULÆRT DYSGENESE SYNDROM (TDS) BESKRIVER EN HYPOTESE OM, AT FORSTYRRELSE AF TESTIKLERNES NORMALE UDVIKLING KAN MUNDE UD I SYMPTOMER, SOM KRYPTORKISME OG HYPOSPADI HOS DET NYFØDTE DRENGEBARN OG/ELLER SÆDKVALITET OG TESTIKELKRÆFT HOS DEN VOKSNE MAND. UNDERLIGGENDE ÅRSAGER TIL TDS KAN VÆRE GENETISKE DEFEKTER ELLER MILJØFAKTORER I BREDESTE FORSTAND⁵⁸.

4.1.6 Primær hypogonadisme

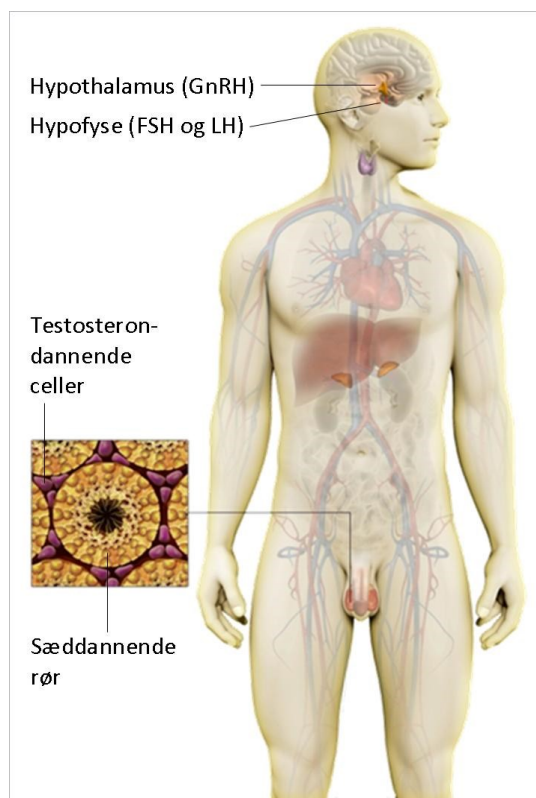
Hypogonadisme betegner en tilstand, hvor testiklerne danner for lidt testosteron og for få sædceller. Hypogonadisme kan have mange årsager, som eksempelvis Klinefelter syndrom og kryptorkisme, eller optræde som følge af kemobehandling eller stråleterapi. Også kræftbehandling i barneårene kan medføre infertilitet. Nogle drengebørn fødes med mangel på testikler, som er gået til grunde i fostertilværelsen (anorki). I mange tilfælde er årsagerne til primær hypogonadisme dog ukendte.

4.1.7 Sekundær hypogonadisme

Nogle mænd danner for lidt af de overordnede hormoner FSH og LH, der stimulerer testiklerne til at danne sædceller og testosteron (også benævnt hypogonadotrop hypogonadisme). Denne sygdom kan være ledsaget af manglende

lugtesans, og benævnes da Kallmans syndrom. I Danmark kender vi den genetiske årsag til ca. 30 % af tilfældene⁶⁰. Disse patienter er infertile, men hormonbehandling med LH og FSH kan ofte hjælpe på problemet. Årsagerne til sekundær hypogonadisme kan være medfødt eller erhvervet defekt i hypothalamus og/eller hypofysens evne til at danne de overordnede kønshormoner (GnRH, FSH og LH). Denne type patienter oplever også, at puberteten ikke forløber normalt uden medicinsk behandling.

Patienter, opereret for en svulst i hypofysen er også i risiko for at miste deres produktion af de overordnede kønshormoner og vil sekundært mangle kønshormoner og have en nedsat fertilitet. Sådanne patienter kan også hjælpes med behandling med FSH og LH, som stimulerer sædcelleproduktionen. Nedsat produktion af de overordnede kønshormoner kan også skyldes medicinsk behandling, f.eks. med morfin eller morfinlignende præparater og psykofarmaka.



BILLEDE 3
DET MANDLIGE REPRODUKTIONSSYSTEM. I HYPOTHALAMUS I HJERNEN DANNES HORMONET GNRH, DER STIMULERER DEN UNDERLIGGENDE HYPOFYSE TIL AT DANNE HORMONERNE FSH OG LH. FSH STIMULERER DANNELSEN AF SÆDCELLER FRA TESTIKLERNES TUBULI, MENS LH STIMULERER PRODUKTIONEN AF TESTOSTERON FRA DE TESTOSTERON-DANNENDE CELLER. SYSTEMET HAR EN INDBYGGET FEEDBACK MEKANISME, SÅLEDES AT TESTOSTERON HÆMMER PRODUKTIONEN AF LH OG HORMONET INHIBIN B, DER PRODUCERES I DE SÆDDANNENDE RØR, HÆMMER PRODUKTIONEN AF FSH.

blokere dem, hvorved sædceller ikke kan transporteres fra testiklerne. Den mest symptomgivende infektion er formentlig epididymitis (betændelse i bitekstiklen) med ledsagende infektion af testiklen. Disse patienter er i risiko for at få nedsat sædkvalitet og dermed få et fertilitetsproblem. Den mest udbredte form for infektion er klamydia, som dog hos nogle mænd ikke giver symptomer. Gonore kan også være årsag til infektion medførende blokering af sædvejene.

4.1.8 Varicocele

Varicocele (åreknuder i pungen) findes hyppigt hos infertile mænd. Operativ fjernelse af varicocele kan i nogle tilfælde bedre fertiliteten og dermed chancerne for at opnå graviditet, enten spontant eller ved hjælp af fertilitetsbehandling⁶¹.

4.1.9 Kræft og behandling af kræft

Heldigvis overlever stadig flere patienter en kræftsygdom, hvilket gør spørgsmålet om kræftbehandlingens konsekvenser for fertiliteten meget vigtig. Kræftbehandling i form af kemoterapi eller stråleterapi kan ramme mænds sædproduktion hårdt, enten for en periode eller mere permanent. De celler, der udvikles til sædceller, er særligt sårbare over for stråleterapi, fordi de deler sig ofte, og strålingsdoser helt ned til 0,2 Gy kan således forstyrre sædcelledannelsen^{62;63}.

4.1.10 Diabetes

Mænd med type 1 eller type 2 diabetes kan have senfølger i form af rejsningsproblemer, som delvist kan afhjælpes medicinsk. En anden senfølge kan være, at sæden fejlagtigt udtømmes i blæren ved udløsning. Dette kan også afhjælpes, da sæden kan oprenses fra urinen efterfølgende.

4.1.11 Infektioner - herunder kønssygdomme

Infektioner i de fraførende sædveje kan medføre dannelse af arvæv i disse og dermed

4.2 Kvinder

4.2.1 Genetiske tilstande

Kvinder med Turner syndrom har kromosomkonstitutionen 45,X, idet de mangler et X kromosom. Denne kønskromosomfejl forekommer hos 1 af 2.500 kvinder⁶⁴ og medfører lav sluthøjde og primær hypogonadisme (som kan behandles med østrogen). Voksne kvinder med Turner syndrom mangler også ægceller, som er gået til grunde allerede før fødslen eller tidligt i livet. Disse kvinder kan hjælpes med ægdonation.

Primært svigt af æggestokkene hos kvinder med normal kromosomsammensætning kan også skyldes auto-antistoffer mod æggestokken, eller i sjældne tilfælde genetiske sygdomme⁶⁵.

4.2.2 Sekundær hypogonadisme

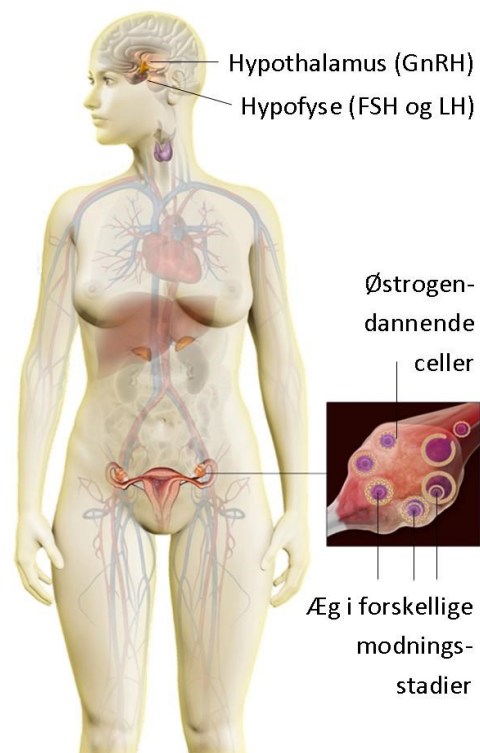
Ligesom mænd kan kvinder have sekundær hypogonadisme på grund af den genetisk betingede sygdom Kallmans syndrom. Nedsat dannelse af de overordnede kønshormoner kan også skyldes en svulst eller være følgevirkninger af strålebehandling. Sekundær hypogonadisme, uanset årsag, giver anledning til infertilitet. Medicinsk behandling med overordnede kønshormoner kan fremme sandsynligheden for at blive gravid hos denne type patienter.

4.2.3 Ægløsningsforstyrrelser

Ægløsningsforstyrrelser kan medføre infertilitet. Ægløsningsforstyrrelser kan skyldes en lang række lidelser som medfører hormonubalance. Den hyppigste ægløsningsforstyrrelse er polycystisk ovariesyndrom (PCOS), der er ledsaget af forhøjet produktion af androgener og manglende insulinfølsomhed og forekommer hos mere end 10 % af alle kvinder⁶⁸. PCOS ses hyppigt hos overvægtige kvinder, men forekommer også hos normalvægtige kvinder. Andre årsager til ægløsningsforstyrrelser er undervægt/overvægt, overdreven fysisk aktivitet, begyndende/tidlig overgangsalder, samt hypofysesygdom. De underliggende mekanismer bag ægløsningsforstyrrelser, inkl. PCOS, er ukendte.

4.2.4 Endometriose

Endometriose karakteriseres ved udvækst af unormal livmoderslimhinde andre steder end i livmoderen, eksempelvis omkring de bughindebeklædte indre kønsorganer. Endometriose forlænger ventetid til graviditet, og i svære tilfælde kan sammenvoksninger og arvæv forhindre spontan graviditet. Sygdommen medfører desuden en øget risiko for tidlig spontan abort. Årsager til endometriose er ukendte.



BILLEDE 4
DET KVINDelige REPRODUKTIONSSYSTEM. I HYPOTHALAMUS I HJERNEN DANNES HORMONET GNRH, DER STIMULERER DEN UNDERLIGGENDE HYPOFYSE TIL AT DANNE HORMONERNE FSH OG LH. FSH OG LH PÅVIRKER ÆGGESTOKKENE OG STYRER DERMED ØSTROGENDANNELSE, ÆGMODNING OG ÆGLØSNING. ÆGGESTOKKENE VIRKER TILBAGE PÅ FSH OG LH MED HORMONERNE INHIBIN OG ØSTROGEN. FEEDBACK-MEKANISMEN ER KOMPLICERET OG ÆNDRES IGENNEM KVINDENS CYKLUS.

4.2.5 Kræft og kræftbehandling

Når en kvinde rammes af kræft, kan sygdommen og dens behandling forårsage infertilitet, uanset typen af kræft. Ligeledes kan operation for kræft forårsage infertilitet ved hindret passage for ægget gennem æggelederen, enten via fjernede strukturer eller arvæv. Mange typer kemoterapi og strålebehandling i det lille bækken kan ødelægge æggestokkenes funktion, specielt æg-reserven⁶⁶. Fertilitetspræservingen kan bestå af nedfrysning af æg eller nedfrysning af væv fra æggestokkene, som senere kan re-implanteres.

4.2.6 Infektioner – herunder kønssygdomme

Underlivsinfektioner, f.eks. klamydia, kan forårsage arvæv, som kan blokere æggelederne. Dette øger også risiko for graviditet uden for livmoderen. Arvæv i livmoderen kan være årsag til at befrugtede æg ikke kan sætte sig fast i livmoderen, eller at kvinden oplever spontane aborter. Mindre hyppige kønssygdomme er mykoplasma og gonore. Studier af HIVs betydning for fertilitet er inkonklusive⁶⁷.

5. Medicin og infertilitet

En række former for medicin kan påvirke fertiliteten, både hos mænd og kvinder. Diverse præventionsmidler, som eksempelvis p-piller og minipiller, er udviklet specifikt med henblik på at hæmme fertiliteten. Desuden findes der spermicider (sæddræbende midler), som eksempelvis nonoxynol 9, i sæddræbende cremer og kondomer. Nonoxynol 9 virker ved at angribe og ødelægge den akrosomale membran på sædcellen, så denne ikke kan befrugte ægget.

6. Kemikalier

Der fokuseres i den følgende tekst på industrikemikalier, som mennesker udsættes for, som regel i ganske små mængder, i hverdagen. Samtidig bruges også eksemplificerende viden om erhvervseksponeringer undervejs i teksten.

Udsættelse for kemikalier kan påvirke fertiliteten, både hos mænd og kvinder. Det er ofte svært at vide med sikkerhed, om en given eksponering medvirker til observeret infertilitet eller nedsat fertilitet hos mennesker. Der er dog nogle *proof of principle* eksempler i nyere historie, der tydeligt illustrerer, at visse kemikalier utvetydigt kan skade reproduktionen:

1. I slutningen af 1970'erne kom det frem, at pesticidet dibromochloropropane (DBCP) medførte sterilitet dels blandt de californiske og israelske mænd, der producerede kemikaliet, og dels blandt de mænd, der sprøjtede kemikaliet på afgrøderne. Der var desuden højere forekomster af spontane aborter hos de eksponerede mænds koner, og senere en påvirket kønsratio, således at der var markant færre drenge end piger blandt tidligere DBCP-eksponerede mænds børn. Samtidig fandtes patologiske forandringer i det sædcelleproducerende væv, stærkt forringede sædparametre og resulterende forhøjede niveauer af hormonet FSH⁶⁹.
2. I 1976 skete en eksplosion på en kemikaliefabrik ved den italienske by Seveso. Det resulterede i svær forurening med dioxin (2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin) i nærområdet, hvilket havde konsekvenser for områdets beboere. Der blev fundet en øget ventetid til graviditet og højere risiko for infertilitet blandt kvindelige beboerne i området⁷⁰, og mænds eksponeringsgrad viste sig at have konsekvenser for kønsratioen i den næste generation, således at mænd, der var eksponerede havde større sandsynlighed for at få piger end drenge⁷¹. Nyere studier har vist, at de mænd, der i årene efter ulykken blev født af og blev ammet af mødre, der således var eksponeret for dioxin under graviditeten og i ammeperioden, havde en dårligere sædkvalitet end mænd fra ikke-forurenede nærområder⁷². Det samme gjaldt de mænd, der var børn, da ulykken fandt sted, og som således selv blev eksponeret i den tidlige barndom⁷³.

Vi skelner i det følgende mellem kemikalier som er giftige, og som via deres generelle toksicitet også kan påvirke fertiliteten, og kemikalier som er mindre giftige, men som specifikt påvirker hormonsystemerne og derigennem fertiliteten.

6.1 *In vitro* studier, dyrestudier og epidemiologiske undersøgelser

Idet man naturligvis ikke kan eksperimentere med mennesker, kommer den tilgængelige viden om kemikaliers effekt på reproduktionsfunktionen primært fra dyrestudier, *in vitro* forsøg og ved brug af *in silico* metoder. *In vitro* studier er essentielle for at belyse de biokemiske mekanismer, der ligger til grund for et kemikalies effekt. *In silico* metoder betegner metoder, der udføres på en computer. Dyrestudier er karakteriseret ved, at man undersøger en genetisk ensartet population under helt kontrollerede forhold og med en kendt eksponering. Ofte er dyrestudier dog forholdsvis ufølsomme, idet for eksempel et eller to dyr ud af 10-20 undersøgte skal have en effekt, for at et resultat fremstår som statistisk signifikant. Epidemiologiske studier af mennesker, derimod, undersøger en stor gruppe mennesker med forskellig genetisk og miljømæssig baggrund og en ukendt eksponering for tusindvis af forskellige kemikalier og livsstilsfaktorer. Epidemiologiske studier kan give forskellige, nogle gange modsatte, resultater alt efter graden af, og tidspunktet for, eksponering, samtidig tilstedeværelse af andre industrikemikalier, og forskelle i risikofaktorer såsom alder, køn, BMI og rygning^{31:74}. Derudover er det vanskeligt at vurdere niveauet af eksponering for et givent stof hos mennesker. For kemikalier, der hurtigt udskilles, som

eksempelvis phthalater, vil niveauet, der måles i urinen, variere fra dag til dag⁷⁵. Epidemiologiske studier benyttes primært til at understøtte data fra dyreeksperimentelle studier. I andre tilfælde har epidemiologiske studier givet mistanke om humane effekter, som efterfølgende er blevet undersøgt eksperimentelt i dyrestudier og *in vitro* studier. Det er altid vigtigt at inddrage alle tilgængelige data, når man skal vurdere et givent kemikalies sundhedsskadelige effekter, det vil sige data fra både dyrestudier, epidemiologiske undersøgelser, *in vitro* studier og *in silico* metoder.

6.2 Sundhedsskadelige kemikalier, som også påvirker reproduktionen

Nogle kemikalier kan påvirke fertiliteten, omend de har mere kritiske sundhedsskadelige effekter på andre organer. De kan for eksempel være giftige for livsvigtige organer som nyrer eller lever. Den danske lovgivning er generelt meget restriktiv for sådanne stoffer. Eksemplerne givet herunder dækker ikke samtlige sådanne kemikalier, der også kan påvirke fertiliteten, men koncentrerer sig om dem, for hvilke fertilitetsrelaterede effekter også er beskrevet grundigt i litteraturen.

6.2.1 Tungmetaller

Tungmetaller, som bly, cadmium, kviksølv og arsen er naturlige grundstoffer, der kan ophobes i kroppen og skade reproduktionen ved høje doser (erhvervseksposeringer). Der er både cadmium, bly, kviksølv og arsen i cigaretter, og en vigtig kilde til kviksølv er fisk og skaldyr. Selvom de fleste epidemiologiske studier søger at justere for fejlkilder, er det vanskeligt at vurdere, hvorvidt en given sammenhæng skyldes en association til tungmetallet *per se* eller til rygning/fødevarerindtag, der hænger tæt sammen med eksponeringen. Samtidig er eksponering til tungmetaller lav i den danske befolkning.

6.2.1.1 Bly

De mest kritiske sundhedsskadelige effekter af bly er effekter på hjernens udvikling. En række dyrestudier og humane studier har dog også fundet, at bly kan påvirke den mandlige reproduktionsfunktion⁷⁶, og de amerikanske myndigheder konkluderer, på baggrund af tilgængelige dyrestudier og epidemiologiske undersøgelser, at bly ved moderat høje blodkoncentrationer (>30-40 µg/dL) er skadelige for mænds fertilitet og øger risikoen for abort og for tidlig fødsel blandt kvinder⁷⁷. Et metastudie fra 2012 kommer til en tilsvarende konklusion for begge køn⁷⁸, og en oversigtsartikel fra 2010 konkluderer, at mange veludvalgte humane studier fra forskellige lande har fundet, at selv lav blyeksponering er sammenhængende med ændringer i sædkvalitet og hormonniveauer⁷⁶. Blyeksponering hos amerikanske mænd er sammenhængende med længere ventetid til graviditet³.

6.2.1.2 Cadmium

Cadmium er primært kendt for sine toksiske effekter på nyrerne. Der er dog også lavet en del både dyreeksperimentelle studier og humane studier, der har vist at cadmium kan påvirke fertiliteten⁷⁶. De amerikanske myndigheder konkluderer dog, at data på området er tvetydige og utilstrækkelige, og at der derfor ikke er tilstrækkelig evidens for at sige, at der er en association mellem eksponering til cadmium og reproduktionsskader⁷⁹.

6.2.1.3 Kviksølv

De mest kritiske effekter af kviksølv og methylkviksølv er skader på nyrerne og skader på nervesystemet i fosterlivet, der senere manifesterer sig som indlæringsvanskeligheder hos børn^{80:81}. Der er få og ikke-konklusive artikler om effekten af kviksølv på fertiliteten hos mennesker^{76:82}. Et nyligt studie fandt ingen sammenhæng mellem mandens eller kvindens niveauer af kviksølv i blodet og parrets ventetid til graviditet³.

6.2.2 Organiske opløsningsmidler

Organiske opløsningsmidler, som benzen, toluen, styren, glycol ether og carbon disulfid og mange flere, benyttes i en række produkter. Mange organiske opløsningsmidler findes også i cigaretter, og

eksponering foregår primært via indånding. Langt de fleste studier vedrørende organiske opløsningsmidler og fertilitet omhandler erhvervseksponeringer. Ved høje koncentrationer forårsaget af erhvervseksponeringer (for eksempel af renseriarbejdere og malere), kan flere af stofferne påvirke fertiliteten^{78;83}. Der er imidlertid ikke data, hverken fra dyrestudier eller epidemiologiske undersøgelser, til at vurdere, hvorvidt eksponering af den generelle befolkning til lave doser af forskellige opløsningsmidler påvirker fertiliteten.

6.3 Hormonforstyrrende stoffer

Hormonforstyrrende stoffer er ikke særligt giftige i ordets traditionelle forstand, men kan påvirke hormonsystemet. Hormonforstyrrende effekter er normalt ikke akutte, de kan endda manifestere sig mange år efter eksponering (se nedenfor) og kan påvirke mange forskellige organsystemer. De er derfor vanskelige at identificere og koble til specifikke eksponeringer. Mennesker kommer i kontakt med mange potentielt hormonforstyrrende stoffer i hverdagen, eksempelvis via madvarer, beklædning, kosmetik, elektronik, emballage, husstøv og indåndingsluft.

Forskningen har i høj grad fokuseret på den mandlige reproduktion, idet epidemiologiske studier har vist et udtalt problem med sædkvalitet, både i Danmark og i andre europæiske lande. Samtidig tyder undersøgelserne på, at årsagerne til de observerede sædkvalitetsproblemer kan være faktorer, mændene blev udsat for allerede i fostertilværelsen. Eventuelt kan faktorer, der påvirker drenge og voksne mænd, også påvirke fertiliteten. Faktorer såvel som virkningsmekanismer er dog endnu ikke tilstrækkeligt belyst. Forskning i de mekanismer der ligger bag påvirkningen af den kvindelige reproduktionsfunktion er endnu mindre belyst⁸⁴⁻⁸⁶.

Både *European Society for Paediatric Endocrinology* og de amerikanske videnskabelige selskaber *Paediatric Endocrine Society* og *Endocrine Society* har udtrykt bekymring for, hvorvidt eksponering til hormonforstyrrende stoffer påvirker menneskers helbred^{87;88;89}, ligesom WHO/UNEP er kommet med en stor rapport på området⁹⁰.

6.3.1 Generelle principper for kemikaliers hormonforstyrrende effekter på reproduktionsorganerne

Kemikalier kan påvirke mennesker under udviklingen eller i voksenlivet. Tidspunktet for eksponering har betydning for påvirkningens omfang. Påvirkningen sker gennem en række forskellige virkningsmekanismer, der ikke alle er kortlagte. I dette afsnit beskrives kort baggrunden for at forstå kemikaliers effekter på reproduktionsorganerne.

6.3.1.1 Påvirkning i foster- kontra i voksenlivet

Kønskirtlerne (gonaderne) er ens for drengefostre og pigefostre frem til 7.-8. fosteruge, hvor de udvikler sig til henholdsvis testikler og ovarier, afhængig af hvilke kønskromosomer, der er til stede. Allerede på dette tidspunkt kan udviklingen forstyrres af påvirkninger udefra. Det ses for eksempel hos patienter med TDS, hvor det netop er selve dannelsen af testiklen, der er påvirket⁵⁸¹. Så snart drengens testikler er dannet, producerer de hormoner, der styrer, at testiklerne kommer fra maveregionen ned i pungen (testosteron og INSL3), at testikelstrukturen organiseres korrekt, at penis vokser (testosteron og dihydrotestosteron), at sædvejene med tilhørende kirtler udvikles (testosteron), og at de strukturer, der ellers kan udvikle sig til dele af det kvindelige reproduktionssystem, går til grunde (anti-müllersk hormon, AMH). Det er en kompliceret proces, der er helt afhængig af, at de rigtige hormonsignaler bliver givet på de rigtige tidspunkter. Af samme grund er processen meget følsom over for udefrakommende påvirkninger. Udviklingen af pigens reproduktionsorganer adskiller sig markant fra drengens og sker, når de maskuliniserende hormoner ikke er til stede.

¹ I rotter, der udsættes for phthalater under udviklingen, ser man også påvirket udvikling af testiklerne.

Når et foster udsættes for kemikalier, kan det påvirke kønsorganernes udvikling, hvilket er dokumenteret i dyreforsøg⁹¹. Hos det hanlige foster kan det betyde, at de nydannede testiklers hormonproduktion reduceres, hvilket vil have betydning for den videre kønsudvikling og dannelsen af det sædproducerende væv. Hertil kommer, at AGD forkortes (feminisering). Hos det kvindelige foster er de indre kønsorganer, specielt antal af æg-anlæg i æggestokkene, fuldt anlagt ved fødslen. Hormonet AMH benyttes ofte som markør for æg-reserven. Eksponering til hormonforstyrrende kemikalier kan potentielt overføres til ikke blot den næste generation (børn), men også den efterfølgende generation (børnebørn). Vores viden om effekter på det kvindelige køn er dog fortsat meget begrænset⁹².

Hvis testiklerne og æggestokkene påvirkes under deres udvikling, er påvirkningen irreversibel, idet det er deres grundstrukturer, der er ændret. De færdigudviklede reproduktionsorganer antages at være mere hårdføre og påvirkninger i højere grad reversible. De færdigt udviklede reproduktionsorganer er dog mere følsomme over for udefrakommende påvirkninger, end andre væv i kroppen er. Eksempelvis er de celler, der udvikles til sædceller i testiklen, nogle af de mest følsomme over for strålebehandling⁶³. Når strålebehandling påvirker de færdigudviklede reproduktionsorganer hos den voksne mand, kan påvirkningen i nogle tilfælde være reversibel, forudsat at eksponeringen stopper og ikke har været for kraftig⁶³. Det samme gælder formentlig for kemikalier.

6.3.1.2 Virkningsmekanismer

Der er stor forskel på, hvordan forskellige hormonforstyrrende stoffer virker, og hvor meget man ved om de enkelte kemikaliers virkemåde. Den største viden kommer fra dyrestudier og laboratorieforsøg. Der kan være tale om stoffer, der i sig selv har hormonlignende effekter (f.eks. østrogenlignende eller anti-androgene effekter), eller påvirker effekten af kroppens egne hormoner, ved for eksempel at ændre hormonernes udskillelse. Det kan også dreje sig om stoffer, der påvirker de enzymer, der er involveret i dannelse og nedbrydning af hormonerne. Paradoksalt nok har et stof ofte flere hormonforstyrrende virkningsmekanismer. Et godt eksempel er pesticidet prochloraz, der blokerer androgen- og østrogen-receptorerne, aktiverer aryl hydrocarbon-receptoren² og hæmmer aktiviteten af det enzym, der omdanner testosteron til østrogen (aromatase enzymet)⁹³. Også kemikalier, der ikke interagerer med hormonsystemet, kan skade reproduktionen ved at virke toksisk på kønsglandlerne. Eksempelvis kan flere tungmetaller ødelægge blod-testis barrieren⁹⁴. Endelig kan hormonforstyrrende stoffer også give epigenetiske ændringer, hvilket betyder, at stofferne ændrer den måde forskellige gener udtrykkes på. Epigenetiske ændringer kan nedarves, og derfor kan påvirkning med hormonforstyrrende stoffer i én generation også have betydning for flere efterfølgende generationer⁹⁵.

6.3.1.3 Blandingseffekter

Mens vi i nærværende tekst omtaler kemikalier enkeltvis, og refererer til *in vitro* studier og dyrestudier, der har testet stofferne enkeltvis, udsættes mennesker til en blanding af flere hundreder eller måske tusinder af kemikalier på én gang. Man bruger somme tider udtrykket 'cocktaileffekter'. Det er selvsagt en vanskelig øvelse at forudsige, hvad dette betyder. Studier foretaget *in vitro* og i dyr tyder imidlertid på, at dosering med flere kemikalier på én gang, i koncentrationer der hver for sig ikke giver anledning til effekter, samlet giver tydelige effekter⁹⁶⁻¹⁰⁰. Forskningsfeltet er hastigt voksende, men indtil videre er blandingseffekter kun beskrevet for relativt få stoffer.

6.3.1.4 Interaktion mellem gener og miljø

Den genetiske konstitution hos et individ kan påvirke den skadelige virkning af diverse kemikalier ved at påvirke eksponeringsgraden¹⁰¹, nedbrydningen og udskillelsen af kemikalier¹⁰², og selve virkningen på målorganerne^{103;104}. Når man i epidemiologiske studier ser på den skadelige virkning

² Aryl hydrocarbon receptoren er kendt som den receptor, der medierer mange af dioxins og andre *halogenated aromatic hydrocarbons* effekter.

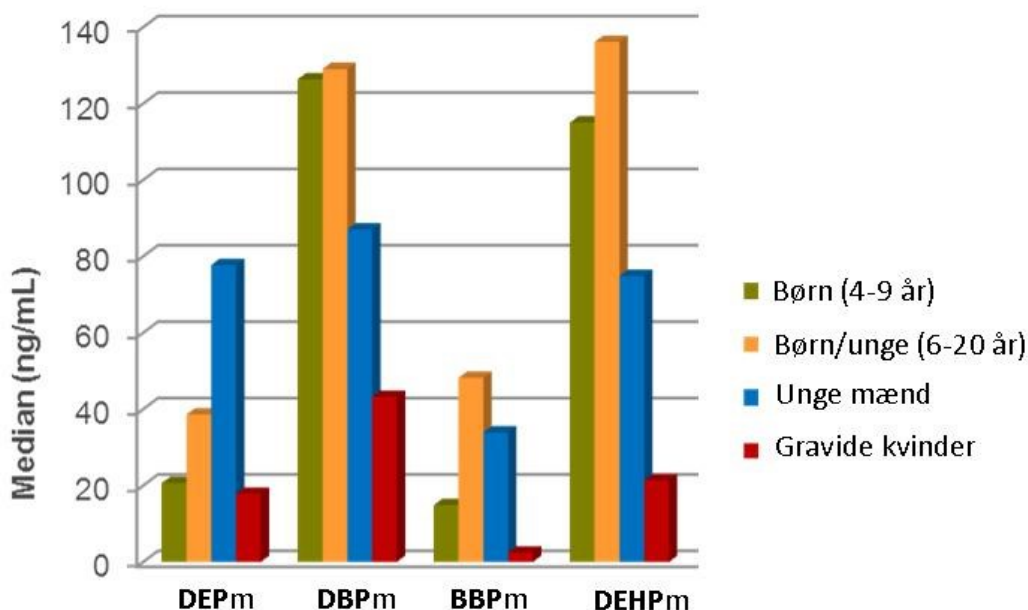
af hormonforstyrrende stoffer, bør data derfor vurderes i sammenhæng med andre miljø- og livsstilsfaktorer og den genetiske konstitution - et fænomen som kaldes gen-miljø interaktion. Det kan betyde, at effekten af det hormonforstyrrende stof kun ses blandt mennesker, der har en bestemt genotype eller for eksempel er rygere. Ligesom for studier af blandingseffekter, er forskningsfeltet inden for gen-miljø interaktion hastigt voksende. Indtil videre er gen-miljø interaktion dog kun beskrevet for relativt få gener og for få kemikalier.

6.4 Ikke-persistente hormonforstyrrende stoffer

En del af de stoffer, der mistænkes for at være hormonforstyrrende, er ikke-persistente. Det vil sige, at de udskilles fra kroppen relativt hurtigt, ofte inden for et døgn. Når man måler disse stoffer i mennesker, for eksempel i urinprøver, får man således et øjebliksbillede af, hvad kroppen er udsat for. De mest almindelige ikke-persistente stoffer med hormonforstyrrende effekt er phthalater og bisphenol A, der anvendes i udbredt grad, både i Danmark og i udlandet. Disse og andre stoffer gennemgås herunder.

6.4.1 Phthalater

Phthalater er plastblødgørere, der særligt kan findes i blød PVC og i maling. Der findes adskillige phthalater, men det er phthalaterne dibutylphthalat (DBP), diethylhexylphthalat (DEHP), diisobutylphthalat (DiBP) og benzylbutylphthalat (BBP) for hvilke, der er stærkest bevis for hormonforstyrrende effekter på reproduktionen. EU har forbudt DEHP, DBP og BBP i særlige forbrugsartikler til børn under 14 år og danske særregler forbyder phthalater i legetøj og småbørnsartikler til børn op til 3 år. Ikke desto mindre kan man måle de her nævnte phthalater plus en række andre i stort set alle danskere¹⁰⁵.



BILLEDE 5

DANSKERES UDSÆTTELSE FOR PHTHALATER. MEDIANNIVEAUER (NG/ML) AF NEDBRYDNINGSPRODUKTER (M) FRA PHTHALATERNE DEP, DBP, BBP OG DEHP MÅLT I URINPRØVER FRA BØRN OG UNGE, VOKSNE UNGE MÆND OG GRAVIDE KVINDER FRA KØBENHAVNS-OMRÅDET. DE VISTE STOFFER FINDES I STORT SET ALLE DE DANSKERE, DER INDTIL VIDERE ER UNDERSØGT¹⁰⁵.

6.4.1.1 Mænd

Dyreeksperimentelle studier har vist, at forskellige phthalater kan påvirke den reproduktive udvikling og funktion, især hos handyr. Dyremodellen af det humane syndrom TDS kaldes somme

tider *phthalatsyndromet*⁹¹, og fremkommer gennem eksponering af gravide hunrotter til blandt andet DBP. De resulterende fejl i udviklingen af testiklerne hos hanungerne afspejler det, man ser hos mænd med TDS. Eksponering af gravide hunrotter til DBP eller DEHP fører også til, at hanungerne får en kortere AGD³, der som førnævnt også ses hos mænd med symptomer på TDS¹⁰⁶.

AGD ser også ud til at være et følsomt mål for påvirket testikelfunktion hos mennesker, og undersøgelser blandt voksne mænd har fundet sammenhæng mellem kortere AGD og nedsat sædkvalitet og infertilitet^{107;108}. Der findes på nuværende tidspunkt kun fem humane undersøgelser, der har undersøgt sammenhængen mellem phthalateksponering og AGD¹⁰⁹⁻¹¹³. Et af studierne fandt ikke en sammenhæng, men inkluderede kun 33 højrisiko-gravide¹¹², hvorfor resultaterne ikke repræsenterer den generelle befolkning. De øvrige fire studier^{109-111;113} finder alle, at en højere phthalateksponering hos den gravide kvinde hænger sammen med en kortere AGD hos det nyfødte drengbarn. I et af studierne sås også en øget risiko for kryptorkisme hos de drenge, hvis mødre var mest eksponerede for phthalater under graviditeten¹⁰⁹. I øvrigt har et dansk studie vist, at høje niveauer af phthalater i mødres brystmælk hænger sammen med lave testosteronniveauer hos deres nyfødte drenge¹¹⁴. Det samme studie fandt ingen sammenhæng mellem udsættelse for phthalater i fosterlivet og forekomsten af kryptorkisme hos de nyfødte drenge¹¹⁴

Der er lavet mange undersøgelser af sammenhængen mellem phthalateksponering hos voksne mænd og deres reproduktionsfunktion. Flere af disse studier har fundet sammenhæng mellem phthalater og sædkvalitet¹¹⁵⁻¹¹⁸ samt ændringer i testosteron¹¹⁹⁻¹²³. Der er dog relativt få af disse undersøgelser, der repræsenterer den generelle befolkning, idet de fleste er lavet blandt infertile mænd i behandling for barnløshed. Det kan derfor være vanskeligt ud fra disse undersøgelser at vurdere effekten i den generelle befolkning, men samlet synes der dog at være en sammenhæng mellem nuværende phthalateksponering og ændringer i mandlige kønshormoner blandt mænd fra den generelle befolkning¹²³. En nyere undersøgelse finder også, at et pars ventetid til graviditet bliver længere, når manden har højere niveauer af visse phthalater i kroppen¹²⁴

6.4.1.2 Kvinder

In vitro studier har fundet, at DEHP kan påvirke æggets modning¹²⁵, ligesom dyrestudier har vist en sammenhæng mellem DEHP eksponering og påvirket hunlig fertilitet, også når dyrene kun har været eksponeret under udviklingen¹²⁶. Mus eksponeret for DEHP i voksenlivet får manglende ægløsning og polycystiske æggestokke¹²⁷. Flere epidemiologiske studier har fundet en association mellem aktuel eksponering til phthalater (særligt DEHP) og øget risiko for endometriose¹²⁸⁻¹³¹. Et enkelt studie finder association mellem høj phthalateksponering og mindre risiko for polycystiske ovarier⁸⁴. Flere nyere humane studier har imidlertid ikke fundet association mellem kvindelig infertilitet og phthalat-eksponering^{124;132}, mens et dansk studie har fundet, at DEHP eksponering hænger sammen med øget risiko for spontan abort¹³³.

6.4.1.3 Samlet vurdering

Det er i dyrestudier vist, at visse phthalater skader det hanlige reproduktionssystem. Mennesker udsættes for betydelige mængder af flere forskellige phthalater med samme virkningsmekanismer. Samtidig peger en række humane studier på, at der er en sammenhæng mellem udsættelse for phthalater i fosterlivet og kortere AGD ved fødslen (der igen vides at hænge sammen med forringet sædkvalitet i voksenlivet). Der er derfor begrundet mistanke om, at udsættelse for phthalater under udviklingen kan påvirke den mandlige fertilitet. Generelt er studier vedrørende kvindelige effekter af phthalateksponering for få og for utilstrækkelige, og der er således behov for mere forskning på dette område.

³ Der er en naturlig kønsforskel i AGD hos rotter og hos mennesker med en markant længere AGD hos hanner/mænd end hos hunner/kvinder. Den længere AGD hos hannerne skyldes deres højere testosteronniveau under fosterudviklingen. En AGD kortere end normalen hos handyr tyder på, at de har haft mindre testosteronpåvirkning under fosterudviklingen¹⁰⁶. Dette kan være et tegn på, at stoffer med anti-androgen virkning har påvirket den normale hanlige udvikling.

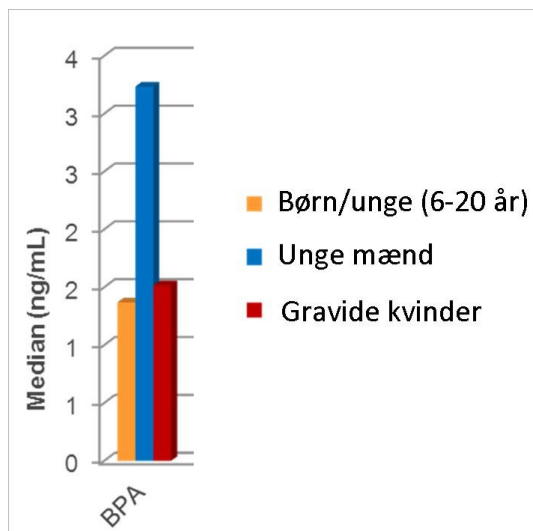
6.4.2 Bisphenol A

Bisphenol A (BPA) er et velundersøgt kemikalie. Mange virkningsmekanismer er dokumenteret, effekter ved både høje og lave doser er vist, og kemikaliet er sat i forbindelse med en række forskellige sygdomme^{85;134}. Samtidig har en række studier ikke fundet nogen negative effekter af BPA, hvilket har fået diskussioner om forsøgsdesigns, eksponeringsveje og effekter ved lave doser til at blomstre. Det er dog vigtigt at understrege, at BPA kan måles hos næsten alle i den generelle befolkning, hvilket tyder på at eksponeringen ikke kan undgås^{135;136}. Den Europæiske Fødevarsikkerhedsautoritet EFSA har for nyligt revurderet den humane risiko ved eksponering for BPA. De har på baggrund af denne reevaluering valgt at sætte grænseværdien for tolerabelt dagligt indtag ned fra 50 µg/kg legemsvægt/dag til 5 µg/kg legemsvægt/dag og vurderer ved samme lejlighed, at BPA kun udgør en lille risiko for europæiske forbrugere, eftersom eksponeringsniveauet ligger under den nye grænseværdi¹³⁷. Der er udgivet en række epidemiologiske studier om BPA de senere år. Da BPA kan binde svagt til såvel østrogen-receptorer som til androgen-receptorer, betyder det i praksis, at stoffet kan virke anti-østrogent og/eller anti-androgent.

6.4.2.1 Mænd

Eksponering for både lave og høje BPA doser under fosterudviklingen er i nogle dyrestudier vist at påvirke sædkvaliteten^{134;138-140}. Det samme gælder for BPA eksponering hos voksne hangnavere^{141;142; 143;144}. Andre studier finder ingen effekter efter BPA eksponering under udviklingen ved lave doser¹⁴⁵⁻¹⁴⁷. Der mangler konsistente data fra epidemiologiske studier, idet tilgængelige undersøgelser er forskelligartede. Flere finder dog en sammenhæng mellem BPA eksponering hos voksne mænd og påvirket sædkvalitet^{148;149}, mens andre ikke kan finde dette¹⁵⁰. Et enkelt studie foretaget på mænd fra den danske normalbefolkning fandt, at de højest eksponerede mænd havde signifikant færre progressivt motile sædceller¹⁵¹. Det danske studie fandt ligeledes påvirkede testosteronniveauer¹⁵¹, hvilket også er rapporteret i et amerikansk studie¹⁵⁰. En ny undersøgelse fandt derimod ingen sammenhæng mellem BPA eksponering, hverken hos den mandlige eller den kvindelige part, og ventetid til graviditet¹²⁴.

Flere studier tyder på, at BPA kan påvirke hjernen og den seksuelle adfærd. Det er senest vist, at hanmus, der udsættes for lave doser af BPA som voksne, får en ændret og mindre maskulin adfærd muligvis betinget af, at BPA hæmmer effekten af testosteron i hjernen¹⁵². Hanrotter, der eksponeres under udviklingen for lave doser BPA, får mindre maskulin adfærd¹⁵³⁻¹⁵⁵. I linje hermed er det vist at hanaber, der er blevet eksponeret for BPA under udviklingen, har en mindre maskulin adfærd som unge¹⁵⁶. Et enkelt humant studie udført på højteksponerede kinesiske mænd fra en industrivirksomhed viste en sammenhæng mellem BPA i urinen og graden af seksuel dysfunktion¹⁵⁷.



BILLEDE 6
DANSKERES UDSÆTTELSE FOR BISPHENOL A. FIGUREN VISER MEDIANNIVEAUER (NG/ML) MÅLT I URINPRØVER FRA BØRN OG UNGE, VOKSNE UNGE MÆND OG GRAVIDE KVINDER FRA KØBENHAVNSOMRÅDET. KEMIKALIET FINDES I STORT SET ALLE DE DANSKERE, DER INDTIL VIDERE ER UNDERSØGT¹³⁵.

6.4.2.2 Kvinder

Dyrestudier og epidemiologiske undersøgelser viser, at udsættelse for BPA i fostertilværelsen kan forårsage ægløsningsforstyrrelser senere i livet⁸⁵. I aber er BPA vist at forstyrre meiosen (reduktionsdelingen) og derved påvirke ægdannelsen og ægblærenes normale udvikling og funktion¹⁵⁸. Hos mus er fundet en sammenhæng mellem prænatal eksponering for BPA og læsioner på æggeledeerne, som ikke alene påvirker æggets vej mod livmoderen, men også muligheden for befrugtning, som oftest finder sted i æggeledeerne¹⁵⁹. BPA niveau er højere i kohorter af infertile sammenlignet med ikke-infertile¹³² og stoffet er associeret til et lavere niveau af østrogen i blodet hos kvinder i IVF behandling¹⁶⁰⁻¹⁶².

6.4.2.3 Samlet vurdering

BPA er hormonforstyrrende ved høje koncentrationer. Det er imidlertid vanskeligt, på grund af modstridende resultater, at vurdere, hvorvidt stoffet også har effekter ved lave doser, relevante for human eksponering. Her bør imidlertid medtænkes blandingseffekter. De beskrevne data for effekter på hjernens udvikling og den seksuelle adfærd er bekymrende, og bør undersøges nærmere.

6.4.3 Parabener

Parabener bruges som antimikrobielle midler eksempelvis til konservering af bestemte madvarer og findes i produkter til personlig pleje. Studier foretaget indenfor dette emne er hovedsageligt dyrestudier, hvor specielt de langkædede parabener har vist østrogen og eventuel antiandrogen virkning¹⁶³.

6.4.3.1 Mænd

Flere studier udført på gnavere har fundet, at eksponering til butylparaben og propylparaben i fostertilværelsen eller før og under den seksuelle modning kan påvirke sædkvaliteten i voksenalivet¹⁶⁴⁻¹⁶⁷. Omvendt har andre gnaverstudier ikke fundet effekter af hverken methyl-, butyl eller ethylparaben, når disse stoffer blev givet til dyrerne før og under den seksuelle modning^{168;169}. Der er kun udgivet et enkelt humant studie, der ikke fandt nogen sammenhæng mellem aktuel eksponering til de forskellige parabener og sædkvaliteten hos mænd i fertilitetsbehandling¹⁷⁰.

6.4.3.2 Kvinder

Parabener har også østrogene effekter *in vivo* i dyr¹⁶³, og er vist at påvirke de hunlige reproduktionsorganer, når eksponering sker efter fødslen og før og under den seksuelle modning^{171;172}. Et enkelt studie på infertile kvinder finder tegn på sammenhæng mellem aktuel eksponering til propylparaben og reduceret ægreserve¹⁷³.

6.4.3.3 Samlet vurdering

Baseret på den eksisterende viden, er det umiddelbart kun butylparaben og propylparaben, der eventuelt kan give anledning til bekymring i forhold til fertilitet. Der er dog utilstrækkelig viden på området, særligt mangler der data om eventuelle effekter ved lave koncentrationer¹³⁵. Det er forholdsvis nemt som forbruger at undgå parabener, eftersom mange kosmetiske produkter reklamerer med at være parabenfri.

6.4.4 UV-filtre

UV-filtre findes i solcremer, anden kosmetik, og som UV absorbere i tekstiler og fødevareemballage. Stofferne optages hurtigt gennem huden¹⁷⁴, og flere UV-filtre er fundet i næsten alle testede personer og i 85 % af testede modermælksprøver⁸⁶. Dyremodeller har vist hormonforstyrrende effekt af nogle UV-filtre både *in vitro* og *in vivo*. Især UV-filtrene benzophenon-3 (BP-3), 3-benzylidene camphor (3-BC), 3-(4-methyl-benzylidene) camphor (4-MBC) og 2-ethylhexyl 4-methoxy cinnamate (OMC) er blevet undersøgt for deres effekt på de reproduktive organer i dyremodeller¹⁷⁵.

6.4.4.1 Mænd

Udsættelse for OMC i fostertilværelsen reducerer sædkoncentrationen hos rotter¹⁷⁶, og langtidseksponering af voksne dyr til BP-3 påvirker også sædkvaliteten¹⁷⁷. Tilsvarende studier er

ikke gennemført for øvrige UV-filtre. Dog viser både 3-BC og 4-MBC forsinket pubertet hos hanrotter, der er eksponeret både før og efter fødslen^{178;179}. Det er ikke undersøgt i humane studier om prænatal eksponering til UV-filtre af drengefostre har langtidseffekter på reproduktionsevnen. Ifølge nye *in vitro* studier med UV-filtre tilsat direkte på humane sædceller, havde flere af disse (4-MBC, 3-BC, BP-3, Homosalate og Padimate O) tydelige effekter på sædcellernes svømmeadfærd. Dette sker via binding til en vigtig kalcium-kanal på sædcellerne, og ændringen i svømmeadfærd kan betyde, at sædcellerne aldrig når frem til ægget¹⁸⁰. Denne effekt af UV-filtre (og andre hormonforstyrrende stoffer) er kun undersøgt i et enkelt studie. Et helt nyt amerikansk studie har fundet at par, hvor manden har højere niveauer af UV-filtret benzophenon-2 (BP-2) i urinen, opleverede længere ventetid til graviditet¹⁸¹.

6.4.4.2 Kvinder

Eksponering til 4-MBC og 3-BC under udviklingen kan påvirke den seksuelle adfærd hos hunrotter¹⁷⁸, mens eksponering til 3-BC også ændrer hundyrenes cyklus¹⁷⁸.

6.4.4.3 Samlet vurdering

Der er ikke undersøgelser nok til at vurdere, om UV-filtre kan skade den mandlige eller den kvindelige fertilitet. Grundet den udbredte eksponering til forskellige UV-filtre, de nye *in vitro* undersøgelser af UV-filtres skadelige effekter på mænds sædceller, og de nye data om sammenhæng mellem mandens niveau af BP-2 og parrets længere ventetid til graviditet, er der et stort behov for mere forskning på området.

6.4.5 Ikke-persistente pesticider

Ikke-persistente pesticider kaldes også moderne pesticider, idet de har overtaget efter de ældre generationer af pesticider, der ofte var persistente. *In vitro* screeninger har fundet, at adskillige ikke-persistente pesticider har østrogene og/eller anti-androgene egenskaber¹⁸², eller sågar flere virkningsmekanismer, som prochloraz, nævnt tidligere⁹³. En række moderne pesticider er også fundet at påvirke både det hanlige og det hunlige reproduktionssystem hos dyr¹⁸³⁻¹⁸⁶.

6.4.5.1 Mænd og kvinder

Et dansk studie har fundet, at eksponering til en blanding af lave doser af fem forskellige moderne ikke-persistente pesticider påvirkede sædkvaliteten hos rotter⁹⁸. Epidemiologiske studier har primært koncentreret sig om erhvervseksponeringer. Her er der gentagne gange fundet påvirket fertilitet både hos mænd og kvinder, der arbejder med pesticider¹⁸⁷⁻¹⁸⁹. Et metastudie udarbejdet af EFSA og baseret på studier publiceret efter 2006 har dog ikke fundet bevis for, at erhvervseksponering til pesticider påvirker fertiliteten, hverken hos mænd eller kvinder¹⁹⁰. Danske studier fandt, at sønner til kvinder, der arbejdede med pesticider i væksthushavene i den allertidligste del af deres graviditet, havde påvirkede reproduktionsorganer, herunder mindre testikler og flere tilfælde af kryptorkisme^{191;192}. Begge dele kan tænkes at påvirke fertiliteten i voksenlivet. Et andet dansk studie fandt en svag men ikke signifikant sammenhæng mellem kryptorkisme hos sønnerne og mødreneres udsættelse for pesticider¹⁹³. Enkelte amerikanske studier har kigget på eksponering af den generelle befolkning til pesticider og fundet svage associationer til sædkvalitet^{194;195}. Et dansk studie har estimeret at den samlede eksponering til fire aktuelt anvendte pesticider (epoxiconazole, prochloraz, procymidone og tebuconazole), der alle er vist i dyrestudier og *in vitro* studier at have hormonforstyrrende egenskaber, ikke udgør nogen risiko for danske forbrugere¹⁹⁶.

6.4.5.2 Samlet vurdering

Dyrestudier peger på, at nogle ikke-persistente pesticider kan påvirke både den hanlige og den hunlige reproduktionsfunktion. De tilgængelige humane studier er baseret på en arbejdsseksponering, hvor mænd og kvinder eksponeres for en blanding af mange pesticider, der tilmed kan være til stede i opløsninger, der indeholder andre stoffer med hormonforstyrrende effekter. Det er derfor ikke muligt at vurdere risikoen ved de enkelte pesticider. Det ser dog ud til at

gravide kvinder, der arbejder med pesticider, er i risiko for at få sønner med påvirkede reproduktionsorganer.

6.4.6 Triclosan

Triclosan (2,4,4'-trichloro-2'-hydroxydiphenyl ether) bruges til antibakterielle formål i forskellige sammenhænge, blandt andet i nogle kosmetiske produkter. Human eksponering er udbredt, også i Danmark¹³⁵. Stoffet er vist i *in vitro* studier at have en svag østrogen og anti-androgen virkning¹⁹⁷. Triclosan er primært vist at påvirke stofskiftehormonerne i dyreforsøg¹⁹⁸.

6.4.6.1 Mænd

Mens et enkelt studie, hvor voksne rotter blev eksponeret for triclosan, viste forringet sædkvalitet¹⁹⁹, viste studier, hvor rotter blev eksponeret i fosterlivet og/eller efter fødslen, ikke nogen effekter af triclosan^{200;201}. Et enkelt humant epidemiologisk studie fandt ingen sammenhæng mellem urinniveauer af triclosan og mandlig infertilitet²⁰².

6.4.6.2 Kvinder

Tre studier fandt ikke evidens for, at triclosan i sig selv har østrogen effekt, når det blev givet til unge eller voksne hunrotter²⁰³⁻²⁰⁵, mens et fjerde studie fandt påvirkning af de hunlige reproduktionsorganer, hvilket indikerer en østrogenlignende effekt²⁰⁶. To rottestudier har rapporteret effekter, der tyder på, at tilstedeværelsen af triclosan (i doser 30-1000 gange højere end den estimerede humane triclosan eksponering) kan forstærke effekten af østrogen^{203;204}. Der er ikke nogen humane studier, der har undersøgt associationer mellem triclosan og fertilitet.

6.4.6.3 Samlet vurdering

Der er ikke undersøgelser nok til at vurdere, om triclosan skader den mandlige eller den kvindelige fertilitet.

6.5 Persistente organiske forbindelser

Persistente organiske forbindelser, populært betegnet POPer, er en samlet betegnelse for en gruppe af kemikalier, der blev udviklet og produceret i stor stil i årene efter 2. verdenskrig. Stofferne blev anvendt inden for eksempelvis landbrug og industri. De mest kendte POPer er PCB, persistente pesticider som DDT og dieldrin, og det kemiske biprodukt dioxin. Stofferne viste sig imidlertid at have en meget lang halveringstid og ophobes i fedtvæv hos både dyr og mennesker med sundhedsskadelige effekter til følge. Mens eksempler på sammenhæng mellem eksponering for POPer og reproduktive effekter hos drenge og mænd er sparsomme^{90;207}. Data fra dyrestudier viser dog, at udsættelse for DDTs nedbrydningsprodukt DDE under fostertilværelsen skader de mandlige reproduktionsorganer²⁰⁸, og nye humane *in vitro* studier viser, at selv lave niveauer af DDE kan påvirke sædcellernes bevægelsesmønster^{180;209}. Hos kvinder er dioxiner, DDT og PCB'er fundet at hænge sammen med en øget risiko for endometriose, forstyrrelse af menstruationscyklus, og øget ventetid til graviditet hos kvinder⁹⁰. Mange POPer er blevet forbudt i en række lande. Selvom mange POPer i dag er strengt regulerede eller helt forbudt, eksponeres mennesker stadig for disse stoffer, primært via føden ved indtagelse af fisk eller kød, via moderkagen under graviditeten og via modermælken, idet disse stoffer ophobes i fødekæden og i fedtvæv, og derfor er svære at udskille. Stofferne er således til stede som en baggrundseksponering, man må tage højde for, når sammenhænge mellem specifikke eksponeringer og sundhedsmæssige effekter undersøges. Der er imidlertid også POPer, som eksempelvis bromerede flammehæmmere og perfluorerede stoffer beskrevet herunder, der stadig produceres og bruges. Som for de øvrige POPer, findes disse stoffer i danskerne, herunder i gravide kvinder²¹⁰.

6.5.1 Bromerede flammehæmmere

Bromerede flammehæmmere er persistente kemikalier, der benyttes i eksempelvis elektronik og møbeltekstiler, da de er brandhæmmende. Nogle af de bromerede flammehæmmere er vist at være

hormonforstyrrende, særligt med effekter på stofskiftet og hjernens udvikling. Der er imidlertid også studier, der viser, at eksponering i fostertilværelsen eller efter fødslen kan påvirke fertiliteten²¹¹. Mange af stofferne er forbudte at producere i og importere til Danmark/EU (eksempelvis kommercielle blandinger af octa-BDE og penta-BDE). Deca-BDE og stoffet HBCDD (hexabrom cyklododecan) forekommer stadig i produkter i Danmark/EU, men anvendelse af disse stoffer er begrænset²¹². Udover de bromerede flammehæmmere finder der blandt andet klorerede og fosforbaserede flammehæmmere. *In vitro* studier peger på, at de sidstnævnte kan påvirke kønshormonerne²¹³, ligesom aktuell eksponering er fundet associeret til mandlig infertilitet i to humane studier^{214;215}. Der er imidlertid ikke tilstrækkelig med data til at vurdere stoffernes sammenhæng med fertilitet.

6.5.1.1 Mænd

Eksponering i fosterlivet til den bromerede flammehæmmer BDE-99 (den primære variant i penta-BDE) og BDE-209, er vist at påvirke sædkvaliteten i gnaverstudier^{216;217}, mens eksponering til BDE-209 før og under den seksuelle modning også påvirker sædkvaliteten²¹⁸. To humane studier har fundet en signifikant association mellem niveauer af bromerede flammehæmmere hos voksne mænd og forringet sædkvalitet^{219;220}. Et dansk studie har fundet, at niveauet af bromerede flammehæmmere i modermælken associerede til kryptorkisme hos mødrenes nyfødte drengebørn²²¹.

6.5.1.2 Kvinder

I dyrestudier er eksponering til bromerede flammehæmmere i fostertilværelsen vist at påvirke de hunlige reproduktionsorganer^{222;223}. Et humant studie har fundet, at kvinder, der gennem deres mødre blev eksponeret for særligt høje doser af bromerede flammehæmmere i fostertilværelsen og gennem modermælken, selv havde øget risiko for at abortere, mens de ikke oplevede øget ventetid til graviditet²²⁴. Et humant studie fandt dog en signifikant association mellem kvinders niveauer af bromerede flammehæmmere og længere ventetid til graviditet²²⁵.

6.5.1.3 Samlet vurdering

Grundet deres svært nedbrydelige natur og dokumenterede effekter på stofskiftet, er udsættelse for bromerede flammehæmmere bekymrende. Det er ikke tilstrækkelig viden om sammenhæng mellem eksponering for bromerede flammehæmmere og fertilitet. Den aktuelle restriktive lovgivning på området er nødvendig.

6.5.2 Perfluorerede stoffer

PFASer (polyfluorinated alcyated substances) er betegnelsen for en stor gruppe af perfluorerede stoffer med fedt- og vandafvisende egenskaber, der benyttes i utallige produktkategorier, som eksempelvis tøj, møbler og pap- og papiremballage. PFOA og PFOS er nogle af de mest kendte PFASer, men de udfases i øjeblikket, og erstattes ad de mere kortkædede PFASer. For mange af stofferne i gruppen er virkningsmekanismerne stadig uklare, men rapporterede helbredseffekter for undersøgte PFASer er blandt andet relaterede til endokrine funktioner. Stofferne ophobes i mennesker og kan have en halveringstid på op til 6 år^{226;227}

6.5.2.1 Mænd

Selvom de præcise virkningsmekanismer ikke er kortlagt, viser *in vitro* studier og dyrestudier at eksponering i voksenlivet til nogle PFASer kan påvirke testiklernes signalering, ødelægge blod-testis barrieren og medføre dårlig sædkvalitet og lave testosteronniveauer²²⁸⁻²³¹. Et dansk studie af 105 mænd fra den generelle befolkning viste en negativ association mellem mændenes niveauer af PFAS i blodet og deres sædkvalitet²³². En senere gentagelse af studiet, nu med 247 danske mænd, viste dog ikke en tilsvarende sammenhæng, men fandt en negativ association til mændenes testosteronniveauer²³³. I sidstnævnte studie var der dog ingen højteksponerede mænd, hvilket var tilfældet i førstnævnte studie. Andre studier har også fundet signifikante associationer mellem PFAS niveauer og påvirkede sædparametre^{234;235}. Et dansk studie har fundet en signifikant

association mellem udsættelse for det perfluorerede stof PFOA i fostertilværelsen og sædkvalitet i voksenlivet²³⁶, mens et andet dansk studie ikke fandt nogen sammenhæng mellem kryptorkisme hos nyfødte drengebørn og niveauer af PFOS eller PFOA i navlestrengsblod²³⁷.

6.5.2.2 Kvinder

Dyrestudier finder, at eksponering til PFASer under udviklingen kan påvirke den kvindelige fertilitet via effekter på ovarierne, eventuelt ved at påvirke østrogenniveauerne²²⁷. Studier af PFASers mulige effekt på kvinders fertilitet er få og modstridende^{238;239}. Et dansk studie af 222 kvinder, der planlagde graviditet, finder kun en meget lille eller slet ingen sammenhæng mellem øget ventetid til graviditet og eksponering til perfluorerede stoffer²⁴⁰, hvorimod et andet fandt en øget risiko for at vente mere end et år blandt kvinder højt eksponerede for PFOS og PFOA²³⁹. Det har været diskuteret, hvorvidt disse modstridende resultater kan skyldes forskelle i antallet af kvinder med tidligere graviditeter, idet disse både har god frugtbarhed (vist ved tidligere graviditet) og lavere PFAS niveauer (idet PFASer overføres til barnet under første graviditet og gennem modermælken)²³⁸. Enkelte studier har fundet, at høje niveauer af PFASer associerer til tidligere overgangsalder^{241;242}. Det er imidlertid muligt at sammenhængen er omvendt, således at kvinder, der er forbi overgangsalderen og således ikke menstruerer mere, har højere niveauer af PFASer, netop fordi de ikke længere udskiller stofferne via menstruationsblodet²⁴². Et enkelt studie har undersøgt, hvorvidt udsættelse for PFASer i fostertilværelsen påvirker danske pigers reproduktive udvikling. Her fandt forskerne, at høje niveauer af PFOA hos den gravide kvinde associerede til højere alder ved menstruationsstart hos deres døtre²⁴³.

6.5.2.3 Samlet vurdering

Den omfattende brug af PFASer er bekymrende, grundet deres svært nedbrydelige natur og deres udbredte anvendelse. Effekterne af PFASer på menneskers helbred, herunder fertilitet, er langt fra klarlagt. Der er således behov for mere forskning på området.

7. Perspektiver og afsluttende bemærkninger

Udforskningen af hormonforstyrrende stoffers rolle for den humane fertilitet er relativt ny, og omend antallet af publikationer om emnet vokser, er vores viden stadig begrænset. Der er dog ingen tvivl om, at kemikalier kan hæmme den humane fertilitet og endog forårsage total mangel på sædceller. Det viste undersøgelserne af arbejdere, som blev eksponeret for pesticidet DBCP med al tydelighed. Der er heller ingen tvivl om, at myndigheder verden over har været opmærksomme på de talrige dyreforsøg, som har afsløret hormonforstyrrende effekter af pesticider og andre industrikemikalier, der produceres og bruges i store mængder, og som vi alle eksponeres for gennem moderne livsførelse. Herved har man i nogle tilfælde kunnet gribe ind og reducere brugen af disse eller helt fjernet de kemiske produkter fra markedet. I andre tilfælde har rapporter om hormonforstyrrende virkninger af stoffer bevirket, at producenter på frivillig basis har ændret strategi og skiftet til anvendelse af andre kemikalier i deres produkter. Derfor kan man nu registrere talrige tilfælde, hvor koncentrationer i blod og urin af hormonforstyrrende stoffer falder. På den anden side kommer der hele tiden nye kemikalier til. I visse tilfælde er erstatningsstofferne også hormonforstyrrende, i andre tilfælde drejer det sig om 'nye' stoffer, som trods mange års anvendelse, viser sig at have hormonforstyrrende virkninger. Der er flere grunde til bekymring over de mulige virkninger af hormonforstyrrende stoffer på vores fertilitet. For det første er ufrugtbarhed, som tidligere nævnt, meget udbredt og mange mænd har så dårlig sædkvalitet, at fertilitetsbehandling kan blive nødvendig, hvis de ønsker sig børn. For det andet er forekomsten af medfødte misdannelser hos drenge på reproduktionsorganerne meget udbredt, idet 3-5 % har behandlingskrævende misdannelser. For det tredje har der været en meget kraftig stigning i testikelkræft, en sygdom der er forbundet med nedsat fertilitet.

I ovenstående gennemgang af litteraturen om kemikalier og fertilitet er hovedvægten på det mandlige reproduktionssystem. Det skyldes ikke 'kønsdiskriminering', men det faktum, at der er langt flere studier af mulige effekter af kemiske stoffer på det mandlige reproduktionssystem, end tilfældet er for det kvindelige reproduktionssystem. Grunden hertil kan blandt andet være biologisk: de østrogene og anti-androgene effekter, som mange af stofferne har, kan meget vel skabe størst effekt i udviklingen af det mandlige køn. Eksempelvis ved man at de selvsamme genetiske mutationer kan have langt alvorligere effekter på testiklerne, end de har på ovarierne. En helt anden grund til mangelfuld viden med hensyn til hormonforstyrrende stoffers effekter hos kvinder kunne være den simple, at det gynækologiske speciale traditionelt har haft mere fokus på fertilitetsbehandling end på forskning i sammenhængen mellem hormonforstyrrende stoffer og fertilitet.

Set i et historisk lys må man sige, at udforskningen af kemikaliers rolle for fertilitet er i sin vorden. Som det fremgår af gennemgangen af kemikalier med hormonforstyrrende virkninger, er der store huller i vores viden om dem. Men det allerstørste hul er måske, at der er tusindvis af stoffer, som endnu ikke er undersøgt. Hertil kommer, at vi alle er eksponeret for et utal af kemikalier med hormonforstyrrende virkninger, og formentlig også til mange stoffer, som endnu ikke er undersøgt for sådanne effekter. Vi udsættes med andre ord for en blanding af stoffer. Disse 'blandingseksponeringer' er ikke blot et problem i udforskningen af stofferne, de skaber også problemer for myndighederne, som skal regulere brugen af kemikalier.

8. Referencer

- (1) Lemmen F, Erb K. Dansk Fertilitetsselskab, årsrapport 2013. 13-3-2014.
- (2) Teilmann G, Pedersen CB, Skakkebaek NE, Jensen TK. Increased risk of precocious puberty in internationally adopted children in Denmark. *Pediatrics* 2006;118:e391-e399.
- (3) Buck Louis GM, Sundaram R, Schisterman EF et al. Heavy metals and couple fecundity, the LIFE Study. *Chemosphere* 2012;87:1201-1207.
- (4) Issa Y, Sallmen M, Nijem K, Bjertness E, Kristensen P. Fecundability among newly married couples in agricultural villages in Palestine: a prospective study. *Hum Reprod* 2010;25:2132-2138.
- (5) Zinaman MJ, Clegg ED, Brown CC, O'Connor J, Selevan SG. Estimates of human fertility and pregnancy loss. *Fertil Steril* 1996;65:503-509.
- (6) Sermondade N, Faure C, Fezeu L et al. BMI in relation to sperm count: an updated systematic review and collaborative meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2013;19:221-231.
- (7) Skakkebaek NE, Giwercman A, de Kretser D. Pathogenesis and management of male infertility. *Lancet* 1994;343:1473-1479.
- (8) Jorgensen N, Joensen UN, Jensen TK et al. Human semen quality in the new millennium: a prospective cross-sectional population-based study of 4867 men. *BMJ Open* 2012;2:e000990.
- (9) Bonde JP, Ernst E, Jensen TK et al. Relation between semen quality and fertility: a population-based study of 430 first-pregnancy planners. *Lancet* 1998;352:1172-1177.
- (10) Slama R, Eustache F, Ducot B et al. Time to pregnancy and semen parameters: a cross-sectional study among fertile couples from four European cities. *Hum Reprod* 2002;17:503-515.
- (11) Jorgensen N, Vierula M, Jacobsen R et al. Recent adverse trends in semen quality and testis cancer incidence among Finnish men. *Int J Androl* 2011;34:e37-e48.
- (12) Jorgensen N, Asklund C, Carlsen E, Skakkebaek NE. Coordinated European investigations of semen quality: results from studies of Scandinavian young men is a matter of concern. *Int J Androl* 2006;29:54-61.
- (13) Axelsson J, Rylander L, Rignell-Hydbom A, Giwercman A. No secular trend over the last decade in sperm counts among Swedish men from the general population. *Hum Reprod* 2011;26:1012-1016.
- (14) Fernandez MF, Duran I, Olea N et al. Semen quality and reproductive hormone levels in men from Southern Spain. *Int J Androl* 2012;35:1-10.
- (15) Paasch U, Salzbrunn A, Glander HJ et al. Semen quality in sub-fertile range for a significant proportion of young men from the general German population: a co-ordinated, controlled study of 791 men from Hamburg and Leipzig. *Int J Androl* 2008;31:93-102.
- (16) Feng Y, Hong X, Wilker E et al. Effects of age at menarche, reproductive years, and menopause on metabolic risk factors for cardiovascular diseases. *Atherosclerosis* 2008;196:590-597.
- (17) Frontini MG, Srinivasan SR, Berenson GS. Longitudinal changes in risk variables underlying metabolic Syndrome X from childhood to young adulthood in female subjects with a history of early menarche: the Bogalusa Heart Study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003;27:1398-1404.
- (18) Hsieh CC, Trichopoulos D, Katsouyanni K, Yuasa S. Age at menarche, age at menopause, height and obesity as risk factors for breast cancer: associations and interactions in an international case-control study. *Int J Cancer* 1990;46:796-800.
- (19) Finkelstein JS, Neer RM, Biller BM, Crawford JD, Klibanski A. Osteopenia in men with a history of delayed puberty. *N Engl J Med* 1992;326:600-604.
- (20) Gulbrandsen K, Hakonsen LB, Ernst A et al. Age of menarche and time to pregnancy. *Hum Reprod* 2014;29:2058-2064.
- (21) Jensen TK, Scheike T, Keiding N, Schaumburg I, Grandjean P. Fecundability in relation to body mass and menstrual cycle patterns. *Epidemiology* 1999;10:422-428.
- (22) Sartorius GA, Nieschlag E. Paternal age and reproduction. *Hum Reprod Update* 2010;16:65-79.
- (23) Schmidt L, Pinborg A. Fertilitet og Sundhed. 2012.
- (24) Virtanen HE, Sado V, Toppari J. Prenatal exposure to smoking and male reproductive health. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2012;19:228-232.
- (25) Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Smoking and infertility. *Fertil Steril* 2008;90:S254-S259.

- (26) Mamsen LS, Lutterodt MC, Andersen EW et al. Cigarette smoking during early pregnancy reduces the number of embryonic germ and somatic cells. *Hum Reprod* 2010;25:2755-2761.
- (27) Ravnborg TL, Jensen TK, Andersson AM, Toppari J, Skakkebaek NE, Jorgensen N. Prenatal and adult exposures to smoking are associated with adverse effects on reproductive hormones, semen quality, final height and body mass index. *Hum Reprod* 2011;26:1000-1011.
- (28) Waylen AL, Metwally M, Jones GL, Wilkinson AJ, Ledger WL. Effects of cigarette smoking upon clinical outcomes of assisted reproduction: a meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2009;15:31-44.
- (29) Jensen TK, Henriksen TB, Hjollund NH et al. Adult and prenatal exposures to tobacco smoke as risk indicators of fertility among 430 Danish couples. *Am J Epidemiol* 1998;148:992-997.
- (30) Lutterodt MC, Sorensen KP, Larsen KB, Skouby SO, Andersen CY, Byskov AG. The number of oogonia and somatic cells in the human female embryo and fetus in relation to whether or not exposed to maternal cigarette smoking. *Hum Reprod* 2009;24:2558-2566.
- (31) Fowler PA, Childs AJ, Courant F et al. In utero exposure to cigarette smoke dysregulates human fetal ovarian developmental signalling. *Hum Reprod* 2014;29:1471-1489.
- (32) Jensen TK, Swan S, Jorgensen N et al. Alcohol and male reproductive health: a cross-sectional study of 8344 healthy men from Europe and the USA. *Hum Reprod* 2014;29:1801-1809.
- (33) Jensen TK, Gottschau M, Madsen JO et al. Habitual alcohol consumption associated with reduced semen quality and changes in reproductive hormones; a cross-sectional study among 1221 young Danish men. *BMJ Open* 2014;4:e005462.
- (34) Pajarinen JT, Karhunen PJ. Spermatogenic arrest and 'Sertoli cell-only' syndrome--common alcohol-induced disorders of the human testis. *Int J Androl* 1994;17:292-299.
- (35) Juhl M, Nyboe Andersen AM, Gronbaek M, Olsen J. Moderate alcohol consumption and waiting time to pregnancy. *Hum Reprod* 2001;16:2705-2709.
- (36) Jensen TK, Hjollund NH, Henriksen TB et al. Does moderate alcohol consumption affect fertility? Follow up study among couples planning first pregnancy. *BMJ* 1998;317:505-510.
- (37) de Souza GL, Hallak J. Anabolic steroids and male infertility: a comprehensive review. *BJU Int* 2011;108:1860-1865.
- (38) Jensen TK, Swan SH, Skakkebaek NE, Rasmussen S, Jorgensen N. Caffeine intake and semen quality in a population of 2,554 young Danish men. *Am J Epidemiol* 2010;171:883-891.
- (39) Ramlau-Hansen CH, Thulstrup AM, Bonde JP, Olsen J, Bech BH. Semen quality according to prenatal coffee and present caffeine exposure: two decades of follow-up of a pregnancy cohort. *Hum Reprod* 2008;23:2799-2805.
- (40) Greenwood DC, Thatcher NJ, Ye J et al. Caffeine intake during pregnancy and adverse birth outcomes: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Eur J Epidemiol* 2014;29:725-734.
- (41) Jensen TK, Andersson AM, Jorgensen N et al. Body mass index in relation to semen quality and reproductive hormones among 1,558 Danish men. *Fertil Steril* 2004;82:863-870.
- (42) Ramlau-Hansen CH, Thulstrup AM, Nohr EA, Bonde JP, Sorensen TI, Olsen J. Subfecundity in overweight and obese couples. *Hum Reprod* 2007;22:1634-1637.
- (43) Gosman GG, Katcher HI, Legro RS. Obesity and the role of gut and adipose hormones in female reproduction. *Hum Reprod Update* 2006;12:585-601.
- (44) Newman MM, Halmi KA. The endocrinology of anorexia nervosa and bulimia nervosa. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1988;17:195-212.
- (45) Wade GN, Schneider JE, Li HY. Control of fertility by metabolic cues. *Am J Physiol* 1996;270:E1-19.
- (46) World Health Organization. WHO laboratory manual for the Examination and processing of human semen. 2010.
- (47) Tuttelmann F, Werny F, Cooper TG, Kliesch S, Simoni M, Nieschlag E. Clinical experience with azoospermia: aetiology and chances for spermatozoa detection upon biopsy. *Int J Androl* 2011;34:291-298.
- (48) Grigorova M, Punab M, Punab AM et al. Reproductive physiology in young men is cumulatively affected by FSH-action modulating genetic variants: FSHR -29G/A and c.2039 A/G, FSHB -211G/T. *PLoS One* 2014;9:e94244.
- (49) Grigorova M, Punab M, Zilaitiene B et al. Genetically determined dosage of follicle-stimulating hormone (FSH) affects male reproductive parameters. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:E1534-E1541.
- (50) Tuttelmann F, Laan M, Grigorova M, Punab M, Sober S, Gromoll J. Combined effects of the variants FSHB -211G>T and FSHR 2039A>G on male reproductive parameters. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:3639-3647.

- (51) Pinczowski D, McLaughlin JK, Lackgren G, Adami HO, Persson I. Occurrence of testicular cancer in patients operated on for cryptorchidism and inguinal hernia. *J Urol* 1991;146:1291-1294.
- (52) Lip SZ, Murchison LE, Cullis PS, Govan L, Carachi R. A meta-analysis of the risk of boys with isolated cryptorchidism developing testicular cancer in later life. *Arch Dis Child* 2013;98:20-26.
- (53) Huff DS, Hadziselimovic F, Snyder HM, III, Blythe B, Duckett JW. Histologic maldevelopment of unilaterally cryptorchid testes and their descended partners. *Eur J Pediatr* 1993;152 Suppl 2:S11-S14.
- (54) Trabert B, Zugna D, Richiardi L, McGlynn KA, Akre O. Congenital malformations and testicular germ cell tumors. *Int J Cancer* 2013;133:1900-1904.
- (55) Asklund C, Jensen TK, Main KM, Sobotka T, Skakkebaek NE, Jorgensen N. Semen quality, reproductive hormones and fertility of men operated for hypospadias. *Int J Androl* 2010;33:80-87.
- (56) Schnack TH, Poulsen G, Myrup C, Wohlfahrt J, Melbye M. Familial coaggregation of cryptorchidism, hypospadias, and testicular germ cell cancer: a nationwide cohort study. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:187-192.
- (57) Moller H, Skakkebaek NE. Risk of testicular cancer in subfertile men: case-control study. *BMJ* 1999;318:559-562.
- (58) Skakkebaek NE, Rajpert-De ME, Main KM. Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. *Hum Reprod* 2001;16:972-978.
- (59) Skakkebaek NE. Testicular dysgenesis syndrome: new epidemiological evidence. *Int J Androl* 2004;27:189-191.
- (60) Tommiska J, Kansakoski J, Christiansen P et al. Genetics of congenital hypogonadotropic hypogonadism in Denmark. *Eur J Med Genet* 2014;57:345-348.
- (61) Will MA, Swain J, Fode M, Sonksen J, Christman GM, Ohl D. The great debate: varicocele treatment and impact on fertility. *Fertil Steril* 2011;95:841-852.
- (62) Howell SJ, Shalet SM. Spermatogenesis after cancer treatment: damage and recovery. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2005;12-17.
- (63) Meistrich ML. Effects of chemotherapy and radiotherapy on spermatogenesis in humans. *Fertil Steril* 2013;100:1180-1186.
- (64) Stochholm K, Juul S, Juul K, Naeraa RW, Gravholt CH. Prevalence, incidence, diagnostic delay, and mortality in Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3897-3902.
- (65) Sullivan SD, Welt C, Sherman S. FMR1 and the continuum of primary ovarian insufficiency. *Semin Reprod Med* 2011;29:299-307.
- (66) Schmidt KT, Larsen EC, Andersen CY, Andersen AN. Risk of ovarian failure and fertility preserving methods in girls and adolescents with a malignant disease. *BJOG* 2010;117:163-174.
- (67) Lewis JJ, Ronsmans C, Ezeh A, Gregson S. The population impact of HIV on fertility in sub-Saharan Africa. *AIDS* 2004;18 Suppl 2:S35-S43.
- (68) West S, Lashen H, Bloigu A et al. Irregular menstruation and hyperandrogenaemia in adolescence are associated with polycystic ovary syndrome and infertility in later life: Northern Finland Birth Cohort 1986 study. *Hum Reprod* 2014;29:2339-2351.
- (69) Goldsmith JR. Dibromochloropropane: epidemiological findings and current questions. *Ann N Y Acad Sci* 1997;837:300-6.:300-306.
- (70) Eskenazi B, Warner M, Marks AR et al. Serum dioxin concentrations and time to pregnancy. *Epidemiology* 2010;21:224-231.
- (71) Mocarelli P, Gerthoux PM, Ferrari E et al. Paternal concentrations of dioxin and sex ratio of offspring. *Lancet* 2000;355:1858-1863.
- (72) Mocarelli P, Gerthoux PM, Needham LL et al. Perinatal exposure to low doses of dioxin can permanently impair human semen quality. *Environ Health Perspect* 2011;119:713-718.
- (73) Mocarelli P, Gerthoux PM, Patterson DG, Jr. et al. Dioxin exposure, from infancy through puberty, produces endocrine disruption and affects human semen quality. *Environ Health Perspect* 2008;116:70-77.
- (74) Dechanet C, Anahory T, Mathieu Daude JC et al. Effects of cigarette smoking on reproduction. *Hum Reprod Update* 2011;17:76-95.
- (75) Frederiksen H, Kranich SK, Jorgensen N, Taboureau O, Petersen JH, Andersson AM. Temporal variability in urinary phthalate metabolite excretion based on spot, morning, and 24-h urine samples: considerations for epidemiological studies. *Environ Sci Technol* 2013;47:958-967.
- (76) Wirth JJ, Mijal RS. Adverse effects of low level heavy metal exposure on male reproductive function. *Syst Biol Reprod Med* 2010;56:147-167.
- (77) Abadin H, Ashizawa A, Stevens YW et al. Toxicological Profile for Lead. Atlanta (GA): Agency for Toxic Substances and Disease Registry (US) 2007.
- (78) Snijder CA, te VE, Roeleveld N, Burdorf A. Occupational exposure to chemical substances and time to pregnancy: a systematic review. *Hum Reprod Update* 2012;18:284-300.

- (79) Faroon O, Ashizawa A, Wright S et al. Toxicological Profile for Cadmium. Atlanta (GA): Agency for Toxic Substances and Disease Registry (US) 2012.
- (80) Grandjean P, Landrigan PJ. Neurobehavioural effects of developmental toxicity. *Lancet Neurol* 2014;13:330-338.
- (81) Park JD, Zheng W. Human exposure and health effects of inorganic and elemental mercury. *J Prev Med Public Health* 2012;45:344-352.
- (82) Toxicological Profile for Mercury. 1999. Atlanta (GA): Agency for Toxic Substances and Disease Registry (US) .
- (83) Kumar S. Occupational exposure associated with reproductive dysfunction. *J Occup Health* 2004;46:1-19.
- (84) Hart R, Doherty DA, Frederiksen H et al. The influence of antenatal exposure to phthalates on subsequent female reproductive development in adolescence: a pilot study. *Reproduction* 2014;147:379-390.
- (85) Peretz J, Vrooman L, Ricke WA et al. Bisphenol a and reproductive health: update of experimental and human evidence, 2007-2013. *Environ Health Perspect* 2014;122:775-786.
- (86) Krause M, Klit A, Blomberg JM et al. Sunscreens: are they beneficial for health? An overview of endocrine disrupting properties of UV-filters. *Int J Androl* 2012;35:424-436.
- (87) Diamanti-Kandarakis E, Bourguignon JP, Giudice LC et al. Endocrine-disrupting chemicals: an Endocrine Society scientific statement. *Endocr Rev* 2009;30:293-342.
- (88) Zoeller RT, Brown TR, Doan LL et al. Endocrine-disrupting chemicals and public health protection: a statement of principles from The Endocrine Society. *Endocrinology* 2012;153:4097-4110.
- (89) Skakkebaek NE, Toppari J, Soder O, Gordon CM, Divall S, Draznin M. The exposure of fetuses and children to endocrine disrupting chemicals: a European Society for Paediatric Endocrinology (ESPE) and Pediatric Endocrine Society (PES) call to action statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:3056-3058.
- (90) WHO and UNEP. State of the science of endocrine disrupting chemicals - 2012. 2013.
- (91) Fisher JS, Macpherson S, Marchetti N, Sharpe RM. Human 'testicular dysgenesis syndrome': a possible model using in-utero exposure of the rat to dibutyl phthalate. *Hum Reprod* 2003;18:1383-1394.
- (92) Crain DA, Janssen SJ, Edwards TM et al. Female reproductive disorders: the roles of endocrine-disrupting compounds and developmental timing. *Fertil Steril* 2008;90:911-940.
- (93) Vinggaard AM, Hass U, Dalgaard M et al. Prochloraz: an imidazole fungicide with multiple mechanisms of action. *Int J Androl* 2006;29:186-192.
- (94) Setchell BP, Waites GM. Changes in the permeability of the testicular capillaries and of the 'blood-testis barrier' after injection of cadmium chloride in the rat. *J Endocrinol* 1970;47:81-86.
- (95) Hou L, Zhang X, Wang D, Baccarelli A. Environmental chemical exposures and human epigenetics. *Int J Epidemiol* 2012;41:79-105.
- (96) Christiansen S, Scholze M, Axelstad M, Boberg J, Kortenkamp A, Hass U. Combined exposure to anti-androgens causes markedly increased frequencies of hypospadias in the rat. *Int J Androl* 2008;31:241-248.
- (97) Christiansen S, Kortenkamp A, Axelstad M et al. Mixtures of endocrine disrupting contaminants modelled on human high end exposures: an exploratory study in rats. *Int J Androl* 2012;35:303-316.
- (98) Jacobsen PR, Axelstad M, Boberg J et al. Persistent developmental toxicity in rat offspring after low dose exposure to a mixture of endocrine disrupting pesticides. *Reprod Toxicol* 2012;34:237-250.
- (99) Enangue Njembele AN, Bailey JL, Tremblay JJ. In vitro exposure of Leydig cells to an environmentally relevant mixture of organochlorines represses early steps of steroidogenesis. *Biol Reprod* 2014;90:118.
- (100) Kortenkamp A. Low dose mixture effects of endocrine disrupters: implications for risk assessment and epidemiology. *Int J Androl* 2008;31:233-240.
- (101) Joensen UN, Jorgensen N, Meldgaard M et al. Associations of filaggrin gene loss-of-function variants with urinary phthalate metabolites and testicular function in young Danish Men. *Environ Health Perspect* 2014;122:345-350.
- (102) Andersen HR, Wohlfahrt-Veje C, Dalgard C et al. Paraoxonase 1 polymorphism and prenatal pesticide exposure associated with adverse cardiovascular risk profiles at school age. *PLoS One* 2012;7:e36830.
- (103) Cummings AM, Kavlock RJ. Gene-environment interactions: a review of effects on reproduction and development. *Crit Rev Toxicol* 2004;34:461-485.
- (104) Sharma E, Mustafa M, Pathak R et al. A case control study of gene environmental interaction in fetal growth restriction with special reference to organochlorine pesticides. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2012;161:163-169.

- (105) Frederiksen H, Jensen TK, Jorgensen N et al. Human urinary excretion of non-persistent environmental chemicals: an overview of Danish data collected between 2006 and 2012. *Reproduction* 2014;147:555-565.
- (106) Dean A, Sharpe RM. Clinical review: Anogenital distance or digit length ratio as measures of fetal androgen exposure: relationship to male reproductive development and its disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:2230-2238.
- (107) Mendiola J, Stahlhut RW, Jorgensen N, Liu F, Swan SH. Shorter anogenital distance predicts poorer semen quality in young men in Rochester, New York. *Environ Health Perspect* 2011;119:958-963.
- (108) Eisenberg ML, Hsieh MH, Walters RC, Krasnow R, Lipshultz LI. The relationship between anogenital distance, fatherhood, and fertility in adult men. *PLoS One* 2011;6:e18973.
- (109) Swan SH, Main K, Liu C et al. Decrease in Anogenital Distance Among Male Infants with Prenatal Phthalate Exposure. *Environ Health Perspect* 2005;113:1056-1061
- (110) Suzuki Y, Yoshinaga J, Mizumoto Y, Serizawa S, Shiraishi H. Foetal exposure to phthalate esters and anogenital distance in male newborns. *Int J Androl* 2012;35:236-244.
- (111) Bustamante-Montes LP, Hernandez-Valero MA, Flores-Pimentel D et al. Prenatal exposure to phthalates is associated with decreased anogenital distance and penile size in male newborns. *J Dev Orig Health Dis* 2013;4:300-306.
- (112) Huang PC, Kuo PL, Chou YY, Lin SJ, Lee CC. Association between prenatal exposure to phthalates and the health of newborns. *Environ Int* 2009;35:14-20.
- (113) Bornehag CG, Carlstedt F, Jonsson BA et al. Prenatal Phthalate Exposures and Anogenital Distance in Swedish Boys. *Environ Health Perspect* 2014 [Epub ahead of print]
- (114) Main KM, Mortensen GK, Kaleva MM et al. Human breast milk contamination with phthalates and alterations of endogenous reproductive hormones in infants three months of age. *Environ Health Perspect* 2006;114:270-276.
- (115) Duty SM, Silva MJ, Barr DB et al. Phthalate exposure and human semen parameters. *Epidemiology* 2003;14:269-277.
- (116) Hauser R, Meeker JD, Duty S, Silva MJ, Calafat AM. Altered semen quality in relation to urinary concentrations of phthalate monoester and oxidative metabolites. *Epidemiology* 2006;17:682-691.
- (117) Pant N, Shukla M, Kumar PD et al. Correlation of phthalate exposures with semen quality. *Toxicol Appl Pharmacol* 2008;231:112-116.
- (118) Pant N, Pant A, Shukla M, Mathur N, Gupta Y, Saxena D. Environmental and experimental exposure of phthalate esters: the toxicological consequence on human sperm. *Hum Exp Toxicol* 2011;30:507-514.
- (119) Mendiola J, Meeker JD, Jorgensen N et al. Urinary concentrations of di(2-ethylhexyl) phthalate metabolites and serum reproductive hormones: pooled analysis of fertile and infertile men. *J Androl* 2012;33:488-498.
- (120) Mendiola J, Jorgensen N, Andersson AM et al. Associations between urinary metabolites of di(2-ethylhexyl) phthalate and reproductive hormones in fertile men. *Int J Androl* 2011;34:369-378.
- (121) Meeker JD, Calafat AM, Hauser R. Urinary metabolites of di(2-ethylhexyl) phthalate are associated with decreased steroid hormone levels in adult men. *J Androl* 2009;30:287-297.
- (122) Pan G, Hanaoka T, Yoshimura M et al. Decreased serum free testosterone in workers exposed to high levels of di-n-butyl phthalate (DBP) and di-2-ethylhexyl phthalate (DEHP): a cross-sectional study in China. *Environ Health Perspect* 2006;114:1643-1648.
- (123) Specht IO, Toft G, Hougaard KS et al. Associations between serum phthalates and biomarkers of reproductive function in 589 adult men. *Environ Int* 2014;66:146-156.
- (124) Buck Louis GM, Sundaram R, Sweeney AM, Schisterman EF, Maisog J, Kannan K. Urinary bisphenol A, phthalates, and couple fecundity: the Longitudinal Investigation of Fertility and the Environment (LIFE) Study. *Fertil Steril* 2014;101:1359-1366.
- (125) Ambruosi B, Uranio MF, Sardanelli AM et al. In vitro acute exposure to DEHP affects oocyte meiotic maturation, energy and oxidative stress parameters in a large animal model. *PLoS One* 2011;6:e27452.
- (126) Schmidt JS, Schaedlich K, Fiandanese N, Pocar P, Fischer B. Effects of di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) on female fertility and adipogenesis in C3H/N mice. *Environ Health Perspect* 2012;120:1123-1129.
- (127) Davis BJ, Maronpot RR, Heindel JJ. Di-(2-ethylhexyl) phthalate suppresses estradiol and ovulation in cycling rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1994;128:216-223.
- (128) Buck Louis GM, Peterson CM, Chen Z et al. Bisphenol A and phthalates and endometriosis: the Endometriosis: Natural History, Diagnosis and Outcomes Study. *Fertil Steril* 2013;100:162-169.
- (129) Upson K, Sathyanarayana S, De Roos AJ et al. Phthalates and risk of endometriosis. *Environ Res* 2013;126:91-97.
- (130) Cobellis L, Latini G, De FC et al. High plasma concentrations of di-(2-ethylhexyl)-phthalate in women with endometriosis. *Hum Reprod* 2003;18:1512-1515.

- (131) Weuve J, Hauser R, Calafat AM, Missmer SA, Wise LA. Association of exposure to phthalates with endometriosis and uterine leiomyomata: findings from NHANES, 1999-2004. *Environ Health Perspect* 2010;118:825-832.
- (132) Caserta D, Bordi G, Ciardo F et al. The influence of endocrine disruptors in a selected population of infertile women. *Gynecol Endocrinol* 2013;29:444-447.
- (133) Toft G, Jonsson BA, Lindh CH et al. Association between pregnancy loss and urinary phthalate levels around the time of conception. *Environ Health Perspect* 2012;120:458-463.
- (134) vom Saal FS, Akingbemi BT, Belcher SM et al. Chapel Hill bisphenol A expert panel consensus statement: integration of mechanisms, effects in animals and potential to impact human health at current levels of exposure. *Reprod Toxicol* 2007;24:131-138.
- (135) Frederiksen H, Jensen TK, Jorgensen N et al. Human urinary excretion of non-persistent environmental chemicals: an overview of Danish data collected between 2006 and 2012. *Reproduction* 2014;147:555-565.
- (136) Frederiksen H, Aksglaede L, Sorensen K et al. Bisphenol A and other phenols in urine from Danish children and adolescents analyzed by isotope diluted TurboFlow-LC-MS/MS. *Int J Hyg Environ Health* 2013;216:710-720.
- (137) European Food Safety Authority. EFSA Press Release, 17 January 2014. 2014. www.efsa.europa.eu/en/press/news/140117.htm.
- (138) Okada A, Kai O. Effects of estradiol-17beta and bisphenol A administered chronically to mice throughout pregnancy and lactation on the male pups' reproductive system. *Asian J Androl* 2008;10:271-276.
- (139) Salian S, Doshi T, Vanage G. Perinatal exposure of rats to Bisphenol A affects the fertility of male offspring. *Life Sci* 2009;85:742-752.
- (140) Qiu LL, Wang X, Zhang XH et al. Decreased androgen receptor expression may contribute to spermatogenesis failure in rats exposed to low concentration of bisphenol A. *Toxicol Lett* 2013;219:116-124.
- (141) De Flora S, Micale RT, La MS et al. Upregulation of clusterin in prostate and DNA damage in spermatozoa from bisphenol A-treated rats and formation of DNA adducts in cultured human prostatic cells. *Toxicol Sci* 2011;122:45-51.
- (142) Li YJ, Song TB, Cai YY et al. Bisphenol A exposure induces apoptosis and upregulation of Fas/FasL and caspase-3 expression in the testes of mice. *Toxicol Sci* 2009;108:427-436.
- (143) Jin P, Wang X, Chang F et al. Low dose bisphenol A impairs spermatogenesis by suppressing reproductive hormone production and promoting germ cell apoptosis in adult rats. *J Biomed Res* 2013;27:135-144.
- (144) Tiwari D, Vanage G. Mutagenic effect of Bisphenol A on adult rat male germ cells and their fertility. *Reprod Toxicol* 2013;40:60-8.
- (145) Howdeshell KL, Furr J, Lambright CR, Wilson VS, Ryan BC, Gray LE, Jr. Gestational and lactational exposure to ethinyl estradiol, but not bisphenol A, decreases androgen-dependent reproductive organ weights and epididymal sperm abundance in the male long evans hooded rat. *Toxicol Sci* 2008;102:371-382.
- (146) Kobayashi K, Ohtani K, Kubota H, Miyagawa M. Dietary exposure to low doses of bisphenol A: effects on reproduction and development in two generations of C57BL/6J mice. *Congenit Anom (Kyoto)* 2010;50:159-170.
- (147) LaRocca J, Boyajian A, Brown C, Smith SD, Hixon M. Effects of in utero exposure to Bisphenol A or diethylstilbestrol on the adult male reproductive system. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol* 2011;92:526-533.
- (148) Li DK, Zhou Z, Miao M et al. Urine bisphenol-A (BPA) level in relation to semen quality. *Fertil Steril* 2011;95:625-630.
- (149) Meeker JD, Ehrlich S, Toth TL et al. Semen quality and sperm DNA damage in relation to urinary bisphenol A among men from an infertility clinic. *Reprod Toxicol* 2010;30:532-539.
- (150) Mendiola J, Jorgensen N, Andersson AM et al. Are environmental levels of bisphenol a associated with reproductive function in fertile men? *Environ Health Perspect* 2010;118:1286-1291.
- (151) Lassen TH, Frederiksen H, Jensen TK et al. Urinary bisphenol A levels in young men: association with reproductive hormones and semen quality. *Environ Health Perspect* 2014;122:478-484.
- (152) Picot M, Naule L, Marie-Luce C et al. Vulnerability of the neural circuitry underlying sexual behavior to chronic adult exposure to oral bisphenol a in male mice. *Endocrinology* 2014;155:502-512.
- (153) Fujimoto T, Kubo K, Aou S. Prenatal exposure to bisphenol A impairs sexual differentiation of exploratory behavior and increases depression-like behavior in rats. *Brain Res* 2006;1068:49-55.
- (154) Kubo K, Arai O, Omura M, Watanabe R, Ogata R, Aou S. Low dose effects of bisphenol A on sexual differentiation of the brain and behavior in rats. *Neurosci Res* 2003;45:345-356.

- (155) McCaffrey KA, Jones B, Mabrey N, Weiss B, Swan SH, Patisaul HB. Sex specific impact of perinatal bisphenol A (BPA) exposure over a range of orally administered doses on rat hypothalamic sexual differentiation. *Neurotoxicology* 2013;36:55-62.
- (156) Negishi T, Nakagami A, Kawasaki K et al. Altered social interactions in male juvenile cynomolgus monkeys prenatally exposed to bisphenol A. *Neurotoxicol Teratol* 2014;44:46-52.
- (157) Li DK, Zhou Z, Miao M et al. Relationship between urine bisphenol-A level and declining male sexual function. *J Androl* 2010;31:500-506.
- (158) Hunt PA, Lawson C, Gieske M et al. Bisphenol A alters early oogenesis and follicle formation in the fetal ovary of the rhesus monkey. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012;109:17525-17530.
- (159) Newbold RR, Jefferson WN, Padilla-Banks E. Prenatal exposure to bisphenol a at environmentally relevant doses adversely affects the murine female reproductive tract later in life. *Environ Health Perspect* 2009;117:879-885.
- (160) Bloom MS, Kim D, vom Saal FS et al. Bisphenol A exposure reduces the estradiol response to gonadotropin stimulation during in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2011;96:672-677.
- (161) Ehrlich S, Williams PL, Missmer SA et al. Urinary bisphenol A concentrations and implantation failure among women undergoing in vitro fertilization. *Environ Health Perspect* 2012;120:978-983.
- (162) Mok-Lin E, Ehrlich S, Williams PL et al. Urinary bisphenol A concentrations and ovarian response among women undergoing IVF. *Int J Androl* 2010;33:385-393.
- (163) Boberg J, Taxvig C, Christiansen S, Hass U. Possible endocrine disrupting effects of parabens and their metabolites. *Reprod Toxicol* 2010;30:301-312.
- (164) Kang KS, Che JH, Ryu DY, Kim TW, Li GX, Lee YS. Decreased sperm number and motile activity on the F1 offspring maternally exposed to butyl p-hydroxybenzoic acid (butyl paraben). *J Vet Med Sci* 2002;64:227-235.
- (165) Oishi S. Effects of butylparaben on the male reproductive system in rats. *Toxicol Ind Health* 2001;17:31-39.
- (166) Oishi S. Effects of butyl paraben on the male reproductive system in mice. *Arch Toxicol* 2002;76:423-429.
- (167) Oishi S. Effects of propyl paraben on the male reproductive system. *Food Chem Toxicol* 2002;40:1807-1813.
- (168) Oishi S. Lack of spermatotoxic effects of methyl and ethyl esters of p-hydroxybenzoic acid in rats. *Food Chem Toxicol* 2004;42:1845-1849.
- (169) Hoberman AM, Schreur DK, Leazer T et al. Lack of effect of butylparaben and methylparaben on the reproductive system in male rats. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol* 2008;83:123-133.
- (170) Meeker JD, Yang T, Ye X, Calafat AM, Hauser R. Urinary concentrations of parabens and serum hormone levels, semen quality parameters, and sperm DNA damage. *Environ Health Perspect* 2011;119:252-257.
- (171) Vo TT, Yoo YM, Choi KC, Jeung EB. Potential estrogenic effect(s) of parabens at the prepubertal stage of a postnatal female rat model. *Reprod Toxicol* 2010;29:306-316.
- (172) Ahn HJ, An BS, Jung EM, Yang H, Choi KC, Jeung EB. Parabens inhibit the early phase of folliculogenesis and steroidogenesis in the ovaries of neonatal rats. *Mol Reprod Dev* 2012;79:626-636.
- (173) Smith KW, Souter I, Dimitriadis I et al. Urinary paraben concentrations and ovarian aging among women from a fertility center. *Environ Health Perspect* 2013;121:1299-1305.
- (174) Janjua NR, Kongshoj B, Andersson AM, Wulf HC. Sunscreens in human plasma and urine after repeated whole-body topical application. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008;22:456-461.
- (175) Schlumpf M, Schmid P, Durrer S et al. Endocrine activity and developmental toxicity of cosmetic UV filters--an update. *Toxicology* 2004;205:113-122.
- (176) Axelstad M, Boberg J, Hougaard KS et al. Effects of pre- and postnatal exposure to the UV-filter octyl methoxycinnamate (OMC) on the reproductive, auditory and neurological development of rat offspring. *Toxicol Appl Pharmacol* 2011;250:278-290.
- (177) French JE. NTP technical report on the toxicity studies of 2-Hydroxy-4-methoxybenzophenone (CAS No. 131-57-7) Administered Topically and in Dosed Feed to F344/N Rats and B6C3F1 Mice. *Toxic Rep Ser* 1992;21:1-E14.
- (178) Faass O, Schlumpf M, Reolon S et al. Female sexual behavior, estrous cycle and gene expression in sexually dimorphic brain regions after pre- and postnatal exposure to endocrine active UV filters. *Neurotoxicology* 2009;30:249-260.
- (179) Durrer S, Ehnes C, Fuetsch M, Maerkel K, Schlumpf M, Lichtensteiger W. Estrogen sensitivity of target genes and expression of nuclear receptor co-regulators in rat prostate after pre- and postnatal exposure to the ultraviolet filter 4-methylbenzylidene camphor. *Environ Health Perspect* 2007;115 Suppl 1:42-50.
- (180) Schiffer C, Muller A, Egeberg DL et al. Direct action of endocrine disrupting chemicals on human sperm. *EMBO Rep* 2014;15:758-765.

- (181) Buck Louis GM, Kannan K, Sapra KJ, Maisog J, Sundaram R. Urinary Concentrations of Benzophenone-Type Ultraviolet Radiation Filters and Couples' Fecundity. *Am J Epidemiol* 2014 [Epub ahead of print]
- (182) Kojima H, Katsura E, Takeuchi S, Niyama K, Kobayashi K. Screening for estrogen and androgen receptor activities in 200 pesticides by in vitro reporter gene assays using Chinese hamster ovary cells. *Environ Health Perspect* 2004;112:524-531.
- (183) ElMazoudy RH, Attia AA. Endocrine-disrupting and cytotoxic potential of anticholinesterase insecticide, diazinon in reproductive toxicity of male mice. *J Hazard Mater* 2012;209-210:111-120.
- (184) Shibayama H, Kotera T, Shinoda Y et al. Collaborative work on evaluation of ovarian toxicity. 14) Two- or four-week repeated-dose studies and fertility study of atrazine in female rats. *J Toxicol Sci* 2009;34 Suppl 1:SP147-SP155.
- (185) Vinggaard AM, Christiansen S, Laier P et al. Perinatal exposure to the fungicide prochloraz feminizes the male rat offspring. *Toxicol Sci* 2005;85:886-897.
- (186) Taxvig C, Hass U, Axelstad M et al. Endocrine-disrupting activities in vivo of the fungicides tebuconazole and epoxiconazole. *Toxicol Sci* 2007;100:464-473.
- (187) Bretveld R, Kik S, Hooiveld M, van R, I, Zielhuis G, Roeleveld N. Time-to-pregnancy among male greenhouse workers. *Occup Environ Med* 2008;65:185-190.
- (188) Bretveld RW, Thomas CM, Scheepers PT, Zielhuis GA, Roeleveld N. Pesticide exposure: the hormonal function of the female reproductive system disrupted? *Reprod Biol Endocrinol* 2006;4:30.
- (189) Roeleveld N, Bretveld R. The impact of pesticides on male fertility. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2008;20:229-233.
- (190) Ntzani EE Chondrogiorgi M, Ntritsos G, Evangelou E, Tzoulaki I. Literature review on epidemiological studies linking exposure to pesticides and health effects. 2013. <http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/497e.pdf>.
- (191) Wohlfahrt-Veje C, Andersen HR, Jensen TK, Grandjean P, Skakkebaek NE, Main KM. Smaller genitals at school age in boys whose mothers were exposed to non-persistent pesticides in early pregnancy. *Int J Androl* 2012;35:265-272.
- (192) Andersen HR, Schmidt IM, Grandjean P et al. Impaired reproductive development in sons of women occupationally exposed to pesticides during pregnancy. *Environ Health Perspect* 2008;116:566-572.
- (193) Gabel P, Jensen MS, Andersen HR et al. The risk of cryptorchidism among sons of women working in horticulture in Denmark: a cohort study. *Environ Health* 2011;10:100.
- (194) Swan SH, Kruse RL, Liu F et al. Semen quality in relation to biomarkers of pesticide exposure. *Environ Health Perspect* 2003;111:1478-1484.
- (195) Meeker JD, Ryan L, Barr DB et al. The relationship of urinary metabolites of carbaryl/naphthalene and chlorpyrifos with human semen quality. *Environ Health Perspect* 2004;112:1665-1670.
- (196) Jensen BH, Petersen A, Christiansen S et al. Probabilistic assessment of the cumulative dietary exposure of the population of Denmark to endocrine disrupting pesticides. *Food Chem Toxicol* 2013;55:113-120.
- (197) Gee RH, Charles A, Taylor N, Darbre PD. Oestrogenic and androgenic activity of triclosan in breast cancer cells. *J Appl Toxicol* 2008;28:78-91.
- (198) Witorsch RJ. Critical analysis of endocrine disruptive activity of triclosan and its relevance to human exposure through the use of personal care products. *Crit Rev Toxicol* 2014;44:535-555.
- (199) Kumar V, Chakraborty A, Kural MR, Roy P. Alteration of testicular steroidogenesis and histopathology of reproductive system in male rats treated with triclosan. *Reprod Toxicol* 2009;27:177-185.
- (200) Zorrilla LM, Gibson EK, Jeffay SC et al. The effects of triclosan on puberty and thyroid hormones in male Wistar rats. *Toxicol Sci* 2009;107:56-64.
- (201) Axelstad M, Boberg J, Vinggaard AM, Christiansen S, Hass U. Triclosan exposure reduces thyroxine levels in pregnant and lactating rat dams and in directly exposed offspring. *Food Chem Toxicol* 2013;59:534-540.
- (202) Chen M, Tang R, Fu G et al. Association of exposure to phenols and idiopathic male infertility. *J Hazard Mater* 2013;250-251:115-121.
- (203) Stoker TE, Gibson EK, Zorrilla LM. Triclosan exposure modulates estrogen-dependent responses in the female wistar rat. *Toxicol Sci* 2010;117:45-53.
- (204) Louis GW, Hallinger DR, Stoker TE. The effect of triclosan on the uterotrophic response to extended doses of ethinyl estradiol in the weanling rat. *Reprod Toxicol* 2013;36:71-77.
- (205) Rodriguez PE, Sanchez MS. Maternal exposure to triclosan impairs thyroid homeostasis and female pubertal development in Wistar rat offspring. *J Toxicol Environ Health A* 2010;73:1678-1688.
- (206) Jung EM, An BS, Choi KC, Jeung EB. Potential estrogenic activity of triclosan in the uterus of immature rats and rat pituitary GH3 cells. *Toxicol Lett* 2012;208:142-148.
- (207) Vested A, Giwercman A, Bonde JP, Toft G. Persistent organic pollutants and male reproductive health. *Asian J Androl* 2014;16:71-80.

- (208) Wolf C, Jr., Lambright C, Mann P et al. Administration of potentially antiandrogenic pesticides (procymidone, linuron, iprodione, chlozolinate, p,p'-DDE, and ketoconazole) and toxic substances (dibutyl- and diethylhexyl phthalate, PCB 169, and ethane dimethane sulphonate) during sexual differentiation produces diverse profiles of reproductive malformations in the male rat. *Toxicol Ind Health* 1999;15:94-118.
- (209) Tavares RS, Mansell S, Barratt CL, Wilson SM, Publicover SJ, Ramalho-Santos J. p,p'-DDE activates CatSper and compromises human sperm function at environmentally relevant concentrations. *Hum Reprod* 2013;28:3167-3177.
- (210) Vorkamp K, Nielsen F, Kyhl HB et al. Polybrominated diphenyl ethers and perfluoroalkyl substances in serum of pregnant women: levels, correlations, and potential health implications. *Arch Environ Contam Toxicol* 2014;67:9-20.
- (211) Czerska M, Zielinski M, Kaminska J, Ligocka D. Effects of polybrominated diphenyl ethers on thyroid hormone, neurodevelopment and fertility in rodents and humans. *Int J Occup Med Environ Health* 2013;26:498-510.
- (212) Jensen A, Crookes M, Christensen F, Jeppesen C, Clausen A, Mikkelsen S. Survey of brominated flame retardants. Part of the LOUS-review Environmental Review. Project No. 1536. 2014. The Danish Environmental Protection Agency.
- (213) Kojima H, Takeuchi S, Itoh T, Iida M, Kobayashi S, Yoshida T. In vitro endocrine disruption potential of organophosphate flame retardants via human nuclear receptors. *Toxicology* 2013;314:76-83.
- (214) Meeker JD, Stapleton HM. House dust concentrations of organophosphate flame retardants in relation to hormone levels and semen quality parameters. *Environ Health Perspect* 2010;118:318-323.
- (215) Meeker JD, Cooper EM, Stapleton HM, Hauser R. Exploratory analysis of urinary metabolites of phosphorus-containing flame retardants in relation to markers of male reproductive health. *Endocr Disruptors (Austin)* 2013;1:e26306.
- (216) Kuriyama SN, Talsness CE, Grote K, Chahoud I. Developmental exposure to low dose PBDE 99: effects on male fertility and neurobehavior in rat offspring. *Environ Health Perspect* 2005;113:149-154.
- (217) Tseng LH, Hsu PC, Lee CW, Tsai SS, Pan MH, Li MH. Developmental exposure to decabrominated diphenyl ether (BDE-209): effects on sperm oxidative stress and chromatin DNA damage in mouse offspring. *Environ Toxicol* 2013;28:380-389.
- (218) Tseng LH, Lee CW, Pan MH et al. Postnatal exposure of the male mouse to 2,2',3,3',4,4',5,5',6,6'-decabrominated diphenyl ether: decreased epididymal sperm functions without alterations in DNA content and histology in testis. *Toxicology* 2006;224:33-43.
- (219) Abdelouahab N, Ainmelk Y, Takser L. Polybrominated diphenyl ethers and sperm quality. *Reprod Toxicol* 2011;31:546-550.
- (220) Akutsu K, Takatori S, Nozawa S et al. Polybrominated diphenyl ethers in human serum and sperm quality. *Bull Environ Contam Toxicol* 2008;80:345-350.
- (221) Main KM, Kiviranta H, Virtanen HE et al. Flame retardants in placenta and breast milk and cryptorchidism in newborn boys. *Environ Health Perspect* 2007;115:1519-1526.
- (222) Ceccatelli R, Faass O, Schlumpf M, Lichtensteiger W. Gene expression and estrogen sensitivity in rat uterus after developmental exposure to the polybrominated diphenylether PBDE 99 and PCB. *Toxicology* 2006;220:104-116.
- (223) Talsness CE, Kuriyama SN, Sterner-Kock A et al. In utero and lactational exposures to low doses of polybrominated diphenyl ether-47 alter the reproductive system and thyroid gland of female rat offspring. *Environ Health Perspect* 2008;116:308-314.
- (224) Small CM, Murray D, Terrell ML, Marcus M. Reproductive outcomes among women exposed to a brominated flame retardant in utero. *Arch Environ Occup Health* 2011;66:201-208.
- (225) Harley KG, Marks AR, Chevrier J, Bradman A, Sjodin A, Eskenazi B. PBDE concentrations in women's serum and fecundability. *Environ Health Perspect* 2010;118:699-704.
- (226) Domingo JL. Health risks of dietary exposure to perfluorinated compounds. *Environ Int* 2012;40:187-195.
- (227) White SS, Fenton SE, Hines EP. Endocrine disrupting properties of perfluorooctanoic acid. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2011;127:16-26.
- (228) Wan HT, Mruk DD, Wong CK, Cheng CY. Perfluorooctanesulfonate (PFOS) perturbs male rat Sertoli cell blood-testis barrier function by affecting F-actin organization via p-FAK-Tyr(407): an in vitro study. *Endocrinology* 2014;155:249-262.
- (229) Wan HT, Zhao YG, Wong MH et al. Testicular signaling is the potential target of perfluorooctanesulfonate-mediated subfertility in male mice. *Biol Reprod* 2011;84:1016-1023.
- (230) Zhang H, Lu Y, Luo B, Yan S, Guo X, Dai J. Proteomic analysis of mouse testis reveals perfluorooctanoic acid-induced reproductive dysfunction via direct disturbance of testicular steroidogenic machinery. *J Proteome Res* 2014;13:3370-3385.
- (231) Lopez-Doval S, Salgado R, Pereiro N, Moyano R, Lafuente A. Perfluorooctane sulfonate effects on the reproductive axis in adult male rats. *Environ Res* 2014;134C:158-168.

- (232) Joensen UN, Bossi R, Leffers H, Jensen AA, Skakkebaek NE, Jorgensen N. Do perfluoroalkyl compounds impair human semen quality? *Environ Health Perspect* 2009;117:923-927.
- (233) Joensen UN, Veyrand B, Antignac JP et al. PFOS (perfluorooctanesulfonate) in serum is negatively associated with testosterone levels, but not with semen quality, in healthy men. *Hum Reprod* 2013;28:599-608.
- (234) Buck Louis GM, Chen Z, Schisterman EF et al. Perfluorochemicals and Human Semen Quality: The LIFE Study. *Environ Health Perspect* 2014 [Epub ahead of print]
- (235) Toft G, Jonsson BA, Lindh CH et al. Exposure to perfluorinated compounds and human semen quality in Arctic and European populations. *Hum Reprod* 2012;27:2532-2540.
- (236) Vested A, Ramlau-Hansen CH, Olsen SF et al. Associations of in utero exposure to perfluorinated alkyl acids with human semen quality and reproductive hormones in adult men. *Environ Health Perspect* 2013;121:453-455.
- (237) Vesterholm JD, Christensen J, Virtanen HE et al. No association between exposure to perfluorinated compounds and congenital cryptorchidism: a nested case-control study among 215 boys from Denmark and Finland. *Reproduction* 2014;147:411-417.
- (238) Whitworth KW, Haug LS, Baird DD et al. Perfluorinated compounds and subfecundity in pregnant women. *Epidemiology* 2012;23:257-263.
- (239) Fei C, McLaughlin JK, Lipworth L, Olsen J. Maternal levels of perfluorinated chemicals and subfecundity. *Hum Reprod* 2009;24:1200-1205.
- (240) Vestergaard S, Nielsen F, Andersson AM et al. Association between perfluorinated compounds and time to pregnancy in a prospective cohort of Danish couples attempting to conceive. *Hum Reprod* 2012;27:873-880.
- (241) Knox SS, Jackson T, Javins B, Frisbee SJ, Shankar A, Ducatman AM. Implications of early menopause in women exposed to perfluorocarbons. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1747-1753.
- (242) Taylor KW, Hoffman K, Thayer KA, Daniels JL. Polyfluoroalkyl chemicals and menopause among women 20-65 years of age (NHANES). *Environ Health Perspect* 2014;122:145-150.
- (243) Kristensen SL, Ramlau-Hansen CH, Ernst E et al. Long-term effects of prenatal exposure to perfluoroalkyl substances on female reproduction. *Hum Reprod* 2013;28:3337-3348.

Kemikalier og fertilitet

Kemikalier med hormonforstyrrende egenskaber mistænkes for at kunne påvirke menneskers fertilitet. Nærværende dokument lister forskellige kendte årsager til infertilitet blandt mænd og kvinder og sammenfatter herefter den eksisterende viden, anno 2014, om sammenhængen mellem udsættelse for kemikalier, enten under udviklingen eller i voksenlivet, og fertilitet hos mænd og kvinder. Således summeres den tilgængelige viden om reproduktionsskadelige effekter af henholdsvis phthalater, bisphenol A, parabener, UV-filtre, ikke-persistente pesticider, triclosan, bromerede flammehæmmere og perfluorerede stoffer.

Der er stærke indicier for at udsættelse for phthalater i fosterlivet kan have skadelige effekter på de mandlige reproduktionsorganer. Data for betydningen af bisphenol A for fertiliteten er tvetydige. Der mangler viden om sammenhængen mellem fertilitet og udsættelse for henholdsvis UV-filtre og de perfluorerede stoffer. Det gælder for samtlige mistænkte hormonforstyrrende stoffer, at blandingseffekter er af yderste relevans, men vanskelige at tage højde for.



Miljøministeriet
Miljøstyrelsen

Strandgade 29
1401 København K
Tlf.: (+45) 72 54 40 00

www.mst.dk