

Phthalater og anti-androgene effekter hos mennesker

Anna-Maria Andersson

Informationsdag 8. oktober 2014

Center for Hormonforstyrrende Stoffer

Pthalater:

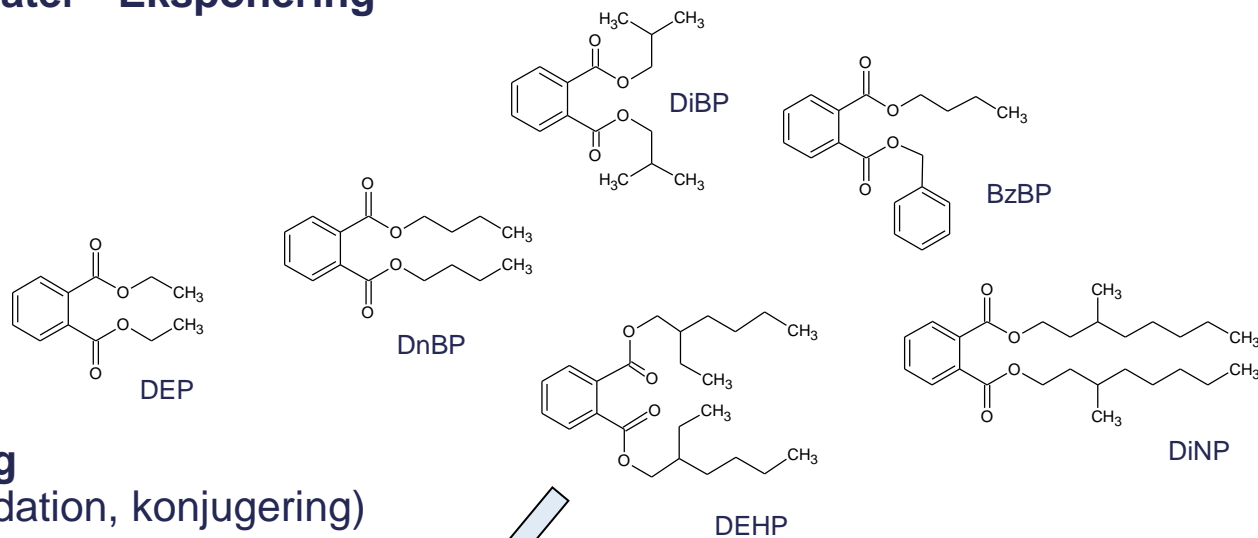
Plastblødgørende stoffer som bruges i mange industrielle produkter

Mennesker eksponeres via kosten, ved indånding og gennem huden

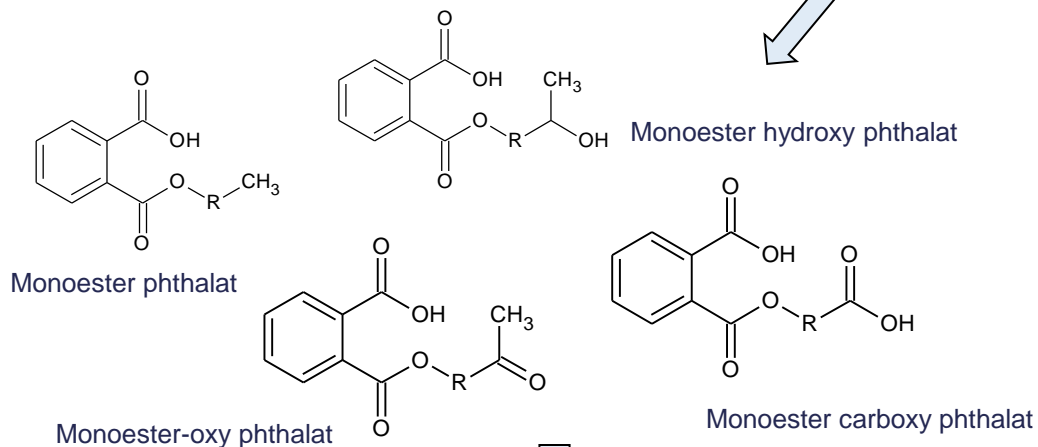
Letnedbrydelige og udskilles via urinen



Diester phthalater - Eksponering



Metabolisering (hydrolyse, oxidation, konjugering)



Metabolitter udskilles i urin (4-24 timer)

Androgener = mandlige kønhormoner

Hvoraf testosteron er det overordnede mandlige kønshormon

Anti-androgen = hæmmer effekten af androgener

hæmme produktionen af androgener

forstyrre binding af androgener til deres receptor

forstyrre reguleringen af produktion/omsætning af androgener

Testosteron



udvikling af testiklerne, skrotum, og penis
anogenital distance (AGD)
maskulinisering af hjernen

Puberteten



Testosteron

Hårvækst

- Krops- og ansigtsbehåring
- Skaldethed

Hjernen

- Humør
- Libido
- Aggression

Mandlige kønsorganer

- Sædcelle produktion
- Prostata
- Erektile funktion (rejsning)

Knoglerne

- Knoglemasse

Musklerne

- Muskelmasse og styrke

Knoglemarv

- Dannelse af røde blodlegemer



Fra laboratorieforsøg:

ved vi at visse phthalater

hæmmer androgeners binding og
aktivering af androgenreceptoren

hæmmer produktionen af testosteron



Fra dyreforsøg ved vi:

ved vi at visse phthalater

giver kortere AGD, kryptorkisme, og hypospadi
ved eksponering under fosterudviklingen, hvilket
også fører til lavere testosteron og dårligere
sædkvalitet senere i livet

hæmmer produktionen af testosteron og
sædproduktion også ved eksponering efter
fødsel



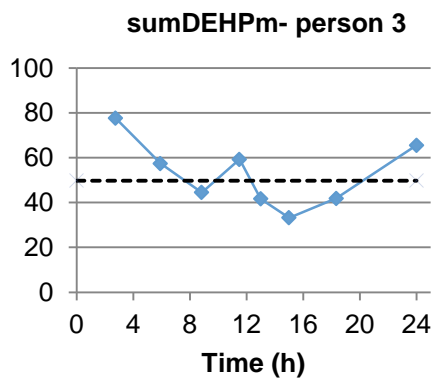
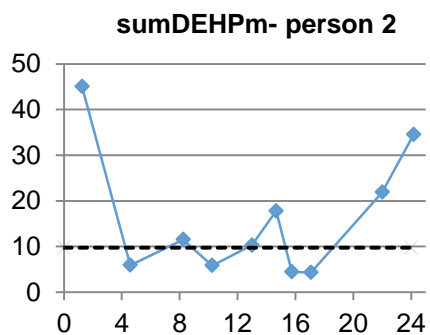
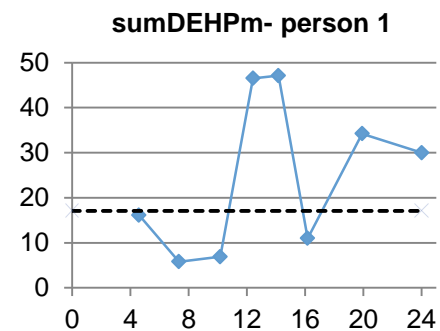
Hvad så med risikoen for mennesker?



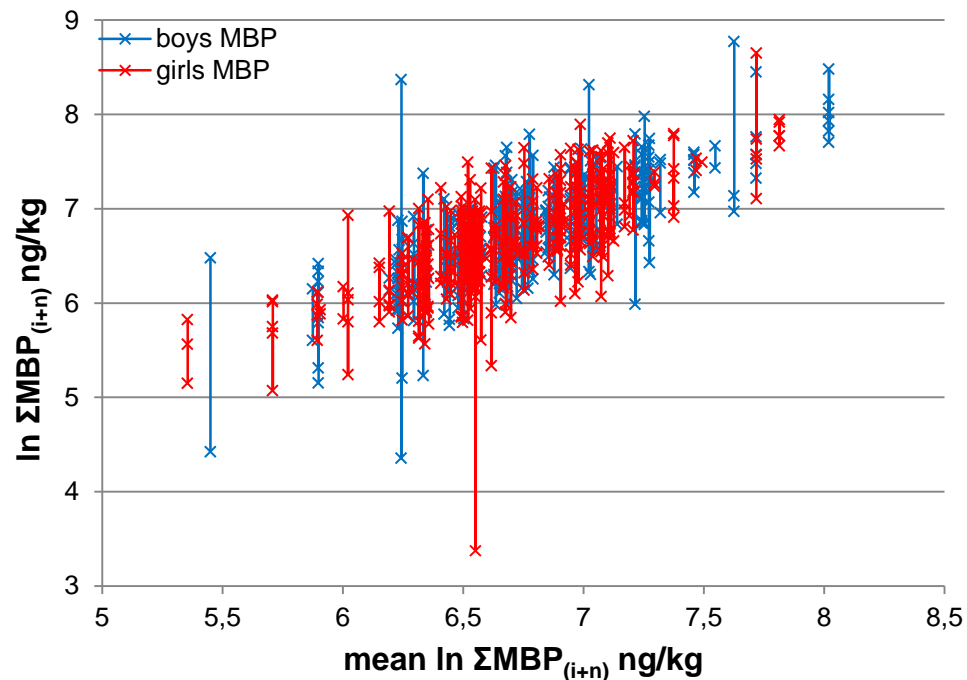
-
- Kontrolleret eksponering
 - veldefineret dosis
 - kendt eksponeringsvej
 - kendt tidspunkt

- Usikkert eksponeringsmål
 - usikker dosis
 - ukendt eksponeringsvej

Stor døgnvariation



Stor dag til dag variation



Mouritsen et al. 2013, J Clin Endocrinol Metab.



-
- Kontrolleret eksponering
 - veldefineret dosis
 - kendt eksponeringsvej
 - kendt tidspunkt
 - Kontrollerede forhold
 - ens forhold for kontroldyr og eksponerede dyr
 - lav genetisk variation
 - Relativt høje doser men ufølsom metode
 - kun statistisk signifikante hvis der ses effekter hos 1/5-1/10 dyr
 - Usikkert eksponeringsmål
 - usikker dosis
 - ukendt eksponeringsvej
 - Stor variation
 - livsstil
 - genetisk variation
 - tidligere eksponeringer?
 - samtidig eksponering til andre stoffer?
 - Relativt lave doser, men effekter hos 1/1000 -1/10.000 er yderst relevante

Føtal phthalateksponering og anogenital distance (AGD)



Humane studier

Swan et al. 2005 USA (MEHP, MEHHP, MEOHP), MBP, MBzP, MEP, MMP	85 ♂	<u>1-3.trimester urin</u> ↑MBP og MEP associeret med ↓AGD associeret
Swan et al. 2008 USA (MEHP, MEHHP, MEOHP), MBP, MBzP, MEP, MMP	106 ♂	<u>1-3.trimester urin</u> ↑DEHP metaboliter, MBP og MEP associeret med ↓AGD ↑DEHP metaboliter associeret med øget sandsynlighed for manglende nedstigning af testiklerne
Huang et al. 2008 Taiwan MEHP, MBP, MBzP, MEP, MMP	31 ♀ 33 ♂	<u>1. trimester fostervand</u> ↑MBP og MEHP associeret med ↓AGD hos piger
Suzuki et al. 2012 Japan (MEHP, MEHHP, MEOHP), MBP, MBzP, MEP, MMP	111 ♂	<u>1-3.trimester urin</u> ↑MEHP associeret med ↓AGD
Bustamante-Montes et al. 2013 Mexico MEHP, MBP, MBzP, MEP+ "total phthalat"	73 ♂	<u>3.trimester urin</u> ↑total phthalat associeret med ↓AGD og ↓penislængde ↑MEHP associeret med ↓AGD

Andre associationer til phthalateksponering observeret i humane studier f.eks.:

Kønshormoner hos voksne mænd

Sædkvalitet

Børns neuromotoriske udvikling og adfærd

Men også studier som ikke har observeret disse associationer

Fra humane studier har vi oftest kun indicer

- har man beviser, er stor skade allerede sket!