

Kronikk

Økt forekomst av utviklingsfeil i testiklene?

Ifølge de nyeste dataene over testikkelkreft fra Kreftregisteret ligger Norge på verdenstoppen når det gjelder insidens. De viser også at forekomsten av denne kreftformen fortsetter å øke, slik den har gjort de siste tiårene i den vestlige verden. Det er uklart hva som er årsak til denne økningen, som muligens også gjelder for urogenitale misdannelser og nedsatt sædkvalitet. Det er imidlertid mye som tyder på at grunnlaget for disse tilstandene legges allerede i fosterlivet, og at det er både genetiske og miljømessige årsaksfaktorer. Miljøets mulige betydning må tas på alvor, og myndighetene har et ansvar for å styrke forskningen på dette området.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Ett av fjorårets nyhetsoppslag var at Norge er på verdenstoppen i forekomst av testikkelkreft. Et annet oppslag var at det var påvist ftalater i norsk regntøy for barn, selv om det er forbud mot dette. I desember fikk vi vite at det i spekkhoggere i norske farvann er høyere nivåer av polyklorete bifenyl (PCB), insektmidler og bromerte flammehemmere enn i noe annet dyr. På samme tid gikk Mattilsynet, i samarbeid med Statens forurensingstilsyn og Viten-skapskomiteen for mattrygghet, ut med advarsel mot å spise fisk fra 31 norske fjord- eller havneområder på grunn av høye nivåer av tungmetaller, polyklorete bifenyl og polyaromatiske hydrokarboner (PAH). Året startet med offentliggjøring av analyser av fugleegg sanket i Norge, som viste økte konsentrasjoner av bromerte flammehemmere. I tillegg er det fra russisk og amerikansk hold kommet anklager om at det i norsk oppdrettslaks er helsefarlige mengder av tungmetaller, polyklorete bifenyl og dioksiner. Dette blir tilbakevist av Mattilsynet.

Er det en sammenheng mellom disse nyhetssakene? Ja, de kan alle knyttes til den stigende bekymringen omkring økningen i mannlige reproduksjonsforstyrrelser. I tillegg til den registrerte økningen i testikkelkreft har det vært rapportert høyere forekomst av hypospadi, kryptorkisme og redusert sædkvalitet over tid, selv om dette er mer usikkert (1–3). Disse tilstandene antas å ha felles etiologi, og ofte brukes fellesbetegnelsen testikulær dysgenesisyndrom (testicular dysgenesis syndrome, TDS). Grunnlaget legges sannsynligvis i fosterlivet, og årsakene til syndromet er multifaktorielle og inkluderer både genetiske faktorer og indre og ytre miljøfaktorer. Flere av kjemikaliene som er nevnt, representerer miljøforurensning med hormonforstyrrende effekter og har vist seg å forårsake reproduksjonsskader hos dyr (4, 5).

Testikkelkreft, kryptorkisme, hypospadi og redusert sædkvalitet

Testikkelkreft rammer ca. 1 % av kaukasiske menn og er den vanligste kreftformen blant unge menn. Forekomsten av testikkelkreft har økt i de fleste vestlige land de siste 50 år, men det er både geografiske og etniske forskjeller (1). I Norge har forekomsten økt 3–4 ganger i denne perioden (1).

Kryptorkisme (retinert testikkel) er den vanligste medfødte misdannelsen hos gutter. I mer enn halvparten av tilfellene vandrer testikkelen spontant ned i scrotum i løpet av de første tre månedene etter fødselen. Fødselsregistre i ulike land rapporterer om kryptorkisme hos 0,1–1 % av guttene ved fødselen (2), mens det i kohortstudier er oppgitt inntil 9 % (6, 7), noe som indikerer ufullstendig registrering i fødselsregistrene. I mange land synes forekomsten å ha økt (2, 7). Den norske prevalensen av kryptorkisme har ifølge Medisinsk fødselsregister ligget stabilt rundt 0,3 % siden begynnelsen av 1970-årene, men det er grunn til å tro at det også i Norge er betydelig underreportering.

Hypospadi (feilplassert urinrørsåpning) er den nest vanligste medfødte misdannelsen hos gutter og rammer ifølge internasjonale fødselsregisterdata 0,1–1 % av alle guttebarn (2). Basert på data fra Medisinsk fødselsregister har det skjedd en signifikant økning i forekomsten her i landet siden 1967 (8), og tilsvarende er observert i andre land (2). En ny prospektiv dansk studie viste at 1 % fikk påvist hypospadi ved fødselen, mens prevalensen ifølge registerdata er ca. 0,3 % (2), noe som tydelig illustrerer usikkerheten rundt registreringene. Data fra pasientregisteret basert på hypospadioperasjoner tyder på at den reelle hypospadiforekomsten i Norge kan være ca. 30 % høyere enn fødselsregisterets tall, det vil si rundt 0,4 % (8).

Usikker rapportering gjør at det både for hypospadi og kryptorkisme er vanskelig å fastslå om prevalensen har økt. I Norge fødes nå de fleste barn ved de store sykehusene, mens det for noen tiår tilbake var flere fødsler i distriktene. Denne endringen i fordeling kan ha ført til økt rapportering, uten at det har vært noen reell økning i forekomst. I flere land har det skjedd forandringer i registreringsrutinene, og økt oppmerksomhet fra helsepersonellens side kan også tenkes å spille inn.

I 1992 publiserte Carlsen og medarbeidere en metaanalyse der de påviste en reduksjon i antall sædceller på 40 % fra 1940 til 1991 (3). Analysen inkluderte 15 000 menn og bygde på resultater fra 61 artikler fra en rekke land. Undersøkelsen førte til en omfattende debatt om hvorvidt reduksjonen var reell eller ikke. Retrospektive studier er

Elin L. Aschim
elin.aschim@hf.hio.no
Avdeling for helsefag
Høgskolen i Oslo
Postboks 4 St. Olavs plass
0130 Oslo

Tom Grotmol
Kreftregisteret

Trine B. Haugen
Avdeling for helsefag
Høgskolen i Oslo

beheftet med svakheter, blant annet var sædanalysene ikke standardiserte. Senere er det publisert mange studier om sædkvalitet – noen viser en reduksjon i spermiekonsentrasjonen, andre ikke.

Det finnes foreløpig ingen studier der en nedgang i mannlig fertilitet er dokumentert. Fødselstallene er riktignok på vei nedover i den vestlige verden, men dette kan i alle fall delvis forklares ut fra sosioøkonomiske årsaker, slik som bruk av prevensjon og økt alder for førstegangsfødende. Likevel er det grunn til bekymring hvis sædkvaliteten blir dårligere. Blant annet har vi vist at blant norske unge menn hadde halvparten en spermiekonsentrasjon assosiert med økt tid for å oppnå graviditet (9).

Felles etiologi

Det er tydelige geografiske forskjeller i forekomst av testikulær dysgenesi. I Norden finnes det et klart øst-vest-skille. For årene 1998–2002 var forekomsten av testikkelkreft per 100 000 menn/år 10,3 i Norge, 9,4 i Danmark, 5,7 i Sverige og 3,7 i Finland (10). Forekomsten av kryptorkisme blant nyfødte er 3–4 ganger høyere i Danmark enn i Finland, og i en prospektiv studie fant man 1,0 % og 0,3 % hypospadi ved fødselen i henholdsvis Danmark og Finland (11). Når det gjelder sædkvalitet, viste en tverrsnittundersøkelse av unge menn i Norden og Estland at det i Finland og Estland var høyest spermieantall og flest spermier med normal morfologi. De dårligste resultatene fant man i Norge og Danmark (9). En undersøkelse som ble utført året etter i Sverige, viste at svenskene var i en mellomposisjon (12). Dette viser at sædkvaliteten er negativt assosiert med forekomsten av testikkelkreft i disse landene (fig 1).

De geografiske forskjellene støtter antakelsen om en felles etiologi for tilstandene som omfattes av syndromet testikulær dysgenesi, og flere felles risikofaktorer er påvist i mange studier (8). Dette underbygges ytterligere ved at det er sterke positive korrelasjoner mellom kryptorkisme, testikkelkreft og dårlig sædkvalitet på individnivå (5, 13).

Østrogenhypotesen

I 1993 lanserte Sharpe og Skakkebæk «østrogenhypotesen», som innebærer at økningen i mannlige reproduksjonsforstyrrelser skyldes økt eksponering for østrogen i kritiske perioder i fosterlivet (14). Hypotesen er siden blitt revidert til å inkludere eksponering for antiandrogener, og balansen mellom østrogener og androgener antas å ha større betydning enn de enkelte hormonnivåene isolert sett (5, 13). Androgenene er nødvendige for normal utvikling av mannlige reproduksjonsorganer, noe som illustreres ved at mutasjoner som redu-



Illustrasjon Kari Stai, Patron

serer androgenreseptorens aktivitet kan føre til både hypospadi, kryptorkisme, dårlig sædkvalitet og testikkelkreft (15). Fullstendig mangel på androgenreseptoraktivitet gir kvinnelig fenotype. Østrogener kan nedregulere androgenproduksjonen via hypofysen og til en viss grad også direkte i de androgenproduserende leydigcellene (13). Det er også foreslått at østrogen kanskje kan nedregulere androgenreseptoruttrykket i føtale testikler (13). Økt østrogeneksponering kan dermed føre til forstyrrelser i androgenavhengige prosesser i fosterlivet, og en liknende effekt oppnås ved eksponering for androgenreseptorantagonister.

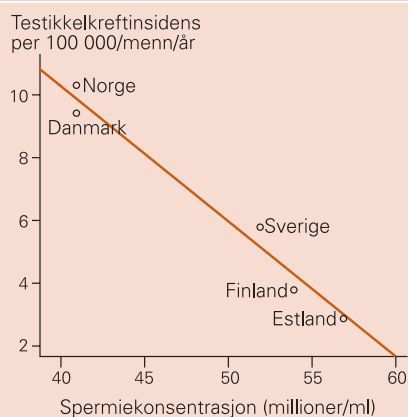
Risikofaktorer

De omtalte geografiske forskjellene kan ha mange årsaker – relatert til både gener og miljø. Miljøfaktorene kan omfatte forurensning, livsstil og kosthold. Siden finnene til-

hører en annen folkegruppe enn dansker og nordmenn, kunne genetiske årsaker være viktige for forskjellene innen Norden. Epidemiologiske studier har imidlertid vist at testikkelkreft risikoen hos finner som emigrerer til Sverige i voksen alder er som risikoen hos finner i hjemlandet. I neste generasjon, derimot, har de samme risiko som svensker (16). Dette taler i retning av at miljømessige faktorer er ulikt fordelt i de nordiske landene og støtter samtidig antakelsen om at miljøpåvirkninger i fosterlivet er avgjørende.

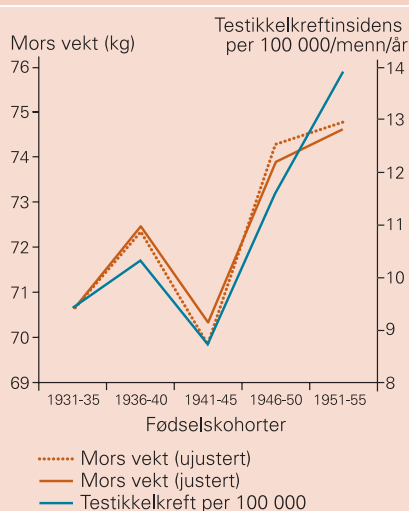
Typiske risikofaktorer for testikulær dysgenesi inkluderer forhold knyttet til mors helse og svangerskapsrelaterte risikofaktorer (8). Noen av disse synes å være assosiert med økt eller redusert østrogennivå under svangerskapet, for eksempel lav paritet, svangerskapsforgiftning eller lav fødselsvekt. Andre har med samspillet

Figur 1



Invers relasjon mellom testikkelkreftinsidens og median spermiekonsentrasjon i Norden og Estland (9, 10, 12), $p < 0,01$ (Spearman's korrelasjonskoeffisient). Testikkelkreftinsidensen gjelder årene 1998–2002, med unntak av Estland, der tallet er fra 1997

Figur 2



Korrelasjon mellom testikkelkreftinsidens i Norge og mors vekt med eller uten justering for fødselsvekt og mors alder (17)

mellom mor, placenta og foster å gjøre, for eksempel retinert placenta og i enkelte tilfeller behov for keisersnitt.

I lys av den økende gjennomsnittsvekten i befolkningen er det foruroligende at vi fant en korrelasjon mellom gravides vekt i perioden 1931–55 og insidensen av testikkelkreft for menn født i samme tidsrom i Norge (17). Både vekt og insidens gikk ned under den annen verdenskrig (fig 2). Lavere vekt under svangerskapet kan gjøre at fosteret får en lavere østrogeneksponering (17). Det er trolig insulin som er bindeleddet, siden økt vekt gir økt insulinnivå, noe som igjen fører til økt nivå av fritt østrogen. Dette skyldes at insulin reduserer

danningen av kjønnshormonbindende globulin.

Med bakgrunn i østrogenhypotesen er det blitt mye oppmerksomhet omkring hormonforstyrrende stoffer og testikulær dysgenesi. Rundt oss finnes det mange forskjellige menneskeskapt eller naturlig forekommende hormonforstyrrende forbindelser, for eksempel sprøytemidler, plastmyknere, avfallsstoffer fra forbrenningsprosesser og muggsoppgifter. Mange av disse stoffene virker ved at de hemmer eller aktiverer de samme reseptorene som kjønnshormonene, eller de påvirker syntese, omdanning eller nedbrytning av kjønnshormonene (4).

Det kan synes som om det er en økt forekomst av testikkelkreft, dårlig sædkvalitet og kryptorkisme hos guttebarn født av kvinner som ble behandlet med det syntetiske østrogenet dietylstilbestrol under svangerskapet (13). Det er likevel uklart i hvilken grad de hormonforstyrrende stoffene vi omgir oss med, bidrar til testikulær dysgenesi-syndrom.

Eksposering for hormonforstyrrende stoffer i fosterlivet gir hos forsøksdyr tilstander som likner testikulær dysgenesi, men i de fleste tilfeller har dosene vært mye høyere enn sannsynlig eksponering hos mennesker. Ett av unntakene er en fersk studie der man fant at selv meget lave doser østrogener, omtrent det man finner ved p-pillebruk, førte til reproduksjonsskader hos hannmus (18). Dessuten tyder flere studier på at menneskefoster kan være mer sensitive for visse hormonforstyrrende stoffer enn muse- eller rottefoster (19). Vi utsettes for mange ulike hormonforstyrrende stoffer som hver for seg kanskje ikke er skadelige, men den additive effekten kan være betydelig. En synergieffekt kan heller ikke utelukkes. Det er dessuten store variasjoner i eksponering for ulike stoffer, avhengig av bosted, yrke og ikke minst kosthold.

Det er tidligere funnet økte nivåer av PCB og hormonforstyrrende pesticider i fettvevet hos mødre til testikkelkreftpasienter (20), men relevansen av disse funnene er omstridt, blant annet fordi målingene ble gjort 18–45 år etter at guttene var født. Imidlertid varierer halveringstiden for disse stoffene i serum fra sju til 30 år, og forfatterne mener at målingene gir en indikasjon på nivået under svangerskapet gjennomsnittlig 30 år tidligere, ikke minst fordi nivåene av disse stoffene har sunket de siste tiårene. En nyere studie har vist at mødrenes nivå av hormonforstyrrende ftalater, som blant annet finnes i myk plast og kosmetikk, under svangerskapet var omvendt korrelert med anogenital avstand hos de nyfødte guttene, noe som tyder på redusert androgenpåvirkning under fosterutviklingen (19).

Genenes betydning

Mye kartlegging gjenstår når det gjelder sammenhengen mellom genetiske faktorer og testikulær dysgenesi. Det finnes sjeldne kromosomavvik som har dramatisk effekt på reproduksjonen, men også mer vanlige genetiske variasjoner, polymorfier, kan ha innvirkning. Dette gjelder blant annet polymorfier i androgenreseptorer og kanskje også i østrogenreseptorer, som har vært assosiert med forskjellige tilstander tilhørende syndromet testikulær dysgenesi (21, 22). Disse polymorfierne er ikke tilstrekkelig til å forårsake syndromet i seg selv, men kan gjøre individet mer sensitivt ved å skape ubalanse mellom østrogener og androgener i fosterlivet. I tillegg er det vist at noen hormonforstyrrende stoffer kan medføre epigenetiske forandringer. I rotter førte eksponering for de relativt vanlige sprøytemidlene vinclozilin og metoksylor til redusert sædkvalitet, som holdt seg over flere generasjoner (23). Liknende effekter hos mennesker kan ikke utelukkes.

Føre var

Med unntak av testikkelkreft, der økningen i forekomst er udiskutabel, er den mulig økende forekomsten av de øvrige komponentene av testikulær dysgenesi-syndrom usikker. At det er en økt forekomst, støttes imidlertid av påvisning av felles risikofaktorer for de ulike tilstandene som utgjør syndromet. I kombinasjon med at kvinner føder barn senere i livet, kan man frykte at redusert mannlig fertilitet vil føre til ytterligere nedgang i fødselstallet i fremtiden. Befolkningsveksten er i dag negativ i flere vestlige land, og en ytterligere svekkelse kan ha dramatisk effekt på samfunnsstrukturen, ved at det blir flere pensjonister per aktive arbeidstaker.

Selv om det foreløpig ikke er sikre holdepunkter for at miljøfaktorer bidrar til økt forekomst av testikulær dysgenesi, bør «føre var»-prinsippet tas på alvor – og en reduksjon av hormonforstyrrende stoffer i miljøet bør være et mål. I likhet med de fleste vestlige land er det i Norge forbud mot bruk av mange slike stoffer, inkludert enkelte ftalater i leker og regntøy for barn, polyklorerte bifenyl og insektmidlet DDT. Ifølge Nasjonalt folkehelseinstitutt og matportalen.no ble det observert nesten 60 % reduksjon i PCB-innholdet i morsmelk fra norske kvinner i perioden 1993–2001. Samtidig er nivåene av andre skadelige stoffer, slik som bromerte flammehemmere og perfluoroktanylsulfonat (PFOS), på vei oppover i både miljø og befolkning. Flere av de bromerte flammehemmerne er nylig blitt forbudt i Europa, mens perfluoroktanylsulfonat fortsatt er i bruk, blant annet i brannslukningsmidler og tekstilimpregneringsmidler.

Norske myndigheter har et særlig ansvar for å styrke forskningen på dette området i lys av den høye forekomsten av testikkelkreft og den relativt sett dårlige sædkvaliteten til norske menn. Forskningsaktiviteten i våre naboland er langt høyere enn her i landet. Samarbeid med utenlandske miljøer er nødvendig for å løse disse problemene, som er både nasjonale og globale. Utfordringen er å finne gjennomførbare tiltak for å snu den negative tendensen, en oppgave som krever samarbeid mellom forskere, helsepersonell, industri og myndigheter.

Manuskriptet ble godkjent 4.5. 2006. Medisinsk redaktør Jens Bjørheim.

Litteratur

- Huyghe E, Matsuda T, Thonneau P. Increasing incidence of testicular cancer worldwide: a review. *J Urol* 2003; 170: 5–11.
- Paulozzi LJ. International trends in rates of hypospadias and cryptorchidism. *Environ Health Perspect* 1999; 107: 297–302.
- Carlsen E, Giwercman A, Keiding N et al. Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years. *BMJ* 1992; 305: 609–13.
- Sharpe RM, Irvine DS. How strong is the evidence of a link between environmental chemicals and adverse effects on human reproductive health? *BMJ* 2004; 328: 447–51.
- Skakkebak NE, Rajpert-De Meyts E, Main KM. Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. *Hum Reprod* 2001; 16: 972–8.
- Boisen KA, Kaleva M, Main KM et al. Difference in prevalence of congenital cryptorchidism in infants between two Nordic countries. *Lancet* 2004; 363: 1264–9.
- Toppari J, Kaleva M, Virtanen HE. Trends in the incidence of cryptorchidism and hypospadias, and methodological limitations of registry-based data. *Hum Reprod Update* 2001; 7: 282–6.
- Aschim EL, Haugen TB, Tretli S et al. Risk factors for hypospadias in Norwegian boys – association with testicular dysgenesis syndrome? *Int J Androl* 2004; 27: 213–21.
- Jørgensen N, Carlsen E, Nermoen I et al. East-West gradient in semen quality in the Nordic-Baltic area: a study of men from the general population in Denmark, Norway, Estonia and Finland. *Hum Reprod* 2002; 17: 2199–208.
- Jacobsen R, Møller H, Thoresen SO et al. Trends in testicular cancer incidence in the Nordic countries, focusing on the recent decrease in Denmark. *Int J Androl* 2006; 29: 199–204.
- Boisen KA, Chellakooty M, Schmidt IM et al. Hypospadias in a cohort of 1072 Danish newborn boys: prevalence and relationship to placental weight, anthropometrical measurements at birth, and reproductive hormone levels at three months of age. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 4041–6.
- Richtioff J, Rylander L, Hagmar L et al. Higher sperm counts in Southern Sweden compared with Denmark. *Hum Reprod* 2002; 17: 2468–73.
- Sharpe RM. The «oestrogen hypothesis» – where do we stand now? *Int J Androl* 2003; 26: 2–15.
- Sharpe RM, Skakkebak NE. Are oestrogens involved in falling sperm counts and disorders of the male reproductive tract? *Lancet* 1993; 341: 1392–5.
- Quigley CA, De Bellis A, Marschke KB et al. Androgen receptor defects: historical, clinical, and molecular perspectives. *Endocr Rev* 1995; 16: 271–321.
- Hemminki K, Li X. Cancer risks in second-generation immigrants to Sweden. *Int J Cancer* 2002; 99: 229–37.
- Aschim EL, Grotmol T, Tretli S et al. Is there an association between maternal weight and the risk of testicular cancer? An epidemiologic study of Norwegian data with emphasis on World War II. *Int J Cancer* 2005; 116: 327–30.
- Timms BG, Howdeshell KL, Barton L et al. Estrogenic chemicals in plastic and oral contraceptives disrupt development of the fetal mouse prostate and urethra. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 7014–9.
- Swan SH, Main KM, Liu F et al. Decrease in anogenital distance among male infants with prenatal phthalate exposure. *Environ Health Perspect* 2005; 113: 1056–61.
- Hardell L, Bavel B, Lindström G et al. In utero exposure to persistent organic pollutants in relation to testicular cancer risk. *Int J Androl* 2006; 29: 228–34.
- Aschim EL, Giwercman A, Stahl O et al. The RsaI polymorphism in the estrogen receptor-beta gene is associated with male infertility. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 5343–8.
- Aschim EL, Nordenskjöld A, Giwercman A et al. Linkage between cryptorchidism, hypospadias, and GGN repeat length in the androgen receptor gene. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 5105–9.
- Anway MD, Cupp AS, Uzumcu M et al. Epigenetic transgenerational actions of endocrine disruptors and male fertility. *Science* 2005; 308: 1466–9.