

Ανασκόπηση

Η επίδραση περιβαλλοντικών τοξικών ουσιών, κατά την ενήλικη ζωή, στην αναπαραγωγική υγεία και στη γονιμότητα των ανδρών

Η. Κατσιής¹
Ν. Α. Γεωργόπουλος²
Α. Δανηλίδης¹
Ε. Τιμαμπούλου¹
Δ. Πανίδης¹

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Από το 2006 έχουν καταγραφεί 87.000, περίπου, περιβαλλοντικά χημικά στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής. Στις περιβαλλοντικές τοξικές ουσίες συμπεριλαμβάνονται και οι πολυκυκλικοί αρωματικοί υδρογονάνθρακες, που απελευθερώνονται με το κάπνισμα. Υπάρχουν ενδείξεις, που ενισχύουν την άποψη, ότι η έκθεση σε περιβαλλοντικές τοξικές ουσίες στην ενήλικη ζωή ασκεί δυσμενείς δράσεις στο αναπαραγωγικό σύστημα του άνδρα. Οι μελέτες δείχνουν ότι η ευαισθησία εξαρτάται από την ηλικία έκθεσης στις περιβαλλοντικές τοξικές ουσίες. Έτσι, η έκθεση κατά τη διάρκεια της εμβρυϊκής ζωής προκαλεί πολύ σοβαρότερες διαταραχές από την έκθεση κατά τη διάρκεια της ενήλικης ζωής.

Όροι ευρετηρίου: περιβαλλοντικές τοξικές ουσίες, αναπαραγωγική υγεία, ενδοκρινικοί διαταράκτες, ποιότητα σπέρματος, γονιμότητα.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η περιβαλλοντική αναπαραγωγική υγεία πραγματεύεται την επίδραση της έκθεσης σε περιβαλλοντικές τοξικές ουσίες (συνθετικά, χημικά και μέταλλα), ιδιαίτερα σε κρίσιμες περιόδους για την ανάπτυξη, όπως πριν από τη σύλληψη και κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Πραγματεύεται επίσης, την επίδραση περιβαλλοντικών τοξικών ουσιών και τις πιθανές συνέπειές τους στην αναπαραγωγική υγεία σε όλη τη διάρκεια της ζωής (γονιμότητα, σύλληψη, εγκυμοσύνη, ανάπτυξη στην παιδική και εφηβική ηλικία και υγεία στην ενήλικη ζωή)¹.

Κατά τη διάρκεια του δευτέρου παγκοσμίου πολέμου, υπήρξε δραματική αύξηση στην έκθεση και σε φυσικά και σε συνθετικά χημικά. Από το 2006 έχουν καταγραφεί 87.000 περιβαλλοντικά χημικά στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής².

Μολονότι πολλές περιβαλλοντικές τοξικές ουσίες μπορούν να επηρεάσουν την αναπαραγωγική υγεία, υπάρχει μία σημαντική κατηγορία χημικών, οι ενδοκρινικοί διαταράκτες (EDCs), οι οποίοι εμπλέκονται στην παραγωγή, στην απελευθέρωση, στη μεταφορά, στο μεταβολισμό, στη σύνδεση, στη δράση ή στην εξουδετέρωση των φυσικών ορμονών στο σώμα. Οι φυσικές ορμόνες, ως γνωστόν, είναι υπεύθυνες για τη διατήρηση της ομοιόστασης και τη ρύθμιση της ανάπτυξης. Μερικοί από τους γνωστούς ενδοκρινικούς διαταράκτες είναι η μπιςφαινόλη Α (BPA), οι φθαλάτες (phthalates) και ορισμένες πεστισιδές (pesticides), όπως για παράδειγμα η βινκλοζολίνη (vinclozolin), η δικοφόλη (dicofol) και η ατραζίνη

¹Μοναδα Ενδοκρινολογίας και Ανθρώπινης Αναπαραγωγής, Β' Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης
²Τμήμα Ενδοκρινολογίας της Αναπαραγωγής, Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική του Πανεπιστημίου Πατρών

Αλληλογραφία:
Δ. Πανίδης, Ενδοκρινολόγος
Μητροπόλεως 119
54 622, Θεσσαλονίκη
Τηλ.: 2310 992915
E-mail: panidisd@med.auth.gr
Κατατέθηκε: 25/1/08
Εγκρίθηκε: 1/9/08

(atrazine). Πολλοί από τους ενδοκρινικούς διαταράκτες μεταβάλλουν τη δράση των οιστρογόνων, των ανδρογόνων και των θυρεοειδικών ορμονών, ορμονών δηλαδή που είναι σημαντικές για τη φυσιολογική ανάπτυξη του εμβρύου^{3,4,5}. Επιπλέον, μερικοί από τους ενδοκρινικούς διαταράκτες ενδέχεται να μεταβάλλουν τη σύνθεση των ορμονών, τη σύνδεσή τους με πρωτεΐνες του πλάσματος και το μεταβολισμό τους στο ήπαρ⁶. Ακόμη, μπορεί να διακόπτουν τα νευρικά και τα ανοσολογικά σηματοδοτικά μονοπάτια^{7,8,9}. Τέλος, ενδέχεται να μεταβάλλουν τη ρύθμιση της γονιδιακής έκφρασης (μεθυλίωση του DNA, σταθερότητα του RNA, αποδόμηση των πρωτεϊνών)¹⁰. Σε ορισμένες περιπτώσεις, οι μεταβολές της μεθυλίωσης του DNA κληρονομούνται^{11,12}.

Φαίνεται λοιπόν, ότι οι ενδοκρινικοί διαταράκτες επηρεάζουν την αναπαραγωγή, δεδομένου ότι αλληλεπιδρούν με το ορμονικό σύστημα, το οποίο ρυθμίζει την ανάπτυξη και τη διατήρηση της υγείας του αναπαραγωγικού συστήματος. Ακόμη, επειδή οι ενδοκρινικοί διαταράκτες στοχεύουν και στο νευροενδοκρινικό σύστημα, το οποίο διαδραματίζει ρυθμιστικό και ομοιοστατικό ρόλο στον έλεγχο της φυσιολογίας του ανθρώπου, η έκθεση σε αυτές τις ουσίες ασκεί γενικότερες συνέπειες στην υγεία του ατόμου.

ΕΚΘΕΣΗ ΣΕ ΠΟΛΛΑΠΛΕΣ ΧΗΜΙΚΕΣ ΟΥΣΙΕΣ

Οι άνθρωποι εκτίθενται καθημερινά σε μίγμα περιβαλλοντικών τοξικών ουσιών, οι οποίες βρίσκονται στον αέρα, στο νερό και στην τροφή. Σε πρόσφατη μελέτη του κέντρου ελέγχου και πρόληψης των ασθενειών στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής, καταμετρήθηκαν 150 χημικές ουσίες σε ένα τμήμα του πληθυσμού και αρκετές από τις χημικές αυτές ουσίες, όπως τα συστατικά του καπνού, ο μόλυβδος, ο υδράργυρος και οι φθαλάτες, ανιχνεύθηκαν σε όλο σχεδόν τον πληθυσμό¹³. Στα μέχρι σήμερα δεδομένα, έρχεται να προστεθεί η συνεχώς αυξανόμενη γνώση και για τους μηχανισμούς ομοιόστασης του οργανισμού και για τους κινδύνους της υγείας, λόγω της έκθεσης σε πολλαπλές χημικές ουσίες¹⁴.

ΕΥΑΙΣΘΗΤΟΙ ΠΛΗΘΥΣΜΟΙ

Οι περιβαλλοντικές χημικές ουσίες ενδέχεται να προκαλέσουν ευρύ φάσμα επιδράσεων στον οργανισμό, οι οποίες εξαρτώνται από την οδό έκθεσης, από τη δόση και από την ευαισθησία του κάθε οργανισμού στη χημική ουσία. Η ηλικία, το φύλο και ο γονότυπος, είναι δυνατόν να παίζουν ρόλο στην ευαισθησία αυτή, καθώς επίσης και οι ανατομικές ανωμαλίες και διάφορες ασθένειες που προκαλούνται από την έκθεση στις χημικές ουσίες. Γνωρίζουμε για παράδειγμα, ότι τα παιδιά δεν είναι μικροί ενήλικες, δεδομένου ότι εμφανίζουν διαφορετικές συμπεριφορές, μεταβολισμό και διαφο-

ρετικές αντιδράσεις στις λοιμώξεις και στις περιβαλλοντικές προκλήσεις. Εξάλλου, και ορισμένοι ενήλικες μπορεί να αποτελούν πληθυσμό υψηλού κινδύνου στις περιβαλλοντικές χημικές ουσίες¹.

ΚΡΙΤΙΚΑ ΚΑΙ ΕΥΑΙΣΘΗΤΑ ΠΑΡΑΘΥΡΑ ΕΥΠΑΘΕΙΑΣ

Το κριτικό παράθυρο ευπάθειας είναι το χρονικό διάστημα κατά το οποίο οι περιβαλλοντικές τοξικές ουσίες μπορούν να επέλθουν ή να διακόψουν τη φυσιολογία του κύτταρου, του ιστού ή του οργάνου^{15,16}. Είναι η περίοδος που χαρακτηρίζεται από αυξημένο κυτταρικό πολλαπλασιασμό, ανάπτυξη και πολλαπλές αλλαγές στη μεταβολική δυνατότητα των αναπτυσσόμενων οργανισμών^{16,17}. Η έκθεση σε περιβαλλοντικές τοξικές ουσίες, κατά το χρονικό αυτό διάστημα, μπορεί να οδηγήσει σε μεταβολές αναστρέψιμες, εμμένουσες ή μη αναστρέψιμες. Οι τελευταίες ενδέχεται να έχουν σημαντικά μακροχρόνια αποτελέσματα, ακόμη και μεταδιδόμενες επιδράσεις στην υγεία των απόγονων.

Οι ερευνητές υποστήριξαν την ανάγκη ορισμού και των ευαίσθητων παραθύρων ευπάθειας. Η έκθεση σε περιβαλλοντικές τοξικές ουσίες, κατά τη διάρκεια των ευαίσθητων παραθύρων ευπάθειας, μπορεί ενδεχομένως να επηρεάσει την υγεία του ενήλικα, αλλά σε πολύ μικρότερο βαθμό, σε σύγκριση με την έκθεση σε περιβαλλοντικές τοξικές ουσίες που επιδρούν κατά τη διάρκεια του κριτικού παραθύρου ευπάθειας^{16,17,18}. Η έκθεση σε διαιθυλστιλβεστρόλη (DES), για παράδειγμα, προγραμματίζει εκ νέου την έκφραση των αποκριμένων στα οιστρογόνα γονιδίων ποντικών 3-5 ή 10-12 ημερών (κριτικό παράθυρο ευπάθειας), με αποτέλεσμα την αύξηση των ινομυωμάτων της μήτρας. Αντίθετα, η έκθεση σε περιβαλλοντικές τοξικές ουσίες ποντικών 17-19 ημερών (ευαίσθητο παράθυρο ευπάθειας) έδειξε μικρή, αλλά όχι στατιστικά σημαντική, αύξηση των ινομυωμάτων της μήτρας¹⁹.

Δεδομένου ότι η ανάπτυξη συνεχίζεται και ύστερα από τη γέννηση, κριτικά και ευαίσθητα παράθυρα ευπάθειας παρατηρούνται στο χρονικό διάστημα γύρω από τη σύλληψη, δηλαδή πριν, κατά τη διάρκεια και αμέσως μετά τη γονιμοποίηση του ωαρίου, καθώς και κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, της νεογνικής, της παιδικής και της εφηβικής ηλικίας.

ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΣΤΟ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ ΤΟΥ ΑΝΔΡΑ, ΨΥΤΕΡΑ ΑΠΟ ΕΚΘΕΣΗ ΣΤΗΝ ΕΝΗΛΙΚΗ ΖΩΗ

Ο Hauser και ο Sokol²⁰ ανέφεραν, σε ανθρώπους και πειραματόζωα, τις δυσμενείς δράσεις της έκθεσης, σε περιβαλλοντικές τοξικές ουσίες, στο ανδρικό αναπαραγωγικό σύστημα, κατά τη διάρκεια της ενήλικης ζωής. Τις τελευταίες δυο δεκαετίες, πολλές μελέτες σε

ζώα και πολλές κλινικές μελέτες, έδειξαν ότι ποικιλία χημικών μπορεί να διακόψει τη λειτουργία του άξονα υποθάλαμος-υπόφυση-όρχεις, δρώντας ως ορμονικοί ανταγωνιστές ή αγωνιστές ή διαταράσσοντας τις βιοχημικές διεργασίες της ορμονικής έκκρισης²⁰.

Παρόμοια με τις δράσεις που παρατηρούνται από την επίδραση περιβαλλοντικών τοξικών ουσιών κατά την ενδομήτρια ζωή, η έκθεση ενηλίκων τρωπικών σε φθαλάτες προκαλεί τοξικές βλάβες στους όρχεις, που χαρακτηρίζονται από ατροφία των όρχεων, από μείωση του αριθμού των σπερματοζωαρίων, από μεταβολές στη δομή και στη λειτουργία των κυττάρων Leydig, από τοξική δράση στα κύτταρα Sertoli και από απόπτωση των γεννητικών κυττάρων²¹. Οι μελέτες δείχνουν ότι η ευαισθησία εξαρτάται από την ηλικία έκθεσης στις περιβαλλοντικές τοξικές ουσίες. Έτσι, η έκθεση κατά τη διάρκεια της εμβρυϊκής ζωής προκαλεί πολύ σοβαρότερες διαταραχές από την έκθεση κατά τη διάρκεια της ενήλικης ζωής. Οι μελέτες για την επίδραση της έκθεσης στη φθαλάτη στην υγεία του αναπαραγωγικού συστήματος του άνδρα είναι περιορισμένες και τα αποτελέσματά τους είναι αντικρουόμενα. Για παράδειγμα, ορισμένοι μεταβολίτες της φθαλάτης αναφέρθηκε ότι προκαλούν ελάττωση της ποιότητας του σπέρματος σε άνδρες στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής²², όχι όμως σε άνδρες στη Σουηδία²³. Τα αντικρουόμενα αποτελέσματα των μελετών θα μπορούσαν να αποδοθούν στις διαφορετικές ηλικίες των πληθυσμών που ελέγχθηκαν (μεγαλύτεροι σε ηλικία άνδρες στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής) και στη διαφορετική σύνθεση του πληθυσμού που μελετήθηκε (γενικός πληθυσμός στη Σουηδία, υπογόνιμα ζευγάρια στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής)²⁰.

Οι πολυχλωριωμένες μπιφαινόλες (PCBs) αποτελούν μία άλλη βιομηχανική μολυσματική ουσία, για την οποία υπάρχουν δεδομένα έκθεσης των ανθρώπων, κατά την εμβρυϊκή και την ενήλικη ζωή. Επιδημιολογικές μελέτες έκθεσης σε υψηλές δόσεις με την τροφή, δείχνουν αύξηση της εκατοστιαίας αναλογίας των σπερματοζωαρίων με παθολογική μορφολογία και μείωση της διεισδυτικότητας των σπερματοζωαρίων σε ωάρια από χάμστερ 20 χρόνια μετά την έκθεση²⁴. Οι δράσεις στην ποιότητα του σπέρματος, ύστερα από έκθεση στην τοξική αυτή ουσία κατά τη διάρκεια της ενδομήτριας ζωής, ήταν παρόμοιες, δηλαδή αύξηση του αριθμού των σπερματοζωαρίων με παθολογική μορφολογία, ελάττωση της κινητικότητάς τους και μείωση της διεισδυτικότητάς τους σε ωάρια από χάμστερ^{25,26}.

Τα βαρέα μέταλλα, όπως ο μόλυβδος, ήταν από τα πρώτα τοξικά υλικά που αναγνωρίστηκαν, με βλαπτικές δράσεις στο αναπαραγωγικό σύστημα του ανθρώπου²⁷. Μελέτες σε ζώα καθώς και κλινικές και επιδημιολογικές μελέτες έδειξαν ότι η έκθεση στο μόλυβδο

διακόπτει όλα τα επίπεδα του αναπαραγωγικού άξονα, με το κεντρικό νευρικό σύστημα και τους όρχεις να αποτελούν τα πιο ευαίσθητα όργανα και την εφηβεία να αποτελεί το κριτικό παράθυρο ευπάθειας^{28,29,30}. Οι επιδημιολογικές μελέτες αναφέρουν δόσοεξαρτώμενη καταστολή της σπερματογένεσης, φυσιολογικές ή ελαττωμένες τιμές τεστοστερόνης ορού και απρόσφορα φυσιολογικά επίπεδα γοναδοτροπινών ούρων, ενώ τα επίπεδα της τεστοστερόνης ορού είναι χαμηλά, σε άνδρες με υψηλές συγκεντρώσεις μόλυβδου στο αίμα³¹. Πρόσφατα δεδομένα δείχνουν ότι ο μόλυβδος μπορεί επίσης, να προκαλέσει χρωμοσωματικές ανωμαλίες και υπογονιμότητα. Η τελευταία προκαλείται λόγω διαταραχής της ακροσωματικής αντίδρασης των σπερματοζωαρίων³². Μελέτες, στις οποίες εκτιμήθηκε η επίδραση άλλων βαρέων μετάλλων σε ανθρώπους, δείχνουν ότι το κάδμιο, ο υδράργυρος και το βόριο μπορούν επίσης να διαταράξουν τη λειτουργία του αναπαραγωγικού συστήματος³³.

Το διβρωμοχλωροπροπάνιο (DBCP) είναι το πλέον χαρακτηριστικό χημικό αγροτοκαλλιεργείας, όσον αφορά την τοξικότητά του στην ανδρική αναπαραγωγική λειτουργία. Η έκθεση στην τοξική αυτή ουσία, κατά την εργασία σε αγροτοκαλλιεργείες, προκάλεσε ολιγοσπερμία και αζωοσπερμία, βλάβη του γεννητικού επιθηλίου, γενετικές μεταβολές στο σπέρμα (double Y-bodies), ανδρική υπογονιμότητα, αυξημένα ποσοστά αποβολών στις γυναίκες των ανδρών που εκτέθηκαν, ορμονικές διαταραχές και αλλαγές στα ποσοστά των φύλων των παιδιών³⁴. Οι διαταραχές, που προκάλεσε η τοξική αυτή ουσία, επανήλθαν στο φυσιολογικό ύπερα από τη διακοπή της έκθεσης σε αυτή^{35,36}. Η τοξική δράση στο αναπαραγωγικό σύστημα άλλων χημικών αγροτοκαλλιεργείας, όπως οι οργανοφωσφορικές πεστισίδες, η βινκλοζολίνη και το DDT, δεν έχει απόλυτα διευκρινιστεί. Εντούτοις, κάποιες μελέτες σε ζώα και ανθρώπους δείχνουν δυσμενή επίδραση στην ποιότητα του σπέρματος και αντιανδρογόνες δράσεις³⁴.

Άλλες κατηγορίες χημικών, οι οποίες παρουσιάζουν ενδιαφέρον λόγω της ευρείας έκθεσης των ανθρώπων και των ζώων και οι οποίες ασκούν ενδεχομένως τοξική δράση στο αναπαραγωγικό σύστημα, είναι η BPA, οι φθαλάτες, οι πυρεθροειδείς πεστισίδες και η μόλυνση του αέρα²⁰. Τα δεδομένα όμως, που αναφέρονται στην επίδραση των τοξικών αυτών ουσιών στους ανθρώπους, είναι πολύ περιορισμένα.

Παρά τη μεγάλη συχνότητα καπνίσματος στα ενήλικα άτομα του γενικού πληθυσμού, οι γνώσεις, όσον αφορά την επίδραση του καπνίσματος στην αναπαραγωγική ικανότητα του άνδρα, είναι ακόμη πολύ περιορισμένες. Σε μετα-ανάλυση, βρέθηκε ότι το κάπνισμα ασκεί αρνητική επίδραση στον αριθμό και στην κινητικότητα των σπερματοζωαρίων σε υγιείς δότες σπέρματος, όχι

όμως και σε ασθενείς με υπογονιμότητα³⁷. Εντούτοις, τα αποτελέσματα από μελέτες με μεγάλο αριθμό ατόμων, όσον αφορά τη συσχέτιση ανάμεσα στο κάπνισμα και στην αναπαραγωγική ικανότητα των ανδρών είναι αντικρουόμενα, δεδομένου ότι ορισμένοι ερευνητές έδειξαν αρνητική δράση του καπνίσματος στο σπέρμα^{38,39,40}, ενώ άλλοι όχι^{41,42,43,44}. Επιπλέον, δεν έχει ακόμη διευκρινιστεί εάν το κάπνισμα έχει επίδραση στα επίπεδα των ανδρογόνων. Έτσι, σε ορισμένες πρόσφατες μελέτες αναφέρθηκε αύξηση των επιπέδων της τεστοστερόνης και της ανασταλτίνης Β σε καπνιστές^{45,46}, ενώ σε άλλες δε βρέθηκε καμία μεταβολή^{41,47}.

Μέχρι σήμερα, οι περισσότερες μελέτες, σχετικά με την επίδραση του καπνίσματος στην ποιότητα του σπέρματος και στη λειτουργία των επικουρικών γεννητικών αδένων, αφορούσαν ασθενείς που προέρχονταν από κλινικές υπογονιμότητας³⁷. Σημειώνεται πάντως, ότι οι υπογόνιμοι άνδρες ίσως να μην αποτελούν αντιπροσωπευτικό δείγμα του γενικού πληθυσμού, όσον αφορά την ευαισθησία τους σε περιβαλλοντικές τοξικές ουσίες και σε παράγοντες του τρόπου ζωής για την αναπαραγωγική ικανότητα. Μπορεί να είναι δύσκολο να διαχωριστούν οι μεμονωμένες αρνητικές επιδράσεις του καπνίσματος από άλλους παράγοντες που συνυπάρχουν σε υπογόνιμους άνδρες^{41,42}.

Σε μία πρόσφατη μελέτη⁴⁸, αναφέρθηκε σημαντικά ελαττωμένος ολικός αριθμός σπερματοζωαρίων (ανά εκσπερμάτιση) στους καπνιστές, χωρίς μεταβολές στην κινητικότητα των σπερματοζωαρίων. Ακόμη αναφέρθηκε δοσοεξαρτώμενη μείωση των επιπέδων της FSH στους καπνιστές. Η αρνητική λοιπόν, επίδραση του καπνίσματος ήταν περισσότερο εμφανής στο συνολικό αριθμό των σπερματοζωαρίων ανά εκσπερμάτιση και όχι στον αριθμό των σπερματοζωαρίων ανά ml. Είναι ενδεχόμενο η ελάττωση του συνολικού αριθμού των σπερματοζωαρίων να οφείλεται στο μικρότερο όγκο του σπέρματος στους καπνιστές. Σύμφωνα με πρόσφατα δεδομένα³⁸, χαμηλότερος όγκος σπέρματος βρέθηκε σε ασθενείς που κάπνιζαν περισσότερα από 20 τσιγάρα την ημέρα. Ο χαμηλότερος όγκος σπέρματος μπορεί να οφείλεται σε μειωμένη λειτουργία του προστάτη στους καπνιστές⁴⁹.

Ο μηχανισμός με τον οποίο το κάπνισμα επηρεάζει την παραγωγή του σπέρματος δεν είναι ακόμη γνωστός⁵⁰. Η επίδραση του εισπνεόμενου καπνού δεν επηρεάζει τις κύριες παραμέτρους του σπέρματος⁴⁸. Η παρατήρηση αυτή ενισχύει την άποψη ότι ο εισπνεόμενος καπνός, από μόνος του, δεν ασκεί αρνητική επίδραση στην ποιότητα του σπέρματος. Η αρνητική επίδραση οφείλεται ενδεχομένως σε συνδυασμό παραγόντων που απελευθερώνονται με το κάπνισμα⁴⁸.

Οι πολυκυκλικοί αρωματικοί υδρογονάνθρακες, που απελευθερώνονται με το κάπνισμα, φαίνεται ότι ελαττώ-

νουν τη γονιμότητα σε άρρενα και σε θήλεα ποντίκια⁵¹ και ότι ασκούν αρνητική επίδραση στη λειτουργία των κύτταρων Sertoli⁵². Η γοναδοτοξική επίδραση του καπνίσματος ενδέχεται να οφείλεται και σε οξειδωτική βλάβη³⁹.

Έχει αναφερθεί ότι οι πολυκυκλικοί αρωματικοί υδρογονάνθρακες εμποδίζουν την παραγωγή τεστοστερόνης από τα κύτταρα Leydig⁵³. Το εύρημα της αναστροφής συσχέτισης του καπνίσματος με το μέγεθος του προστάτη⁵⁴ θα μπορούσε να δείξει την αντιανδρογόνο επίδραση του καπνίσματος. Τα τελευταία στάδια της σπερματογένεσης, ως γνωστόν, εξαρτώνται από την τεστοστερόνη^{52,55} και η παραγωγή του σπέρματος ενδέχεται να εμποδίζεται από τα χαμηλά επίπεδα της ορμόνης στο περιβάλλον των όρχεων, δεδομένου ότι η συγκέντρωση της τεστοστερόνης μέσα στους όρχεις είναι εκατό φορές υψηλότερη από ό,τι στο πλάσμα και επομένως, μικρή διαταραχή της λειτουργίας των κύτταρων Leydig μπορεί να επηρεάσει τη σπερματογένεση, χωρίς μεταβολές των επιπέδων της ορμόνης στο περιφερικό αίμα.

Η μείωση του αριθμού των σπερματοζωαρίων συνδυάζεται συνήθως, με αύξηση των επιπέδων της FSH και ελάττωση των τιμών της ανασταλτίνης Β. Στη μελέτη του Richthoff και των συνεργατών του⁴⁸, βρέθηκαν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα FSH στους μη καπνίζοντες, ενώ οι συγκεντρώσεις της LH, της ανασταλτίνης Β, της τεστοστερόνης και της SHBG δε διέφεραν ανάμεσα στις δυο ομάδες. Δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διάφορα στα επίπεδα της FSH μεταξύ των μη καπνιστών και της υποομάδας των καπνιστών, που κάπνιζαν ένα έως εννέα τσιγάρα την ημέρα. Εντούτοις, όταν συγκρίθηκαν οι μη καπνιστές με την υποομάδα των καπνιστών, που κάπνιζαν περισσότερα από δέκα τσιγάρα την ημέρα, τα επίπεδα της FSH βρέθηκαν σημαντικά υψηλότερα για τους μη καπνιστές. Επιπλέον, ο αριθμός των τσιγάρων παρουσίαζε θετική συσχέτιση με τα επίπεδα της ανασταλτίνης Β⁴⁸.

Μολονότι ο μηχανισμός που είναι υπεύθυνος για την αύξηση της ανασταλτίνης Β και την ελάττωση της παραγωγής σπέρματος με το κάπνισμα δεν είναι ξεκάθαρος, θα μπορούσε να υποστηριχτεί ότι η έκθεση στο κάπνισμα ασκεί ενδεχομένως ανασταλτική δράση στη σπερματογένεση, ύστερα από τη φάση της μείωσης, με επακόλουθο, με την επίδραση κάποιων άγνωστων έως σήμερα παρακρινικών παραγόντων, την αύξηση των τιμών της ανασταλτίνης Β από τα κύτταρα Sertoli και τη μείωση των επιπέδων της FSH. Έχουν αναφερθεί υψηλές τιμές ανασταλτίνης Β, σε άτομα με αναστολή της σπερματογένεσης, ύστερα από τη φάση της μείωσης, λόγω μειωμένης ευαισθησίας στα ανδρογόνα⁵⁶. Σε άλλες μελέτες, αναφέρθηκαν αυξημένα επίπεδα FSH σε άρρενες καπνιστές ύστερα από το τριακοστό έτος της ηλικίας⁴⁸. Για το λόγο αυτό, ισχύει η άποψη ότι το μα-

κροχορόνιο κάπνισμα μπορεί να οδηγήσει σε αναστολή της σπερματογένεσης, επηρεάζοντας τα αρχικά στάδια της παραγωγής του σπέρματος.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Υπάρχουν ενδείξεις που ενισχύουν την άποψη ότι η έκθεση σε περιβαλλοντικές τοξικές ουσίες στην ενήλικη ζωή ασκεί δυσμενείς δράσεις στο αναπαραγωγικό σύστημα του άνδρα.

Summary

Katsikis I, Georgopoulos N.A, Daniilidis A, Timamopoulou E, Panidis D.

The effect of environmental contaminants, during adulthood, to reproductive health and fertility

Helen Obstet Gynecol 20(4):305-311, 2008

Approximately 87,000 chemical substances are registered for commercial use in the United States, with ubiquitous human exposures to environmental contaminants in air, water, food, and consumer products. Polycyclic aromatic hydrocarbons increase apoptosis in oocytes when administered in utero and in adulthood and may also operate in testicular germ cells. There is evidence in humans that the exposure to several classes of environmental contaminants during adulthood causes adverse male reproductive outcomes. The studies indicate an age-dependent sensitivity to exposure, with prenatal exposure causing the most, and adult exposures the least, severe effects.

There is evidence in humans that the exposure to several classes of environmental contaminants during adulthood causes adverse male reproductive outcomes.

Key words: environmental contaminants, reproductive health, endocrine disrupting chemicals, sperm quality, fertility.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Woodruff TJ, Carlson A, Schwartz JM, Giudice LC. Proceedings of the Summit on Environmental Challenges to Reproductive Health and Fertility: executive summary. *Fertil Steril* 2008; 89: 281-300.
2. US EPA. What is the TSCA Chemical Substance Inventory. Vol 2007. Washington DC: US Environmental Protection Agency, 2006.
3. McLachlan JA. Environmental signaling: what embryos and evolution teach us about endocrine disrupting chemicals. *Endocr Rev* 2001; 22: 319-41.
4. Zoeller RT, Dowling ALS, Herzig CTA, Iannacone EA, Gauger KJ, Bansal R. Thyroid hormone, brain development, and the environment. *Environ Health Perspect* 2002; 110 (suppl 3): 355-61.
5. Gray LE Jr, Wilson VS, Stoker T, Lambright C, Furr J, Noriega N, Howdeshell K, Ankley GT, Guillette L. Adverse effects of environmental antiandrogens and androgens on reproductive development in mammals. *Int J Androl* 29: 96-104.
6. Guillette LJ Jr, Gunderson MP. Alterations in the development of the reproductive and endocrine systems of wildlife exposed to endocrine disrupting contaminants. *Reproduction* 2001; 122: 857-64.
7. Fournier M, Brousseau P, Tryphonas H, Cyr D. Biomarkers of immunotoxicity: an evolutionary perspective. In: Guillette LJ Jr, Crain DA, eds. *Endocrine disrupting contaminants: an evolutionary perspective*. Philadelphia, PA: Francis and Taylor Inc., 2000: 182-215.
8. Guillette LJ Jr. Endocrine disrupting contaminants-beyond the dogma. *Environ Health Perspect* 2006; 114 (suppl 1): 9-12.
9. Osteen KG, Sierra-Rivera E. Does disruption of immune and endocrine systems by environmental toxins contribute to development of endometriosis? *Semin Reprod Endocrinol* 1997; 15: 301-8.
10. Edwards TM, Myers JP. Environmental exposures and gene regulation in disease etiology. *Environ Health Perspect* 2007; 115: 1264-70.
11. Anway MD, Cupp AS, Uzumcu M, Skinner MK. Epigenetic transgenerational actions of endocrine disruptors and mate fertility. *Science* 2005; 308: 1466-9.
12. Crews D, Gore AC, Hsu TS, Dangleben NL, Spintetta M, Schallert T, Anway MD, Skinner MK. Transgenerational epigenetic imprints on mate preference. *Proc Nat Acad Sci USA* 2007; 104: 5942-6.
13. CDC. Third national report on human exposure to environmental chemicals. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention, 2005.
14. Howdeshell KL, Furr J, Lambright CR, Rider CV, Wilson VS, Gray LE Jr. Cumulative effects of dibutyl phthalate and dietlyhexyl steroid hormones and genes. *Toxicol Sci* 2007; 99: 190-202.
15. Morford LL, Henck JW, Breslin WJ, J.M. DeSesso. Hazard identification and predictability of children's health risk from animal data. *Environ Health Perspect* 2004; 112: 266-71.
16. Louis RH. Periconception window: advising the pregnancy planning couple. *Fertil Steril*. In press.
17. Calabrese EJ. Sex differences in susceptibility to toxic industrial chemicals. *Br J Ind Med* 1986; 43: 577-9.
18. Ben-Shlomo Y, Kuh D. A life course approach to chronic disease epidemiology: conceptual models, empirical challenges and interdisciplinary perspectives. *Int J Epidemiol* 2002; 31: 285-93.

19. Cook JD, Davis BJ, Goewey JA, Berry TD, Walker CL. Identification of a sensitive period for developmental programming that increases risk for uterine leiomyoma in Eker rats. *Reprod Sci* 2007; 14: 121–36.
20. Hauser R, Sokol R. Science linking environmental contaminant exposures with fertility and reproductive health impacts in the adult male. *Fertil Steril*. In press.
21. Sharpe RM, Skakkebaek NE. Testicular dysgenesis syndrome: mechanistic insights and potential new downstream effects. *Fertil Steril*. In press.
22. 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: 682–91.
23. Jonsson BA, Richthoff J, Rylander L, Giwercman A, Hagmar L. Urinary phthalate metabolites and biomarkers of reproductive function in young men. *Epidemiology* 2005; 16: 487–93.
24. Hsu PC, Huang W, Yao WJ, Wu MH, Guo YL, Lambert GH. Sperm changes in men exposed to polychlorinated biphenyls and dibenzofurans. *JA-MA* 2003; 289: 2943-4.
25. Guo YL, Hsu PC, Hsu CC, Lambert GH. Semen quality after prenatal exposure to polychlorinated biphenyls and dibenzofurans. *Lancet* 2000; 356: 1240–1.
26. Hauser R. The environment and male fertility: recent research on emerging chemicals and semen quality. *Semin Reprod Med* 2006; 24: 156–67.
27. Cunningham M. Chronic occupational lead exposure: the potential effect on sexual function and reproductive ability in male workers. *Aaohn J* 1986; 34: 277–9.
28. Benoff S, Jacob A, Hurley IR. Male infertility and environmental exposure to lead and cadmium. *Hum Reprod Update* 2000; 6: 107–21.
29. Telisman S, Cvitkovic P, Jurasovic J, Pizent A, Gavella M, Rocic B. Semen quality and reproductive endocrine function in relation to biomarkers of lead, cadmium, zinc, and copper in men. *Environ Health Perspect* 2000; 108: 45–53.
30. Apostoli P, Kiss P, Porru S, Bonde JP, Vanhoorne M. Male reproductive toxicity of lead in animals and humans. ASCLEPIOS Study Group. *Occup Environ Med* 1998; 55: 364–74.
31. Lancranjan I, Popescu HI, Gavanescu O, Klepsch I, Serbanescu M. Reproductive ability of workmen occupationally exposed to lead. *Arch Environ Health* 1975; 30: 396–401.
32. Winder C. Reproductive and chromosomal effects of occupational exposure to lead in the male. *Reprod Toxicol* 1989; 3: 221–33.
33. Sheiner EK, Sheiner E, Hammel RD, Potashnik G, Carel R. Effect of occupational exposures on male fertility: literature review. *Ind Health* 2003; 41: 55–62.
34. Figa-Talamanca I, Traina ME, Urbani E. Occupational exposures to metals, solvents and pesticides: recent evidence on male reproductive effects and biological markers. *Occup Med (Lond)* 2001; 51: 174–88.
35. Potashnik G, Porath A. Dibromochloropropane (DBCP): a 17-year reassessment of testicular function and reproductive performance. *J Occup Environ Med* 1995; 37: 1287–92.
36. Lantz GD, Cunningham GR, Huckins C, Lipshultz LI. Recovery from severe oligospermia after exposure to dibromochloropropane. *Fertil Steril* 1981; 35: 46–53.
37. Vine MF, Margolin BH, Morisson HI, Hulka BS. Cigarette smoking and sperm density: a meta-analysis. *Fertil Steril* 1994; 61: 35-43.
38. Pasqualotto FF, Sobreiro BP, Hallak J, Pasqualotto EB, Lucon AM. Cigarette smoking is related to a decrease in semen volume in a population of fertile men. *Br J Urol* 2006; 97: 324-6.
39. Shen HM, Chia SE, Ni ZY, New AL, Lee BL, Ong CN. Detection of oxidative DNA damage in human sperm and the association with cigarette smoking. *Reprod Toxicol* 1997; 11: 675-80.
40. Stutz G, Zamudio J, Santillan ME, Vincenti L, de Cuneo MF, Ruiz RD. the effect of alcohol, tobacco, and aspirin consumption on seminal quality among healthy young men. *Arch Environ Health* 2004; 59: 548-52.
41. Vogt HJ, Heller WD, Borelli S. Sperm quality of healthy smokers, ex-smokers, and never smokers. *Fertil Steril* 1986; 45: 106-10.
42. Saaranen M, Suonio S, Kauhanen O, Saarikoski S. Cigarette smoking and semen quality in men of reproductive age. *Andrologia* 1987; 19: 670-6.
43. Lewin A, Gonen O, Orvieto R, Schenker JG. Effect of smoking on concentration, motility and zona-free hamster test on human sperm. *Arch Andrology* 1991; 27: 51-4.
44. Pacifici R, Altieri I, Gandini L, Lenzi A, Pichini S, Rosa M, Zuccaro P, Dondero F. Nicotine, cotinine and trans-3-hydroxycotinine levels in seminal plasma of smokers: effects on sperm parameters. *Ther Drug Monit* 1993; 15: 358-63.
45. Jensen MS, Mabeck LM, Toft G, Thulstrup AM, Bonde JP. Lower sperm counts following prenatal tobacco exposure. *Hum Reprod* 2005; 20: 2559-66.
46. Svartberg J, Jorde R. Endogenous testosterone lev-

- els and smoking in men. The fifth Tromso study. *Int J Androl* 2006; 19: 323-37.
47. Andersen AN, Semczuk M, Tabor A. Prolactin and pituitary-gonadal function in cigarette smoking infertile patients. *Andrologia* 1984; 16: 391-6.
48. Richthoff J, Elzanaty S, Rylander L, Hagmar L, Giwercman A. Association between tobacco exposure and reproductive parameters in adolescent males. *Inter J Androl* 2008; 31: 31-9.
49. Pakrashi A, Chatterjee S. Effect of tobacco consumption on the function of male accessory glands. *Int J Androl* 1995; 5: 232-6.
50. Russel MA, Jarvis MJ, Devitt G, Feyerabend C. Nicotine intake by snuff users. *Brit Med J* 1981; 283: 814-7.
51. Mac Kenzie KM, Angevine DM. Infertility in mice exposed in utero to benzo(a)pyrene. *Biol Reprod* 1981; 24: 183-91.
52. Raychoudhury SS, Kubinski D. Polycyclic aromatic hydrocarbon-induced cytotoxicity in cultured rat Sertoli cells involves differential apoptotic response. *Environ Health Persp* 2003; 111: 33-8.
53. Inyang F, Ramesh A, Kopsonbut P, Niaz MS, Hood DB, Nyanda AM, Archibong AE. Disruption of testicular steroidogenesis and epididymal function by inhaled benzo(a)pyrene. *Reprod Toxicol* 2003; 17: 527-37.
54. Kupeli B, Soygur T, Aydos K, Ozdilier E, Kupeli S. The role of cigarette smoking in prostatic enlargement. *Br J Urol* 1997; 80: 201-4.
55. De Gendt K, Swinnen JV, Saunders PT, Schoonjans L, Dewerchin M, Devos A. A Sertoli cell-selective knockout of the androgen receptor causes spermatogenic arrest in meiosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2004; 101: 1327-32.
56. Giwercman A, Kledal TS, Schwartz M, Giwercman Y, Leffers H, Zazzi H, Wedell A, Skakkebaek NE. Preserved male fertility despite decreased androgen sensitivity caused by mutation in the ligand-binding domain of the androgen receptor gene. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2253-9.