



33. HORMONALE STORINGEN

1. Inleiding

Als één probleem inzake gezondheid-milieu de aandacht van de wetenschap trekt, dan is het wel dat van de hormonale storingen. Een aantal pollutanten wordt er immers van verdacht een schadelijk effect te hebben op de endocriene functies van de mens. Dit effect kan op verschillende manieren tot uiting komen, aangezien het endocrien systeem bijzonder complex is en talloze functies vervult. Daarom leek het ons essentieel een factsheet aan dit thema te wijden. De factsheet begint met enkele algemene begrippen en geeft vervolgens een overzicht van de diverse potentiële hormonale storingen waarvan melding wordt gemaakt in de literatuur.

Het endocrien systeem bestaat uit klieren die rechtstreeks hormonen afscheiden in het bloed. Tot de endocriene klieren behoren de schildklier en de bijschildklier, de hypofyse, de thymus, de eierstokken, de teelballen, de bijniere en de alveesklier. De producten van de exocriene klieren daarentegen wordt uitgescheiden via de tegumenten (huid, lichaams- en hoofdhaar ...) of de slijmvliezen.

De Wereldgezondheidsorganisatie (WGO) preciseerde recent dat de definitie van het endocriene systeem moest worden aangepast aan de ontdekking van andere chemische stoffen die een regulerende functie hebben en rechtstreeks worden afgescheiden, niet door klieren maar door bepaalde cellen zoals neuronen. Deze stoffen worden "cytocriene stoffen" genoemd. Cytocriene stoffen worden dus mee opgenomen in de lijst van hormonen, afgescheiden door de endocriene klieren (insuline, glucocorticoïden, thyroxine, oestrogenen, testosteron, progesteron, groeihormoon, prolactine, ...).

Deze nieuwe begrippen tonen aan hoe complex het endocrien systeem wel is. Het speelt dan ook een cruciale rol in de regeling van ons metabolisme en is onontbeerlijk om te kunnen leven. Het endocrien systeem beïnvloedt de ontwikkeling, de voeding, het gedrag, de voortplanting, de groei (ook die van de botten), de verterings-, cardiovasculaire- en nierfuncties. De belangrijkste taak van het endocrien systeem is een vorm van homeostasie in stand te houden en te vermijden dat een te hoge hormonenconcentratie een schadelijk effect heeft op het metabolisme (WGO). Insuline is hiervan een uitstekend voorbeeld. Deze stof heeft namelijk als functie de bloedsuikerspiegel (glykemie) binnen normale marges te houden, d.w.z. voldoende hoog om geen bewustzijnsverlies door hypoglykemie te veroorzaken en laag genoeg om uitscheiding van glucose via de urine te vermijden.

Alle endocriene stoffen werken volgens hetzelfde principe en gebruiken informatie die van de doelwitcellen naar de regelcellen wordt verzonden om de afscheiding van hormonen te regelen. Het systeem kan zelfs rekening houden met feedback van andere doelwitcellen, zodat het eigenlijk volledig geïntegreerd is. Zo kan een reactie op stress verschillende processen/endocriene assen activeren.

Hormoonverstorende stoffen (ook wel endocriene disruptoren, hormoonverstoorders of hormoonontregelaars genoemd) zijn chemische stoffen van natuurlijke of synthetische oorsprong die de werking van het endocrien systeem kunnen ontregelen en dus een mogelijke impact hebben op de aanmaak, de afscheiding, de opslag, het transport, de werking of de uitscheiding van de hormonen (1).

Volgens de Europese Unie is een hormoonverstorende stof (HS) "een lichaamsvreemde stof of mengsel die/dat de functies van het endocrien systeem ontregelt en schadelijke effecten heeft op de gezondheid van een intact organisme of op die van zijn nakomelingen of subpopulaties".

Wij bespreken hier alleen de impact van HSen op de mens. Er bestaan talrijke publicaties over hun effecten op in het wild levende dieren, maar die komen hier niet aan bod.

2. Werkingsmechanismen

De blootstelling aan HSen kan rechtstreeks gebeuren door het verbruik van natuurlijke substanties (zoals fyto-oestrogenen in soja, tarwekiemen of hop) of geneesmiddelen (zoals orale contraceptiva). Zij kan ook plaatsvinden door contact met kunststof, verf, reinigingsmiddelen en cosmetica. Een andere mogelijke oorzaak is milieuverontreiniging (lucht, water, bodem, vissen of schaaldieren die als voedsel worden gebruikt, ...) (2).



De werking van het endocriene systeem kan op drie manieren worden ontregeld (3):

- door imitatie van de werking van het natuurlijke hormoon: de HS bindt aan de celreceptor van dit hormoon en veroorzaakt een normale reactie, die agonistisch wordt genoemd;
- door blokkering van de werking van het natuurlijke hormoon: de HS bindt aan de hormonale receptor en verhindert de verzending van een signaal, wat neerkomt op een antagonistische reactie;
- door ontregeling van het mechanisme voor de aanmaak, het transport, het metabolisme en de uitscheiding van de hormonen, waardoor de concentratie van natuurlijk in het organisme aanwezige hormonen verandert.

Het probleem van de HSen is complex: de verdachte stoffen zijn talrijk, maar slechts zelden kan een causaal verband tussen milieublootstelling aan één van deze stoffen en hormonale storingen bij de mens bewezen worden (dit is in mindere mate het geval bij dieren, waar meer bewijzen worden gevonden) (1).

Van heel wat stoffen die in het kader van experimenteel onderzoek het endocriene systeem ontregelen, wordt vermoed dat het HSen zijn zonder dat hun effecten op de gezondheid of de ecosystemen daadwerkelijk worden geïdentificeerd of aangetoond. Wanneer de humane gezondheid wordt aangetast of ecosystemen worden ontregeld, kan men vermoeden dat dit veroorzaakt wordt door HSen. Echter, het is dikwijls niet mogelijk om dit aan één specifieke stof toe te schrijven.

Het effect van een HS is afhankelijk van vele parameters zoals het niveau, de duur en het moment van de blootstelling (4). Wat het blootstellingsniveau bij hormonale ontregelingen betreft, is de relatie tussen dosis en effect een belangrijk twistpunt (5). Bepaalde stoffen lijken in lage doses een meer uitgesproken effect te hebben dan in middelhoge doses. In het algemeen moet voor vele stoffen echter nog bewezen worden dat zij effecten hebben bij een lage dosis. Wat de blootstellingsduur betreft, bestaan er vraagtekens over het cumulatieve effect van een langdurige blootstelling aan een lage dosis. Voor het blootstellingsmoment moeten we ons buigen over de endocriene ontwikkeling. De door het endocriene systeem nagestreefde homeostasie en het bijbehorende balansproces (de afscheiding van hormonen verminderen indien de feedback positief is, of verhogen indien de feedback negatief is) moeten namelijk vooraf worden geprogrammeerd. Deze programmering lijkt te gebeuren tijdens de ontwikkeling van de foetus/het pasgeboren kind. Een abnormale omgeving in dit levensstadium zou tot programmeerfouten kunnen leiden. Deze theorie berust onder meer op het voorbeeld van de intra-uteriene groeiachterstand. Hoewel kinderen die deze achterstand oplopen meestal een normale groei bereiken na de geboorte, vertonen ze een hoge incidentie van insulineresistentie. Bijgevolg hebben ze een verhoogd risico op diabetes, zwaarlijvigheid en cardiovasculaire aandoeningen op latere leeftijd. Bovendien treedt de puberteit bij hen dikwijls in op jongere leeftijd. Dit verschijnsel zou kunnen verklaard worden door een adaptatie van de foetus aan een te gering voedselaanbod en een verhoogde concentratie glucocorticoïden.

Volgens de WGO moeten de volgende punten in overweging worden genomen om de impact van hormoonverstorende stoffen in te schatten:

- blootstelling op volwassen leeftijd kan gecompenseerd worden door de normale homeostasiemechanismen en geen noemenswaardig of opspoorbaar effect hebben;
- blootstelling tijdens de programmering van het endocriene systeem kan een blijvende verandering in de werking van dit systeem of in de gevoeligheid voor stimulerende of remmende signalen tot gevolg hebben;
- blootstelling aan eenzelfde concentratie van endocriene stoffen in verschillende levensstadia of tijdens verschillende seizoenen kan verschillende effecten hebben;
- gelet op de integratie van de diverse endocriene assen kunnen de effecten andere processen beïnvloeden dan die men zou verwachten;
- gelet op het voorgaande moet bijzondere aandacht worden geschonken aan de extrapolatie van de metingen van de hormonale activiteit die respectievelijk *in vitro* en *in vivo* werden uitgevoerd.

Een ander verschijnsel dat in aanmerking moet worden genomen wanneer men het werkingsmechanisme van HSen onderzoekt, is het gecombineerde effect van stoffen die het endocriene systeem kunnen ontregelen. Sinds meer dan 10 jaar lopen er onderzoeksprojecten op dit onderwerp. Echter, er blijven vele vragen open onder meer over de effecten van stoffen die verschillende uitwerkingen hebben (6).



De kwetsbaarheid van individuen is eveneens een punt dat aandacht verdient. De leeftijd, het geslacht, het genenbestand maar ook de levenswijze (voedingsgewoonten, tabaksgebruik, ...) kunnen de impact van een stof op het organisme beïnvloeden (5).

3. Effecten op de gezondheid

Een brede waaier van aandoeningen wordt in verband gebracht met hormoonverstorende stoffen. Het voortplantingssysteem is het meest genoemde doelwit, met verschijnselen die gaan van onvruchtbaarheid tot congenitale stoornissen. Afgezien van de voortplanting kunnen andere endocriene assen beïnvloed worden, met pathologieën als mogelijk gevolg.

In 2002 (7) publiceerde de WGO (bijgewerkt in 2004 (8)) een scherpstelling waarbij 4 grote domeinen van de menselijke gezondheid aan bod kwamen: de voortplanting, het neurogedragssysteem, de werking van het immuunsysteem en kanker. Zoals de auteurs van deze publicatie stellen is de volgorde waarin deze 4 domeinen worden geplaatst een afspiegeling van het continuüm van het leven, van conceptie tot volwassen leeftijd. Waarom uitgerekend deze onderwerpen uitdiepen? Omdat we weten dat de geslachtshormonen en de schildklierhormonen bepalende factoren zijn voor de ontwikkeling en de werking van de voortplanting, het centraal zenuwstelsel en het immuunsysteem. Er is trouwens al veel onderzoek verricht naar de effecten van HSen op de belangrijkste hormonen van deze systemen en op hun doelwitorganen. Voor bepaalde kankers werd aangetoond dat endocriene mediators een rol spelen. Hierna vindt u een analyse van deze publicatie van de WGO. Zij wordt aangevuld door recente publicaties over dit onderwerp (5, 9, 10, 11, 12).

Hoewel er enkele voorbeelden zijn waarbij het schadelijke effect op de menselijke gezondheid na een aanzienlijke blootstelling aan stoffen uit het milieu duidelijk bewezen is, zijn de gegevens minder eenduidig voor een geringe blootstelling. Hetzij blootstelling aan één bepaalde chemische stof of aan mengsels van stoffen met een soortgelijke potentiële werking. Het vraagstuk van de geringe blootstellingsniveaus is essentieel voor de volksgezondheid. Omdat het zo moeilijk is om vergelijkingen te maken tussen studies op mensen, epidemiologische studies en laboratoriumstudies die op verschillende tijdstippen, op verschillende plaatsen en in verschillende omstandigheden werden uitgevoerd, blijft het haast onmogelijk om sluitende conclusies te trekken over het bestaan van globale gezondheidstendensen. Het ontbreken van nauwkeurige blootstellingsgegevens bemoeilijkt bovendien het onderzoek van hypothesen met betrekking tot de mogelijke oorzaken van geïdentificeerde tendensen. Op dezelfde wijze bemoeilijkt het ontbreken van blootstellingsgegevens tijdens de kritieke periode van foetusontwikkeling het aantonen van causale verbanden tussen blootstelling en effecten die zich op latere leeftijd manifesteren.

3.1. Voortplantingsstoornissen

Aangezien er al een fiche over voortplantingsstoornissen bestaat volgt hierna enkel specifieke informatie over de hormoonverstorende stoffen.

3.1.1. Kwaliteit van het sperma

De spermatogenese is het proces waarbij spermatozoïden worden aangemaakt op basis van de spermatogonia uit de teelballen. Dit proces wordt aangestuurd door cytotocriene hormonen. Het is dan ook een potentieel doelwit voor chemische stoffen met een hormoonverstorende werking zoals: (anti-)oestrogenen, (anti-) androgenen, remmers van de steroïdsynthese of agentia die de groeifactoren imiteren (mimics).

De vruchtbaarheid van de man neemt af wanneer de spermatozoïdenconcentratie zeer laag is. Hoewel er geen consensus bestaat over de drempelwaarde van spermatozoïden die het sperma dient te bevatten om vruchtbaar te zijn, kan men stellen dat een concentratie lager dan 40×10^6 deze functie in gevaar brengt. Nog andere kenmerken van het sperma beïnvloeden de vruchtbaarheid, zoals het percentage beweeglijke of morfologisch normale spermatozoïden.

De WGO analyseerde een groot aantal studies over de spermakwaliteit. De algemene conclusie luidt dat de gepubliceerde gegevens het bestaan van een temporele en geografische variatie van de spermaproductie suggereren. Tot op heden kan niet worden bevestigd of er werkelijk sprake is van een wereldwijde daling van het aantal en de kwaliteit van de spermatozoïden en indien dit het geval is, hoe het de vruchtbaarheid beïnvloedt. Zo kan men bij vruchtbare mannen concentraties of hoeveelheden spermatozoïden meten die variëren van $48,5 \times 10^6/\text{ml}$ in Iowa tot $131,5 \times 10^6/\text{ml}$ in New York.



Er bestaan ook vele hiaten in de publicaties. Zo zijn de gegevens meestal retrospectief en afkomstig van mannen die werden gerekruteerd om andere redenen dan een objectieve studie van de spermakwaliteit (spermadonatie, diagnose van onvruchtbaarheid, monsterneming voor invriezing vóór vasectomie, enz...). Biases met betrekking tot de methodologie en de kenmerken van de bestudeerde bevolking komen ook vaak voor. Op het vlak van de methodologie spelen de wijze waarop het sperma verzameld wordt, het type analyse, de onthoudingsperiode vóór de afname van het sperma, het beschouwde aantal ejaculaties, de invloed van het seizoen en de gekozen statistische methode een rol. Factoren die verband houden met de kenmerken van de populatie zijn de herkomst van de mannen, hun beroep, hun leeftijd, hun medische en medicamenteuze antecedenten, hun voedings- en kledingsgewoonten, tabaksgebruik, seksuele activiteit en vruchtbaarheid. Al deze biases worden zelden gedocumenteerd in de publicaties.

Een meer diepgaande analyse van de blootstelling lijkt aangewezen op 2 cruciale momenten in het leven van de man: vóór of rond de geboorte, wanneer de hormoonverstorende stoffen de ontwikkeling van het voortplantingssysteem kunnen aantasten, en na de puberteit, wanneer een toxisch effect de spermatogenese kan ondermijnen.

Eenzijds is de hypothese dat chemische stoffen die zich als hormoonontregelaars gedragen een disfunctie van de teelballen kunnen veroorzaken biologisch plausibel en door proefondervindelijk onderzoek gestaafd. Anderzijds lijken de momenteel beschikbare gegevens ontoereikend te zijn om conclusies te trekken.

3.1.2. Fecunditeit en fertiliteit

De kwaliteit van het sperma is geen synoniem voor fertiliteit of fecunditeit. Hoewel beide termen dikwijls verward worden, gaat het hier om verschillende begrippen. Een "fertiel" koppel heeft al minimaal één kind verwekt. Fecunditeit is de capaciteit van een koppel om een kind te verwekken.

Zij wordt dikwijls gescoord op basis van de tijd die nodig is om zwanger te worden. Deze indicator wordt trouwens veel gebruikt in de epidemiologie en werd gevalideerd om de impact van externe factoren (zoals tabak) op de voortplanting te beoordelen.

Men stelt een geografisch verschil vast wat betreft de benodigde tijd om zwanger te worden. Deze termijn is bijzonder kort in Finland (waar de kwaliteit van het sperma bovendien hoog lijkt), en langer in het Verenigd Koninkrijk.

Wat de blootstelling aan chemische stoffen betreft, wordt het beroepsmilieu intensief onderzocht. Zo lijken vrouwen die in de landbouwsector werken een hoog risico van infertiliteit te vertonen. Het effect van blootstelling aan pesticiden bij de man is omstrepen. Er bestaat geen eensgezindheid tussen de studies. Sommigen vermelden de impact van een blootstelling aan aromatische oplosmiddelen.

Naast het beroep wordt het eten van met PCB's en kwik besmette vis soms aangehaald als risicofactor voor infertiliteit bij mannen en vrouwen. Ook het gebruik van fyto-oestrogenen (soja) bij vrouwen wordt genoemd als mogelijke oorzaak.

Wanneer er een verband is tussen de conceptietermijn en de milieublootstelling, dan heeft dit in het algemeen betrekking op hoge doses verontreinigende stoffen. Volgens de WGO is de relatie tussen de verandering van tendens in de tijd die nodig is voor het zwanger worden en de HSen speculatief. De menselijke voortplanting is immers een zeer complex verschijnsel dat kan worden gewijzigd door diverse factoren en dat afhankelijk is van de kenmerken van de 2 partners.

3.1.3. Spontane abortus

Een spontane abortus is de onderbreking van een zwangerschap vóór de 20e week, wanneer de foetus minder dan 500 g weegt. De incidentie van spontane abortussen wordt op 50% geraamd, waarbij er bij de meeste spontane onderbrekingen van een zwangerschap geen enkel klinisch teken wordt vastgesteld.

De bekende oorzaken van spontane abortussen zijn primaire chromosomale misvormingen voor het derde trimester en veeleer uteriene misvormingen voor het tweede trimester. Een hoge leeftijd van de ouders, de pariteit, antecedenten van spontane abortus, een behandeling zoals een chemotherapie, bestralingen en blootstelling aan narcosemiddelen zijn andere mogelijke factoren. Tabak en ethanol, alleen of gecombineerd, en drugsgebruik zoals cocaïne en andere drugs kunnen eveneens het verlies van de foetus bevorderen.



De effecten van het milieu op spontane abortussen zijn moeilijk te onderzoeken. Studies over dit vraagstuk krijgen kritiek omwille van de approximatieve meting van de blootstelling van de vrouwen, het ontbreken van een chemische bloedanalyse om deze blootstelling te bevestigen, de grootte van de steekproef, de selectiebiases eigen aan de geringe participatiegraad, enz...

Onder de milieufactoren hebben de pesticiden en vooral de fenoxherbiciden de wetenschappelijke aandacht getrokken. DBCP, 2,4-D, DDT, organische chloorverbindingen en carbamaten worden in dat verband genoemd. Er werd echter geen enkel verband aangetoond tussen de blootstelling aan dit type van pesticiden en een spontane abortus. Ook kon er geen enkel hormoonverstorend mechanisme worden geïdentificeerd, hoewel men weet dat een aantal pesticiden oestrogene, anti-androgene of anti-progestatieve effecten hebben. Aangezien progesteron essentieel is voor het intreden en het behoud van de zwangerschap bij de mens, is het aannemelijk dat een endocriene ontregeling van dit hormoon theoretisch een spontane abortus zou kunnen bevorderen. Er bestaat echter nog twijfel over de kans dat een blootstelling aan een geringe dosis, zoals men die aantreft in het milieu, een dergelijk effect kan hebben, tenzij de stof zich ophoopt in het lichaam.

Ten slotte zijn volgens de WGO epidemiologische studies met een nauwgezette methodologie nodig om dit vraagstuk uit te diepen. Hier dient men rekening te houden met het feit dat voortijdig verlies van de foetus zeer moeilijk is vast te stellen aangezien abortussen in een later stadium van de zwangerschap doorgaans te wijten zijn aan uteriene misvormingen.

3.1.4. Geslachtsverhouding

De geslachtsverhouding wordt omschreven als het aantal mannelijke geboortes gedeeld door het aantal vrouwelijke geboortes. Ze wordt beschouwd als een mogelijke "schildwachtmerker" voor de gezondheid van humane populaties. De geslachtsverhouding is normaal stabiel in de tijd, wat een belangrijke veronderstelling is.

In diverse landen (bv. Canada, VS, Denemarken, Latijns-Amerika, ...) werd een verlaging van deze waarde geregistreerd. In andere landen, zoals Italië en Griekenland, noteerde men een stijgende tendens. Er werd ook melding gemaakt van regionale verschillen in eenzelfde land. In de VS is er bovendien een verschil naargelang de huidskleur. Bij blanken werd een tendens tot verlaging van de geslachtsverhouding vastgesteld, bij de zwarte bevolking gebeurde net het omgekeerde.

Bij dieren hebben diverse onderzoeken het effect van een externe hormonenontregeling op de geslachtsverhouding aangetoond. Bij de mens zijn slechts beperkte gegevens beschikbaar over de factoren die de geslachtsverhouding beïnvloeden. De externe factoren die op dit vlak een rol kunnen spelen zijn medisch, professioneel of milieugebonden van aard. Op het medische vlak zijn de factoren die de geslachtsverhouding (kunnen) verlagen: de hogere leeftijd van vaders en moeders, *in vitro* bevruchting, inductie van de eisprong, non-hodgkinlymfoom, hepatitis en multipele sclerose. De hormonale status van de ouders op het ogenblik van de conceptie zou een cruciale factor zijn in dit proces. Bepaalde klinische waarnemingen liggen in de lijn van deze theorie, zoals de verhoging van het aandeel van de meisjes na inductie van de eisprong met clomifeencitraat (dat zich als een anti-androgeen gedraagt) of de verhoging van het aandeel van de jongens na toediening van testosteron bij mannen die zich proberen voort te planten. Mannen die beroepsmatig aan DBCP-pesticiden werden blootgesteld, werden geconfronteerd met ernstige fertiliteitsproblemen en met een significante daling van het aantal mannelijke geboortes tot gevolg. Men vermoedt ook dat blootstelling aan organische chloorverbindingen en aan vinclozoline, een anti-androgeen, de geslachtsverhouding kan veranderen. Voorts worden de aluminiumindustrie, afvalstoffen van narcosegassen, anorganische boraten, alcohol, lood, oplosmiddelen en luchtverontreiniging genoemd. Het endocriene karakter van deze effecten is echter niet aangetoond. Ten slotte moet zeker de verandering in de geslachtsverhouding ten gunste van meisjes, waargenomen bij de bevolking van Seveso die aan TCDD werd blootgesteld, worden vermeld. De effecten waren des te meer uitgesproken naarmate de serumconcentratie van TCDD hoger was: van de 9 koppels met de hoogste blootstellingsgraad had geen enkel jongens. Deze bevinding is echter gebaseerd op kleine steekproeven, ze kan niet verklaard worden door endocriene factoren en wordt niet bevestigd door andere studies.

Tot besluit benadrukt de WGO dat de hypothese van een effect van HSen in het milieu op de geslachtsverhouding bij de mens niet gecontroleerd is en bijgevolg bijkomende onderzoeken verdient. Vooreerst omdat wat wordt waargenomen in extreme omstandigheden, zoals de inductie van de eisprong met geneesmiddelen, niet overeenstemt met de blootstellingen in het milieu. Vervolgens omdat de verandering in de tendensen op het vlak van de geslachtsverhouding niet algemeen is.



3.1.5. Misvormingen van het mannelijk voortplantingssysteem

Bij zoogdieren is het vrouwelijk geslacht het vooraf bestaand geslachtelijk fenotype. Om het mannelijke fenotype te ontwikkelen moet een reeks gebeurtenissen plaatsvinden en gecoördineerd worden. Een defect in de expressie van bepaalde genen of de werking van bepaalde hormonen kan dan ook tot het vrouwelijke fenotype leiden, hoewel het genotype mannelijk is.

In het foetale stadium doen de meeste gebeurtenissen die bepalend zijn voor de vorming van het voortplantingssysteem (zoals de ontwikkeling van de Sertoli-cellen) zich voor tijdens de eerste drie maanden van de zwangerschap (bij ratten daarentegen doen ze zich aan het eind van de dracht voor).

3.1.5.1. Hypospadie en cryptorchidie

Cryptorchidie is een aandoening waarbij een teelbal niet is ingedaald in het scrotum. De bekende risicofactoren zijn de etnische afkomst, familiale antecedenten, het gebruik van pijnstillers tijdens de zwangerschap, de geboortevolgorde en zwaarlijvigheid bij de moeder. Vele van die factoren zijn ook risicofactoren voor hypospadie, een misvorming waarbij de urinebuis uitmondt aan de basis van de penis of ter hoogte van de bilnaad.

Er wordt melding gemaakt van een stijging van de prevalentie, al lijkt ze sinds 1985 veeleer gedaald te zijn. De prevalentie verschilt bovendien zeer sterk naargelang de regio (van 0,37 tot 41 op 10.000 pasgeboren kinderen voor hypospadie en van 3 tot 1.340 op 10.000 voor cryptorchidie). Die verschillen zijn waarschijnlijk toe te schrijven aan de diagnosemethoden en genetische/etnische verschillen.

Er werd gesuggereerd dat een blootstelling aan HSen op jonge leeftijd mogelijk misvormingen van het genitaal kanaal veroorzaakt, de spermaproductie vermindert en tot teelbalkanker leidt. Enerzijds is cryptorchidie immers een risicofactor voor de ontwikkeling van teelbalkanker. Anderzijds werd recent aangetoond in Denemarken dat bepaalde onvruchtbare mannen een verhoogd risico van deze kanker vertonen. Er lijkt dus een verband te bestaan tussen deze aandoeningen van het mannelijk voortplantingssysteem.

Aangezien de ontwikkeling van het mannelijk genitaal kanaal afhankelijk is van de regeling van de geslachtshormonen, is het niet overdreven te stellen dat hypospadie en cryptorchidie de hormonenhuishouding kunnen verstoren. Hun inductie is trouwens bewezen bij dieren die tijdens hun ontwikkeling werden blootgesteld aan oestrogenen. Bij de mens werden misvormingen van het voortplantingskanaal waargenomen bij de zonen van vrouwen die aan DES waren blootgesteld. Het ging om cryptorchidie, cysten in de bijbal en andere genitale afwijkingen, maar niet om hypospadie. Ten slotte werd tijdens de 6-14 weken van de zwangerschap een lage concentratie circulerend testosteron vastgesteld bij jongens die cryptorchidie bleken te hebben. Het is dan ook plausibel dat milieucontaminanten die in staat zijn de turn-over van testosteron te verhogen, de synthese van androgenen te verlagen of een androgene antagonistische werking uit te oefenen op de receptor, kunnen bijdragen tot de prevalentie van cryptorchidie.

De meeste studies hebben zich toegelegd op pesticiden. Dikwijls wordt slechts een zeer klein aantal gevallen onderzocht en zijn te weinig blootstellingsgegevens beschikbaar. Gezien de resultaten van studies op proefdieren en de vaststelling dat hormonale mechanismen een rol spelen in de etiologie van de afwijkingen van het mannelijk voortplantingskanaal, zijn aanvullende studies nodig.

3.1.5.2. Prostaat

De prostaat is gevoelig voor oestrogenen. Bepaalde studies hebben aangetoond dat een neonatale blootstelling aan oestrogenen (zelfs kortstondige) de ontwikkeling van de prostaat blijvend kan verstoren en dat zij aan de basis kan liggen van een verhoogde incidentie van hyperplasie, dysplasie en adenocarcinoom van de prostaat op volwassen leeftijd. De rol van oestrogenen en prolactine in het optreden van een prostaatontsteking staat eveneens ter discussie. Afgezien van kanker zijn evenwel geen gegevens beschikbaar over de epidemiologische tendensen van de prostaataandoeningen.

3.1.6. Endometriose

Endometriose is een oestrogeenafhankelijke aandoening, gekenmerkt door de aanwezigheid van baarmoederslijmvlies en -weefsel buiten de baarmoederholte. Dit is een veel voorkomende aandoening in de gynaecologie en een belangrijke oorzaak van onvruchtbaarheid. Ongeveer 14% van de vrouwen tijdens de voortplantingsleeftijd zou ermee te maken krijgen. Tot op heden is er geen theorie die een nauwkeurige verklaring geeft voor dit syndroom. Anderzijds bestaan er klinische bewijzen van een (dosis-effect) relatie tussen endometriose en de aanwezigheid van endogene of exogene oestrogenen en progesteron. De exogene toediening van oestrogeen maakt de ziekte erger.



Orale contraceptie van haar kant zou de incidentie van deze aandoening verminderen, wat waarschijnlijk is toe te schrijven aan de toevoeging van progesteron die de baarmoederbloeding afzwakt ten gevolge van de vermindering van het oestrogeen. Hoewel er geen endometriose is zonder oestrogenen, zouden die veeleer de ziekte aanwakkeren dan ze specifiek te veroorzaken.

Endometriose werd met bepaalde chemische stoffen in verband gebracht op basis van een reeks klinische observaties en waarnemingen op dieren. Diverse studies wijzen PCB's en dioxines met de vinger, maar die resultaten worden door anderen betwist. Verscheidene onderzoeken bogen zich over de rol van TCCD in de ontwikkeling van endometriose. Het potentieel effect van deze stof wordt echter niet gestaafd door een biologische plausibiliteit, aangezien ze zich als een anti-oestrogeen gedraagt. Het werd ook niet bevestigd door een studie op de overlevenden van Seveso. Ook ftalaten werden recent door sommigen aangehaald (5) Met de huidige beschikbare gegevens over mensen kan de relatie tussen HSen en endometriose hoe dan ook noch bevestigd noch weerlegd worden. Het onderzoek moet worden voortgezet om de enkele hypothesen waarover we nu beschikken al dan niet te staven. Volgens de WGO zou ook duidelijkheid moeten worden gebracht in de mechanismen die de link leggen tussen het endocrien systeem en het immuunsysteem in verband met deze ziekte.

3.1.7. Andere effecten

Drie negatieve effecten op de voorplanting werden potentieel in verband gebracht met HSen. Het gaat om het intreden van de pubertijd op jongere leeftijd, het micro-polycysteus-ovariumsyndroom en verkorting van de borstvoedingsperiode.

3.1.7.1. Voortijdige puberteit

De ontwikkeling van secundaire geslachtskenmerken vóór de leeftijd van 8 jaar bij meisjes en van 9 jaar bij jongens wordt als een diagnosecriterium voor voortijdige puberteit beschouwd. De WGO vermeldt diverse studies die een verband aantonen tussen tekens van voortijdige pubertijd (zoals voortijdige ontwikkeling van borsten of menarche bij meisjes) en blootstelling aan oestrogenen of oestro-mimetica. Tot de aangehaalde stoffen behoren DES, ethynilestradiol, menastrol, PBB, pp'-DDE, metoxychloor.

3.1.7.2. Micro-polycysteus-ovariumsyndroom (PCOS)

Het polycysteus-ovariumsyndroom wordt beschreven als een aanhoudende toestand van chronische anovulatie. De klinische verschijnselen van dit syndroom zijn zeer variabel. Soms zijn er tekens van hyperandrogenisme zoals hirsutisme, androgene alopecie, hyperseborroe en acne. Zwaarlijvigheid van het androïde type kan zich eveneens voordoen evenals glucose-intolerantie (cismef). Gebruik van orale contraceptiva kan deze symptomen uitstellen of afzwakken. De incidentie van PCOS is momenteel niet bepaald (volgens sommigen zou 22% van de vrouwen aan de aandoening lijden). De aandoening wordt in ieder geval waarschijnlijk ondergediagnostiseerd.

Momenteel kan enkel in het kader van dierproeven een verband worden gelegd tussen dit syndroom en een blootstelling in het milieu aan chemische stoffen zoals oestrogeen of testosteron. Geen enkel diermodel lijkt zich te lenen voor extrapolatie naar de fysiopathologie van de mens.

3.1.7.3. Verkorting van de borstvoedingsperiode

Men weet dat de lactatie beïnvloed kan worden door farmacologische doses van orale contraceptiva die zowel oestrogenen als progestativa bevatten. Dergelijke contraceptiva zijn trouwens gecontra-indiceerd vóór het einde van de borstvoeding. Bepaalde gegevens duiden op een verband tussen de duur van de lactatie en de blootstelling aan bepaalde chemische verbindingen zoals DDE, maar uit die zeldzame waarnemingen kan geen enkele conclusie worden getrokken.

3.1.8. Conclusies

De belangrijkste factor die het trekken van conclusies over de effecten op de reproductieve gezondheid van de mens en het potentieel verband met de HS bemoeilijkt, is het ontbreken van blootstellingsgegevens. Wanneer dergelijke gegevens al bestaan, zijn ze uitermate beperkt. In de meeste studies wordt de blootstelling trouwens niet echt gemeten, maar afgeleid. Een ander probleem dat vele studies op mensen met elkaar gemeen hebben is de omvang van de steekproef. Deze is doorgaans te klein om een eventueel effect te kunnen detecteren.

Hoewel in bepaalde aspecten van de menselijke voortplanting duidelijk geografische verschillen en temporele trends waarneembaar zijn, is niet aangetoond dat die verschijnselen het gevolg zijn van veranderingen in het endocriene systeem.



Ondanks al die beperkingen is potentiële beschadiging van de menselijke voortplanting ten gevolge van blootstelling aan HS uit biologische oogpunt zeer plausibel, gelet op:

- de bekende effecten van endogene en exogene hormonen op talrijke betrokken processen;
- de bewezen negatieve effecten op de voortplanting, waargenomen bij in het wild levende dieren en bij proefdieren die werden blootgesteld aan HSen.

Die biologische plausibiliteit en de waargenomen veranderingen in de menselijke voortplanting zijn, althans in bepaalde regio's en voor bepaalde parameters, voldoende om de aandacht te trekken en dit onderwerp tot een prioritair onderzoeksdomein te maken.

De gegevens met betrekking tot de effecten van chemische stoffen op de vrouwelijke reproductieve gezondheid zijn dun gezaaid in de literatuur, en dit zowel op de mens als op proefdieren. De bestaande gegevens komen hoofdzakelijk van de biologische kennis over de invloed van de geslachtshormonen op de ontwikkeling van het voortplantingsstelsel en op de voortplantingsfuncties bij volwassenen, veeleer dan van studies over de chemische stoffen in het milieu. Wat de mannelijke reproductieve gezondheid betreft, suggereren diverse studies een mogelijke vermindering van de kwaliteit van het sperma in bepaalde gebieden, terwijl weer andere die achteruitgang niet objectiveren. Gezien de intra- en interindividuele variaties van de kenmerken van het menselijk sperma, de heterogeniteit van de bestudeerde populaties, het gebrek aan informatie over de bestudeerde populaties, de beperkte omvang van de steekproef in vele studies en de onzekerheid over de kwaliteit en de standaardisering van de meeste gepubliceerde studies, is het moeilijk conclusies te trekken. Aangezien het om grote populaties gaat zou dit domein voorrang moeten krijgen voor toekomstig onderzoek. Bovendien zijn de studies over personen die aan bekende HSen zijn blootgesteld zeldzaam en moeten zij aangemoedigd worden.

Een essentieel onderzoeksdomein om verder uit te diepen is de impact van een HS-cocktail. Bepaalde onderzoekers hebben namelijk aangetoond dat een mengsel van 3 stoffen (flutamide, vinclozine en procymidone), elk in een dosis waarvan bekend is dat ze niet schadelijk is en toegediend bij drachtige ratten, een effect kan uitoefenen op het mannelijk voortplantingsapparaat (onder meer door een verhoogde incidentie van hypospadie) (13). Het is cruciaal dat dit onderwerp verder wordt uitgediept.

3.2. Neuro-gedragsstoornissen

Het zenuwstelsel speelt een belangrijke rol in de coördinatie van diverse fysiologische functies van het organisme en beïnvloedt bijgevolg de ontwikkeling, de kennis en het gedrag. Van bepaalde chemische stoffen (waaronder substanties met een potentiële hormoonverstorende werking) zijn neurotoxische effecten aangetoond die diverse dysfuncties veroorzaken zoals motorische problemen, geheugenverlies en gedragsverandering. Blootstelling tijdens de ontwikkeling van het zenuwstelsel roept bijzonder veel vragen op omdat de aard en de ernst van de gevolgen afhankelijk kunnen zijn van het exacte moment van de blootstelling. Bovendien kan zij leiden tot onomkeerbare neuro-gedragsveranderingen die zich op latere leeftijd voordoen.

Door de complexiteit van het zenuwstelsel en van zijn integratiefuncties kan een grote verscheidenheid aan potentiële doelwitten verstoord worden volgens een brede waaier van mechanismen, waaronder de hormoonontregeling. Stoffen die op dat vlak genoemd worden zijn organische chloorhoudende pesticiden.

Voorbeelden hiervan zijn DDT en/of zijn metabolieten DDE, chloordecon, chlordan, enkele fungiciden (methoxychlor, fenarimol) en meervoudig gehalogeneerde aromatische koolwaterstoffen (PHAH) zoals PCDD (polychloordibenzodioxine), PCB (polychloorbifenyl), PBB (broombifenyl) en PCDF's (dibenzofuranen).

De pre- of postnatale blootstelling aan PHAH's (hoofdzakelijk PCB) werd in verband gebracht met neuro-gedragsafwijkingen (lager IQ, leermoeilijkheden, afwijking van het seksueel gedrag bij kinderen (10)), al werden inconsequenties vastgesteld wat het effectenspectrum betreft. Het hypothyroïde effect van deze stoffen is aangetoond, maar het is niet zeker dat deze dysfunctie een causale rol speelt in de afwijkingen van de neuro-gedragsfuncties. Hetzelfde geldt voor de interacties van de PHAH's met de geslachtssteroïden. Dierproeven ondersteunen een biologische plausibiliteit. De steroïden van de geslachtsklieren zijn namelijk betrokken bij diverse processen die in verband staan met de neuroplasticiteit zoals de ontwikkeling, het wondherstel en de bescherming van het zenuwstelsel tegen diverse aandoeningen zoals neurotoxica, oxidatieve stress en andere schadelijke invloeden.



Door de hormonenwerking in elk van deze processen te veranderen, kunnen HSen het zenuwstelsel dus gevoeliger maken voor schadelijke gebeurtenissen. Zeldzamer zijn evenwel de epidemiologische studies die dit type van effecten meten (Yu-Chen studie bij kinderen).

3.3. Verminderde werking van het immuunsysteem

De belangrijkste functie van het immuunsysteem is ons lichaam te verdedigen tegen infectieuze agentia en tegen bepaalde neoplastische cellen. In dit proces spelen talrijke cellen en diverse neurotransmitters een rol. Doorgaans maakt men het onderscheid tussen een specifieke, aangeboren weerstand en een verworven immuniteit via de lymfocyten.

De componenten van het immuunsysteem zijn in het hele lichaam aanwezig. Lymfocyten zijn afkomstig van de centrale (het rode beenmerg en de thymus) en de perifere (lymfeklieren, milt en lymfweefsels van de slijmvliezen) lymfeorganen.

Op het vlak van de toxiciteit zijn twee mechanismen mogelijk. Het immuunsysteem kan een passief doelwit vormen voor chemische aantasting, wat een afwijking van de immunofunctie tot gevolg heeft met immunosuppressie en vatbaarheid voor infectieuze of neoplastische aandoeningen. Het systeem kan echter ook reageren op de aanwezigheid van een antigeen van een chemische stof via de specifieke afweer met overgevoeligheid, allergie of zelfs een auto-immuunziekte als mogelijk resultaat.

Talrijke chemische verbindingen hebben immunotoxische eigenschappen, maar weinig studies hebben kunnen aantonen dat die immunotoxiciteit wordt overgebracht door hormoonverstorende mechanismen. Een voorbeeld van een dergelijke stof is DES, een verbinding met oestrogene activiteit die bij blootstelling *in utero* een kleine immunologische verandering kan veroorzaken die een mogelijke indicator is van potentiële problemen bij de regeling van het immuunsysteem. Deze effecten werden waargenomen bij farmacologische doses van DES en niet bij kleine doses zoals die voorkomen in het milieu. Het is dus de vraag hoe groot de kans is dat zich bij geringe doses effecten voordoen. Deze twijfel wordt ondersteund door het ontbreken van immunitaire effecten van methoxychlor. Van bepaalde PCB's, PCD's en PCDD's is aangetoond dat zij diverse immunitaire parameters kunnen veranderen na een accidentele of beroepsmatige blootstelling of zelfs na een blootstelling in het milieu bij foetussen en pasgeboren kinderen. De voor de mens gemelde gegevens voor DES, PCB, PCD en PCDD liggen in de lijn van de studies op proefdieren. Aangezien het onderliggende mechanisme van deze immunitaire effecten niet bekend is, wordt bijkomend onderzoek aanbevolen.

3.4. Kanker

De toegenomen incidentie van bepaalde hormoonafhankelijke kankers zoals borst-, baarmoeder-, prostaat- en teelbalkanker in Europa en in Noord-Amerika wordt vaak voorgesteld als een bewijs dat de algemene bevolking wordt blootgesteld aan HSen. Het is een feit dat enkel de verbetering van de diagnostie technieken de toename van de incidentie niet kan verklaren. Bovendien wordt ze vastgesteld tijdens een periode waarin het gebruik en de lozing van chemische stoffen in het milieu een hoge vlucht nemen. De werkingsmechanismen die aan de basis liggen van het verband tussen deze kankers en de HSen zijn ook plausibel aangezien studies op proefdieren en mensen hebben aangetoond dat deze kankers kunnen worden gemoduleerd door het hormonaal milieu. In het multistagemodel van de carcinogenese kunnen chemische stoffen zich gedragen als tumorinitiatoren, als tumorpromotoren of als een combinatie van beide. In die context worden HSen met een oestrogene activiteit doorgaans beschouwd als tumorpromotoren.

Dit hoofdstuk buigt zich over de menselijke gegevens die de mogelijke verbanden tussen HSen in het milieu en het risico van bepaalde kankers in het daglicht stellen. Borstkanker wordt in een afzonderlijke fiche besproken en wordt hier alleen even aangestipt.

3.4.1. Borstkanker

Borstkanker wordt toegeschreven aan talrijke factoren waaronder het genenbestand, de levenswijze, de voeding, de status van de endogene hormonen en milieufactoren. Meer onderzoek is absoluut nodig om meer te weten te komen over de mogelijke interacties van die factoren en hun modulering door individuele genetische beschermingsfactoren.

De voorbije jaren werden vele epidemiologische studies uitgevoerd om te bepalen in welke mate in het milieu aanwezige HSen een rol spelen in een verhoging van het risico van borstkanker. Tot op heden blijven de resultaten weinig overtuigend, maar er moet worden opgemerkt dat de gepubliceerde studies doorgaans de blootstelling aan HSen meten bij volwassen vrouwen.



Het moment van blootstelling is een kritieke risicofactor zoals in andere contexten werd aangetoond bij mensen, bijvoorbeeld voor stralingen en tabaksgebruik of bij proefdieren. Bovendien kan de blootstelling van volwassen vrouwen plaatsgevonden hebben *in utero*, tijdens de vroege kinderjaren of de adolescentie, of in het midden van de jaren '90 toen het milieu minder verontreinigd was met organische chloorverbindingen. Onderzoek naar de cruciale rol van het blootstellingsmoment is dan ook essentieel. In afwachting blijft de bijdrage van de HSen in de incidentie van borstkanker een omstreden thema.

3.4.2. Baarmoederslijmvlieskanker

Baarmoederkanker komt veel voor in ontwikkelde landen, hoewel de incidentie niet toeneemt.

Het weefsel waaruit de bovenste laag van de baarmoeder is samengesteld, is uitermate gevoelig voor hormonale afwijkingen. De (anti-)oestrogenen zijn trouwens een belangrijke erkende risicofactor voor baarmoederkanker. Het endometrium is dus een potentieel doelwit voor de effecten van HSen. Over dit onderwerp zijn echter weinig epidemiologische gegevens beschikbaar. De enkele studies over het verband tussen deze kanker en de blootstelling aan organische chloorverbindingen geven geen uitsluitsel. Tot op heden werd vooral het beschermende effect van isoflavonen uit de voeding (hoofdzakelijk uit soja) aangetoond.

3.4.3. Teelbalkanker

Teelbalkanker is de meest voorkomende vorm van kanker bij mannen van 25 tot 34 jaar. Sinds de jaren 20 is zijn incidentie toegenomen, hoewel er grote verschillen zijn van land tot land. Zo komt de ziekte 4 keer meer voor in Denemarken dan in buurland Finland en 3 keer meer bij mannen van het Kaukasisch ras dan bij Afro-Amerikanen in de VS.

Doorgaans ontstaat deze kanker in de kiemcellen die het zaad produceren. Een vroegtijdige (prenatale of postnatale) invloed van risicofactoren wordt vermoed, vooral omdat cryptorchidie (zie hoger) een bekende oorzaak van teelbalkanker is. Tot op heden heeft echter geen enkele epidemiologische studie het verband gelegd tussen blootstelling aan oestrogenen of anti-androgenen (zoals DDE) en teelbalkanker. Er moet dus onderzoek worden uitgevoerd, enerzijds om een dierenmodel te ontwikkelen voor het testen van de etiologische factoren van deze kanker en anderzijds om andere risicofactoren te bepalen voor deze kanker bij de mens (inclusief voedingsgerelateerde en beroepsmatige factoren). Aanzien de geografische verschillen in de incidentie van teelbalkanker parallel lopen met de verschillen in de incidentie van cryptorchidie, hypospadië en verminderde spermakwaliteit, zou gemeenschappelijk onderzoek over die aandoeningen aangewezen zijn.

3.4.4. Prostaatcancer

Prostaatcancer is in de ontwikkelde landen de meest voorkomende kanker bij de man. Sinds het midden van de jaren 1980 stijgt de incidentie (leeftijdsgestandaardiseerd), grotendeels door de verbetering van opsporing en diagnose.

Over de oorzaken van prostaatcancer is weinig bekend, behalve dat het gaat om een hormoonafhankelijke aandoening die met een hormoonbehandeling kan worden gemoduleerd. Een hoog verbruik van soja via de voeding lijkt in verband te staan met een lager risico op de ontwikkeling van deze kanker. Over de rol van de blootstelling aan HSen in het milieu zijn weinig overtuigende gegevens beschikbaar. De meeste publicaties hebben immers betrekking op studies uitgevoerd in beroepsmiddelen en geven geen informatie over de individuele blootstelling van de mannen. Ondanks alles kan niet worden uitgesloten dat chemische contaminanten uit het milieu en HSen een rol spelen als bijdragende factoren voor de ontwikkeling van adenocarcinoom in de prostaat. Proefdiergegevens tonen bovendien aan dat de glandulaire ontwikkeling van de prostaat en zijn neiging om een kanker te ontwikkelen, kunnen worden beïnvloed door een peri- of postnatale blootstelling aan oestrogenen, fyto-oestrogenen en androgenen.

3.4.5. Schildklierkanker

Schildklierkanker komt zelden voor en is niet dodelijk. Zijn incidentie is 2 tot 3 keer hoger bij vrouwen dan bij mannen. In de Scandinavische landen lijkt de incidentie van deze kanker hoger te zijn. De enige duidelijke oorzaak die tot heden kon worden geïdentificeerd is de blootstelling aan röntgen- en ioniserende stralingen. Jodiumtekort is een risicofactor voor de ontwikkeling van hyperplastische letsels van de schildklier, maar zijn rol in de incidentie van de kanker is omstreden.



De schildklier speelt een sleutelrol in talrijke endocriene, metabole en fysiologische functies. De schildklierhormonen zijn bijzonder belangrijk voor de processen die bepalend zijn voor de groei en de ontwikkeling. Zij zijn ook betrokken bij het carcinogeneseproces en kunnen de vorming en de groei van tumoren en metastasen beïnvloeden. Het is bewezen dat bepaalde chemische stoffen in het milieu (zoals PCB's) schadelijk zijn voor de schildklier. Tot op heden werd echter geen enkele stof geïdentificeerd als zijnde carcinogeen voor de menselijke schildklier.

3.4.6. Conclusies

Ondanks de biologische plausibiliteit en enkele dierproeven die aantonen dat HSen kunnen bijdragen tot hormoonafhankelijke kankers, leveren de momenteel beschikbare wetenschappelijke gegevens geen bewijzen van een causaal verband bij de mens. Hetzij omdat, zoals bij teelbalkanker, de studies op mensen dit verband (nog) niet hebben onderzocht of zoals bij borstkanker de bewijzen voor een oorzakelijk verband weinig overtuigend zijn. Anderzijds is de beschikbare informatie niet van die aard om de hypothese te bekrachtigen dat HSen zoals PCB's, dieldrin e.a. een rol kunnen spelen in de incidentie van borst-, baarmoederhals-, prostaat- en teelbalkanker. Bijkomend onderzoek is nodig om het effect van de blootstelling aan HSen tijdens de kritieke periodes in de menselijke ontwikkeling (het leven in de baarmoeder, de adolescentie, enz...) en het optreden van hormoonafhankelijke kankers op latere leeftijd te beoordelen. De kankerregisters zijn in dat opzicht zeer belangrijke hulpmiddelen omdat zij gegevens verschaffen over de geografische en temporele incidentietrends.

3.5. Andere endocriene assen die mogelijk kwetsbaar zijn voor hormoonverstorende stoffen.

De potentiële impact van HSen behelst veel meer dan de hierboven beschreven effecten aangezien zij theoretisch de groeihormonen, de insuline en de adrenocorticale hormonen kunnen beïnvloeden ... Wij moeten echter vaststellen dat er zeer weinig gegevens beschikbaar zijn over dit onderwerp.

Laboratoriumonderzoek en gegevens over in het wild levende dieren tonen bijvoorbeeld aan dat bepaalde HSen zoals DDT en PCB's een effect kunnen hebben op de homeostase van de glucocorticoïden. Die waarnemingen worden nog niet gestaafd door studies op mensen. De rol van de glucocorticoïden voor het immuunsysteem en de onderdrukking ervan is wel bekend.

Het effect van een hormoonontregeling in het prille begin van het leven op de ontwikkeling van een pathologie op volwassen leeftijd is een nieuw onderzoeksdomein. Dit is belangrijk in het debat over de HSen. Zo werd de mogelijke impact van een hoge concentratie van glucocorticoïden bij de foetus op het ontstaan van diabetes op latere leeftijd al aangehaald en verdient dit thema duidelijk nader onderzoek.

4. Etiologie: Lijst van verdachte stoffen

Men onderscheidt natuurlijke en synthetische hormoonverstorende stoffen.

Tot de natuurlijke verbindingen behoren fyto-oestrogenen uit bepaalde planten zoals isoflavonoïden uit hop, soja, ... en myco-oestrogenen zoals zearalenon. Natuurlijke oestrogenen hopen zich niet op in het organisme in tegenstelling tot bepaalde chemische stoffen.

Tot de synthetische verbindingen behoren:

- geneesmiddelen: synthetische steroïden zoals die welke worden gebruikt voor contraceptiepillen of zoals diethylstilbestrol (DES), dat in het begin van de tweede helft van de twintigste eeuw bij zwangere vrouwen werd aangewend om het risico van miskramen te beperken;
- pesticiden: organische chloorverbindingen (DDT, HCH, PCDD, PCB, methylchloriden) of organische stikstofverbindingen (triazines, triazolen, imidazolen);
- weekmakers: alkylfenolen, nonylfenol, bisfenol A, ftalaten (di-2-hexylethyl, di-n-butyl);
- dioxines en derivaten;
- benzo(a)pyreen en andere PAK's :
- reinigingsmiddelen: alkylfenolen, nonylfenolen, gepolyethoxyleerde nonylfenolen, octylfenolen;
- zware metalen: lood, kwik, cadmium, kobalt, chroom (9);
- organische metaalverbindingen: tributyltinzouten (TBT);



- cosmetica: parabens, benzofenon 2;
- gebromineerde vlamvertragers: polybroomdifenylethers of gepolybromineerde difenylethers (PBDE) (gebruikt om uiteenlopende materialen zoals kunststoffen in televisietoestellen, computers, elektronische componenten, elektrische- en verlichtingsmaterialen, tapijten, beddengoed, kleding, auto-onderdelen, schuimkussens, en ander textiel brandwerend te maken). Hun chemische structuur leunt dicht aan bij die van polychloorbifenyyl (PCB's) en zij hebben dezelfde neurotoxische effecten. In 2006 werd het gebruik van bepaalde PBDE's in de EU verboden.

Bisfenol A kwam recent in het nieuws. Men vindt deze stof terug in bepaalde polymeren (zoals kunststoffen van bepaalde zuigflessen of kunststof levensmiddelenverpakkingen), in metalen dozen, in tandmaterialen of zelfs in water (wiki). Na *in utero* toediening bij bepaalde drachtige ratten ontregelt ze het endocriene systeem van de afstammelingen (verandering in de ontwikkeling van de borstklieren, voortijdige puberteit, vermindering van de dagelijkse spermaproductie, verandering van het gewicht en van de ontwikkeling van de prostaat, agressief gedrag, ...) en dit al bij zeer lage doses. Zij zou namelijk een selectieve modulator van de endocriene receptoren zijn, en dus een bijzondere hormoonverstorende stof (8).

Van bisfenol A wordt vermoed dat het de risico's op een vroegtijdige puberteit bij vrouwen, op prostaat- of borstkanker en op afwijkingen bij de menselijke voortplanting verhoogt.

Het risico-evaluatie-rapport dat de Europese Unie in 2003 publiceerde (14) en in 2008 actualiseerde (15) besluit dat producten die bisfenol A bevatten, zoals polycarbonaat plastics en epoxyharsen, geen problemen voor de gezondheid van de consumenten en het leefmilieu veroorzaken als ze in de voorziene omstandigheden worden gebruikt. Toch hebben verscheidene landen beslist aan te bevelen geen zuigflessen meer te gebruiken die bisfenol A bevatten. Ook België deed dat in november 2010 op basis van het advies van de Hoge Gezondheidsraad die vraagt de blootstelling van jonge kinderen te beperken (16). De minister van Volksgezondheid besliste het voorzorgsprincipe toe te passen in afwachting van een grondiger advies van de Europese Autoriteit voor Voedselveiligheid en ondanks het geruststellende advies van de expertengroep die de FAO en de WGO in november 2010 (17) samenbrachten. De experts stipten enkele punten van twijfel aan en deden aanbevelingen voor nieuw aanvullend onderzoek. De Europese Unie besliste vanaf maart 2011 een verbod in te stellen op de productie en commercialisering in Europa van zuigflessen die bisfenol A bevatten. De Lid-Staten zijn tot een akkoord gekomen over een voorstel van de Europese Commissie om deze controversiële chemische verbinding in zuigflessen te verbieden.

5. Conclusie

De impact van de HSen op de gezondheid doet vele vragen rijzen. De biologische plausibiliteit van hun werking is groot en er bestaan bewijzen dat de mens gevoelig is voor hoge doses van deze substanties. Hun effecten bij lage doses en op lange termijn zijn minder duidelijk. Aangepaste wetenschappelijke methodes zijn nodig om rekening te houden met de impact van het multicausale aspect van de endocriene problemen, met het effect van mengsels van stoffen, met de invloed van het blootstellingsmoment (meer bepaald *in utero*) en met de dynamiek van het endocrien systeem (18). De meting van de werkelijke blootstelling aan de HSen, de meting van hun metaboliëten, voldoende grote steekproeven, de verrekening van de verschillen in individuele gevoeligheid naargelang de leeftijd, het geslacht, het genenbestand en de levenswijze en inzicht in het werkingsmechanisme van de HSen zijn uitdagingen die in toekomstige studies moeten worden aangepakt (5). De EU introduceerde bovendien een "Communautaire strategie voor hormoonontregelaars" om "met spoed het probleem aan te pakken van hormoonontregelaars die schadelijk zijn voor de gezondheid en het milieu" (19). De komende jaren zullen wij ongetwijfeld over nieuwe informatie met betrekking tot dit uitgestrekte en complexe onderzoeksdomein beschikken.

Bronnen

1. COMITÉ DE LA PRÉVENTION ET DE LA PRÉCAUTION. «Les perturbateurs endocriniens : quels risques ?» Parijs, 19 december 2003. Ministère de l'Écologie et du Développement Durable.
2. EUROPEAN COMMISSION. « Endocrin Disrupter Research». Downloadbaar via het adres: http://ec.europa.eu/research/endocrine/background_health_en.html



3. AFSSET. PATHOLOGIES, 2006. «Perturbateurs du système endocrinien». Fiche santé environnement. Redacteur : Pauline Brosselin.
4. WHO. «International Programme on Chemical Safety». Global Assessment of the State-of-the-science of Endocrine disruptors. An assessment prepared by an expert group on behalf of the World Health Organization, the International Labour Organisation, and the United Nations Environment Programme. Edited by: Terri Damstra, Sue Barlow, Aake Bergman, Robert Kavlock, Glen Van Der Kraak. WHO/ 2002 Chapter 3: Endocrinology and Endocrine Toxicology.
5. CASERTA D., MARANGHI L., MANTOVANI A., MARCI R., MARANGHI F., MOSCARINI M., 2008. «Impact of endocrine disruptor chemicals in gynaecology». Human Reproduction Update, 14(1):59-72.
6. KORTENKAMP A., 2007. «Ten years of mixing cocktails: a review of combination effects of endocrine-disrupting chemicals». Environmental Health Perspectives, 115(1):98-105.
7. WHO. International Programme on Chemical Safety. «Global Assessment of the State-of-the-science of Endocrine disruptors». An assessment prepared by an expert group on behalf of the World Health Organization, the International Labour Organisation, and the United Nations Environment Programme. Edited by: Terri Damstra, Sue Barlow, Aake Bergman, Robert Kavlock, Glen Van Der Kraak. WHO/ 2002 Chapter 5: Human Health.
8. HEINDEL J.J., 2004. «Endocrine disruptors and human health». WHO/IPCS/EDE/01/04, 19-22.
9. SIKKA S.C., WANG R., 2008. «Endocrine disruptors and estrogenic effects on male reproductive axis». Asian J. Androl., 10(1):134-145.
10. LANDRIGAN P., GARG A., DROLLER D.B.J., 2003. «Assessin the effects of endocrine disruptors in the National Children's Study». E.H.P., 111(13):1678-81.
11. WANG M.H., BASKIN L., 2008. «Endocrine disruptors, Genital development and Hypospadias». Journal of Andrology, 29(5):499-505.
12. BIRNBAUM L.S., FENTON S.E., 2003. «Cancer and devolpmental exposure to endocrine disruptors». E.H.P., 111(4):389-394.
13. CHRISTIANSEN S., SCHOLZE M., AXELSTAD M., BOBERG J., KORTENKAMP A., HASS U., 2008. «Combined exposure to anti-androgens causes markedly increased frequencies of hypospadias in the rat». Int. J. Androl., 31(2):241-248.
14. «EUR 20843 EN European Union Risk Assessment Report: 4,4'-isopropylidenediphenol (bisphenol-A)», Volume 37, Editors: S.J. Munn, R. Allanou, K. Aschberger, F. Berthault, J. de Bruijn, C. Musset, S. O'Connor, S. Pakalin, G. Pellegrini, S. Scheer, S. Vegro. European Communities, Environment and quality of life series, 2003.
15. «European Union Risk Assessment Report, 4,4'-ISOPROPYLIDENEDIPHENOL (BISPHENOL-A)» CAS No: 80-05-7, EINECS No: 201-245-8, Risk Assessment. European Communities, 2008. Downloadbaar via het adres: http://ecb.jrc.it/documents/Existing-chemicals/RISK_ASSESSMENT/ADDENDUM/bisphenola_add_325.pdf
16. AVIS DU CONSEIL SUPERIEUR DE LA SANTE N° 8697 Bisphénol A, 3 november 2010. Downloadbaar via het adres: <http://www.health.belgium.be/internet2Prd/groups/public/@public/@shc/documents/ie2divers/19065238.pdf>
17. «Joint FAO/WHO Expert Meeting to Review Toxicological and Health Aspects of Bisphenol A ». Summary Report 1–5 november 2010 ,Ottawa, Canada Downloadbaar via het adres: http://www.who.int/foodsafety/chem/chemicals/BPA_Summary2010.pdf
18. GEE D., 2006. «Late lessons from early warnings: towards realism and precaution with endocrine-disrupting substances». Environmental Health Perspectives, 114(1):152-160.
19. http://ec.europa.eu/environment/endocrine/documents/sec_2004_1372_en.pdf



Auteur(s) van de fiche

BOULAND Catherine, JONCKHEER Pascale

Revisoren van de fiche

BURRION Jean-Benoît, VANDENBROUCKE Anne, DECLERCK Priscilla

Datum van de meest recente herlezing: december 2010