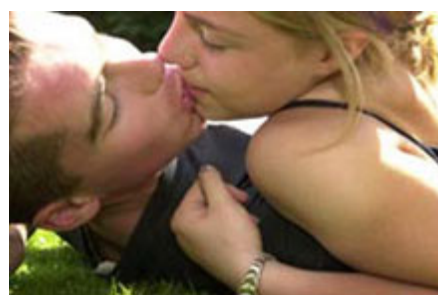


## Is milieuvervuiling gelinkt aan verminderde vruchtbaarheid? Twee case-control studies.

Verschillende polluenten in ons milieu hebben hormoonverstorende eigenschappen. De toenemende blootstelling aan mengsels van hormoonverstorende stoffen in onze Westerse samenleving speelt mogelijk een rol in de toename van problemen met de vruchtbaarheid bij de man én de vrouw. Binnen het Steunpunt Milieu en Gezondheid worden twee patiëntenstudies uitgevoerd in samenwerking met drie vruchtbaarheidsklinieken in Vlaanderen, namelijk het Centrum voor Reproductieve Geneeskunde (VUB), de afdeling endocrinologie (UGent) en het Leuvens Universitair Fertiliteitscentrum (KULeuven). Zowel bij mannen als bij vrouwen zal door middel van humane biomonitoring worden nagegaan of patiënten met verstoorde vruchtbaarheid meer zijn blootgesteld aan hormoonverstorende stoffen in vergelijking met een controlegroep.

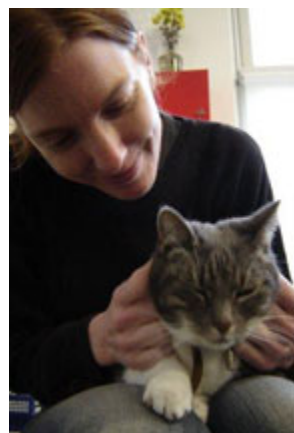
Elly Den Hond  
VITO

### Problemen met de vruchtbaarheid



In 1985 ontstond in Engeland beroering toen uit de resultaten van een bevolkingsstudie bleek dat één op zes koppels ooit gespecialiseerde medische hulp nodig had omwille van **vruchtbaarheidsproblemen** (1). Deze bevindingen werden bevestigd door twee studies in Nederland waarbij werd vastgesteld dat respectievelijk 9,9% en 10,4% van de vrouwen tussen 15 en 45 jaar problemen heeft om spontaan zwanger te worden (2,3).

### Endocriene verstoring



Eén van de belangrijkste factoren in de dalende vruchtbaarheid is de uitgestelde kinderwens in onze moderne samenleving. Volgens gegevens van het Studiecentrum voor Perinatale Epidemiologie (SPE) lag de gemiddelde leeftijd van de Vlaamse moeder bij de geboorte van het eerste kind in 2005 op 28 jaar. Dit cijfer is de laatste decennia systematisch gestegen. De toenemende leeftijd van de vrouw bij koppels met een kinderwens is een belangrijke factor in de gedaalde vruchtbaarheid. Maar leeftijd kan niet alles verklaren. Meer en meer zijn er ook aanwijzingen dat chemische stoffen in onze omgeving de vruchtbaarheid van de mens kunnen verstoren.

Begin jaren '90 werd het begrip van de '**endocriene verstoorders**' gelanceerd (4). Hiermee verwijst men naar vervuillende stoffen in onze omgeving die de hormoonwerking verstoren en daardoor de vruchtbaarheid negatief beïnvloeden. Bij de vrouw wordt de werking van het voortplantingssysteem vooral geregeld door de vrouwelijke hormonen of oestrogenen; bij de man zijn

de mannelijke of androgene hormonen de voornaamste regulatoren. Heel wat chemische vervuilers zoals pesticiden, PCBs, dioxines, plasticcomponenten en vlamvertragers zijn in de loop der jaren geïdentificeerd als stoffen met oestrogene, anti-oestrogene of anti-androgene eigenschappen. Zij kunnen dus de werking van de natuurlijke hormonen tegenwerken of juist versterken.

Zowel op nationaal als op internationaal vlak is er een sterke stimulans om meer inzicht te verwerven in de problematiek van hormoonverstoring. Endocriene verstoring wordt als zeer prioritair beschouwd in het regeerakkoord van de Vlaamse Regering (hoofdstuk XII, Leefmilieu, onder punt D, Milieu en Gezondheid) en in de Beleidsnota Leefmilieu en Natuur 2004-2009.

## Twee case-control studies

Endocriene verstoring is een belangrijk speerpunt in de huidige campagne van het Steunpunt Milieu en Gezondheid (2007-2011). Daarom worden twee studies uitgevoerd, één bij vrouwelijke en één bij mannelijke patiënten met vruchtbaarheidsproblemen. Er werd geopteerd voor een case-control design.

### Studie opzet

In een case-control studie worden een groep van patiënten (de 'cases' of 'gevallen') en een gelijkwaardige groep van gezonde mensen (de 'controles') geselecteerd en wordt vervolgens nagegaan in hoeverre deze twee groepen van elkaar verschillen voor een aantal metingen. In de huidige studies wordt nagegaan of patiënten met een gestoorde vruchtbaarheid en de gezonde controles verschillend blootgesteld zijn aan endocriene verstoorders.

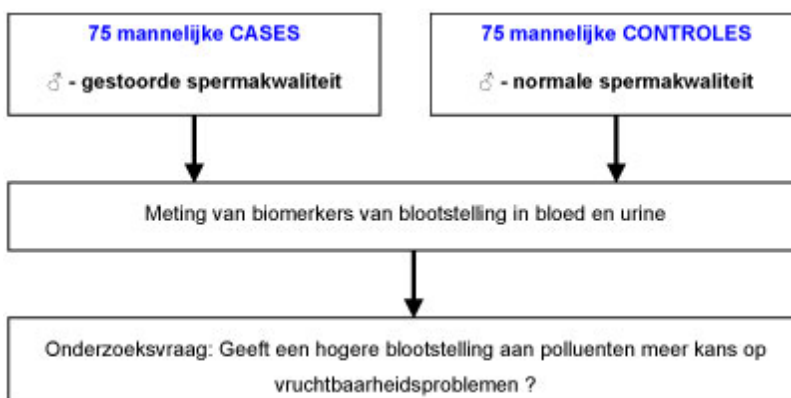
### Partners

De patiënten en controles worden geselecteerd in drie vruchtbaarheidsklinieken in Vlaanderen:

1. Leuvens Universitair Fertiliteitscentrum, KULeuven, o.l.v. Prof. dr. Thomas D'Hooghe, Prof. dr. Dirk Vanderschueren en Prof. dr. Carl Spiessens;
2. Dienst Endocrinologie, UGent, o.l.v. Prof. dr. Jean-Marc Kaufman, Dr. Ahmed Mahmoud;
3. Centrum voor Reproductieve Geneeskunde, VUB: Prof. dr. Herman Tournaye, Dr. Sc. Greta Verheyen, Prof. dr. Josiane Van der Elst.

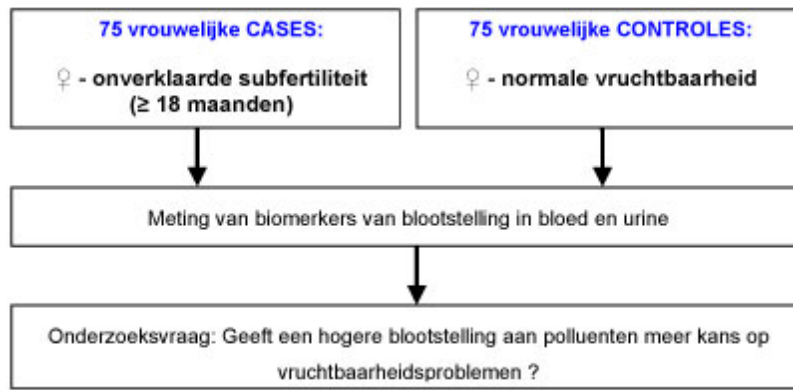
### Selectie van patiënten

In de **mannelijke case-control studie** worden patiënten en controles geselecteerd op basis van **sperma-kwaliteit (Figuur 1)**. De 'cases' zijn 75 mannen met een verstoorde sperma-kwaliteit (op basis van de huidige WHO criteria voor sperma-analyse) die niet is toe te wijzen aan een aangeboren, genetische of verworven oorzaak (bv. infectie, vasectomie, cryptorchidie,...). Als 'controles' worden 75 mannen geselecteerd met een normale spermakwaliteit en een volledig normaal klinisch onderzoek. Meestal zijn dit partners van onvruchtbare vrouwen die als koppel de vruchtbaarheidskliniek bezoeken.



**Figuur 1:** Schema van het onderzoek in mannelijke case-control studie

In de **vrouwelijke case-control studie** is het iets moeilijker om vruchtbaarheid te definiëren. Vaak wordt de **periode dat men probeert zwanger te worden** als maat voor vruchtbaarheid genomen (Figuur 2). Als 'cases' worden 75 vrouwen gerekruteerd met een normale menstruele cyclus, een normaal klinisch onderzoek, en een partner met bewezen vruchtbaarheid (normale sperma-kwaliteit) die na 18 maanden of langer nog niet zwanger zijn. We spreken hier van onverklaarde suboptimale vruchtbaarheid. Als 'controles' worden 75 vrouwen met normale vruchtbaarheid, regelmatige menstruele cyclus en een normaal klinisch onderzoek geselecteerd. Dit kunnen vrouwen zijn van koppels waarbij de man onvruchtbaar is, lesbische koppels, vrouwen met onuitgelegde herhaaldelijke miskraam en vrouwen die de vruchtbaarheidskliniek raadplegen voor sterilisatie.



**Figuur 2:** Schema van het onderzoek in vrouwelijke case-control studie

## Metingen van de blootstelling



De blootstelling bij de cases en de controles wordt gemeten aan de hand van **biomerkers van blootstelling**. We spreken dan van humane biomonitoring, een techniek waarbij chemische stoffen uit het milieu rechtstreeks in de mens worden gemeten, bijvoorbeeld in bloed, urine, haar, nagels, speeksel, enz.. Het voordeel van biomerkers is dat we een geïntegreerde maat hebben van polluenten die via verschillende bronnen bij de mens terecht komen, en dat er rekening wordt gehouden met individuele verschillen in opname, verwerking en excretie van de stof door het lichaam.

In deze case-control studies zijn we vooral geïnteresseerd in polluenten met hormoonverstorende capaciteiten. We hebben gekozen voor biomerkers die in het huidige Steunpunt ook zullen worden gemeten in de algemene Vlaamse bevolking, en waarvoor we dus referentiewaarden zullen hebben voor Vlaanderen.

Een belangrijke groep van hormoonverstoorders zijn historische polluenten zoals **PCBs** (merker PCBs), **dioxines** (Calux assay), **gechloreerde pesticiden** (p,p'-DDE, een afbraakproduct van DDT en hexachloorbenzeen) en **zware metalen** (lood, cadmium). Binnen Vlaanderen is reeds veel ervaring aanwezig met het meten en interpreteren van deze biomerkers. De stoffen hebben zich sinds tientallen jaren opgestapeld in onze omgeving en zijn momenteel nog steeds in aanzienlijke hoeveelheden aanwezig in het Vlaamse milieu. Aangezien deze stoffen zeer traag worden afgebroken, stapelen ze zich op in het menselijk lichaam. De gemiddelde waarden van verschillende van deze stoffen liggen in de Vlaamse bevolking nog steeds boven de waarden die men als veilig beschouwd.

Daarnaast worden ook een aantal nieuwere polluenten gemeten, namelijk **gebromeerde vlamvertragers** (polygebromeerde diphenylethers, hexabromocyclododecaan, tetrabromobisphenol A), weekmakers (**phtalaten**, **bisphenol A**) en **perfluorderivaten** (PFOS, PFOA). Deze stoffen krijgen in de wetenschappelijke literatuur toenemende aandacht omdat ze massaal aanwezig zijn in zeer diverse producten zoals kleding, verpakkingsmateriaal voor voeding, elektronisch materiaal, verzorgingsproducten, enz... Ze worden in de literatuur beschreven als hormoonverstorend en werden in verband gebracht met verminderde vruchtbaarheid bij de man, verstoorde menstruatie en borstkanker bij de vrouw. Het meten van deze biomerkers is zeer vernieuwend en werd tot op heden nog niet uitgevoerd bij patiënten met vruchtbaarheidsproblemen.

## Analyse van de resultaten en interpretatie

Het doel van de studie is om na te gaan of blootstelling aan polluenten in verband kan worden gebracht met het risico op een verstoorde vruchtbaarheid bij de man of bij de vrouw.

Via statistische analysetechnieken zal worden nagegaan of de patiënten met een verstoorde vruchtbaarheid en de gezonde controles verschillend blootgesteld zijn aan endocriene verstoorders. Door middel van logistische regressie willen we berekenen of hogere blootstelling aan hormoonverstoorders meer kans geeft op problemen met de vruchtbaarheid, m.a.w. of men bij een hogere blootstelling aan milieuvervuilende stoffen meer kans heeft om tot de groep van de 'cases' te behoren dan tot de groep van de 'controles' (**Figuur 1 en 2**). In de analyse zullen we rekening houden met mogelijk verstorende factoren, zoals leeftijd, roken en lichaamssamenstelling. Verder zullen we ook nagaan wat de impact is van de gecombineerde blootstelling aan diverse polluenten.

Naast de blootstelling worden ook een aantal klinische testen uitgevoerd, zoals het meten van geslachtshormonen in het bloed en een meer gedetailleerd onderzoek naar het type beschadiging van het sperma. In de statistische analyse zullen we ook nagaan of er een relatie is tussen de blootstelling en deze klinische merkers. Dit kan ons mogelijk helpen om de link tussen blootstelling aan polluenten en verminderde vruchtbaarheid te verklaren, en op die manier meer inzicht te verkrijgen in de onderliggende mechanismen.

## Planning

De rekrutering van de patiënten en de staalname start in 2008 en loopt over 2 jaar. Daarna is er ongeveer een jaar voorzien voor de analyse van de bloedstalen en de verwerking van de gegevens. De resultaten van de studie worden verwacht in 2011.

## Referenties

1. Hull, M. G., C. M. Glazener, et al. Population study of causes, treatment, and outcome of infertility. *British Medical Journal* 1985; 291: 1693-7.
2. Snick, H. K., T. S. Snick, et al. The spontaneous pregnancy prognosis in untreated subfertile couples: the Walcheren primary care study. *Human Reproduction* 1997; 12: 1582-8.
3. Beurskens, M. P., J. W. Maas, et al.. Subfertiliteit in Zuid-Limburg: berekening van incidentie en van beroep op specialistische zorg. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* 1995; 139: 235-8.
4. Sharpe, R. M. and N. E. Skakkebaek. Are oestrogens involved in falling sperm counts and disorders of the male reproductive tract? *Lancet* 1993; 341: 1392-5.

## Verklarende woordenlijst

- androgenen: mannelijke geslachtshormonen
- bisphenol A: chemische stof die gebruikt worden als component in plastic materiaal (speelgoed, waterflessen, bekers,..)...
- case-control studie: studie waarbij een groep van gevallen ('cases') vergeleken wordt met een groep van controles voor een aantal metingen.
- CALUX assay: Chemical Activated Luciferase Assay. Techniek (bio-assay) om de activiteit van dioxine-achtige stoffen te meten in een matrix.
- cryptorchidie: onvoldoende indalen van de teelballen.
- DDT: dichloordiphenyltrichloorethaan, een pesticide
- endocriene verstoring: hormoonverstoring
- ftalaten: weekmakers, stoffen die toegevoegd worden aan plastic om het materiaal zacht en soepel te maken.
- gebromeerde vlamvertragers: groep van chemische stoffen die broom bevatten en die als brandvertrager, o.a. in elektronisch materiaal, kleding, tapijten, gordijnen, enz...
- hexachlorobenzeen: pesticide
- oestrogenen: vrouwelijke geslachtshormonen
- PCBs: polygechloroerde aromatische biphenyls, stoffen die vroeger gebruikt werden in industriële toepassingen (stabilisatoren in transformatorolie, koelvloeistof, hydraulische systemen, e.d.)
- perfluorderivaten: stoffen op basis van fluor, die worden gebruikt voor oppervalkte-behandeling (waterdicht of vetvrij maken van papier, verpakkingsmateriaal, kookmateriaal, enz,..)
- p,p'-DDE: p,p'-dichloordiphenyldichloorethaan, een afbraakproduct van DDT, een pesticide dat sinds de jaren '70 verboden is in België
- vasectomie: afbinden van de zaadleiters (sterilisatie bij de man).

## Nieuwsbrief

- [Inhoud](#)
- [Hitte, zon en ozon](#)
- [Schimmels in de stad](#)
- [Verminderde vruchtbaarheid en het milieu](#)
- [Toxische stoffen en borstvoeding](#)
- [Biomonitoring van specifieke problemen](#)
  
- [Nieuwsbrief](#)
- [Archief](#)
- [De Sneeuwbal](#)
- [Inschrijven](#)
- [Auteursrichtlijnen](#)
- [Redactie](#)

