

Undersøgelser af væksthusarbejdere og effekter hos drengebørn

Helle Raun Andersen

Miljømedicin

Institut for Sundhedstjenesteforskning



Baggrund

- Adskillige pesticider er påvist at have hormonforstyrrende egenskaber i eksperimentelle studier
- Få af de pesticider som blev anvendt ved undersøgelsens start (og i dag!) er undersøgt for disse effekter
- Erhvervsmæssig pesticideksponering er højest i væksthuse
- I 1996 var der omkring 700 væksthusegartnerier i DK med ca. 2500 ansatte - mange kvinder i den fødedygtige alder
- Udgør denne erhvervsmæssige eksponering en sundhedsmæssig risiko?

Undersøgelser

1. Tværsnitsundersøgelse af kvinder ansat på fynske gartnerier (1996-97)

Formål: at undersøge pesticideksponeringens omfang og sammensætning – specielt fokus på hormonforstyrrende pesticider

2. Prospektiv kohorteundersøgelse af gravide gartneriarbejdere og deres børn (1997-2000)

Formål: at undersøge om der er øget risiko for abnorm kønsudvikling hos børnene

Tværsnitsundersøgelse af kvindelige væksthusearbejdere (1996-97)



100 ud af i alt 220 kommercielle væksthusegartnerier på Fyn deltog – fleste var potteplantegartnerier

Kopier af sprøjtejournaler for 3 foregående måneder





602 kvinder deltog (75% af de ansatte)

Interview om arbejdsforhold og -funktioner

Blodprøve til biomarkørmålinger

Eksponeringsoplysninger fra interview

- ~ 20 % af kvinderne udbragte sommetider pesticider
- Vigtigste arbejdsfunktioner var re-entry aktiviteter som stikning af stiklinger, opbinding, pakning af planter
- 46% af kvinderne håndterede ofte planter der havde været behandlet med pesticider indenfor 24 timer.
-  • 64 % af disse kvinder brugte ikke handsker når de håndterede planterne
 -  • Nedsat serumaktivitet af cholinesterase indikerer optagelse af pesticider



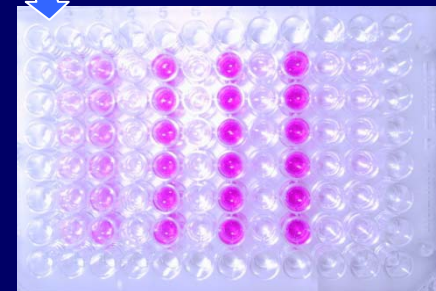
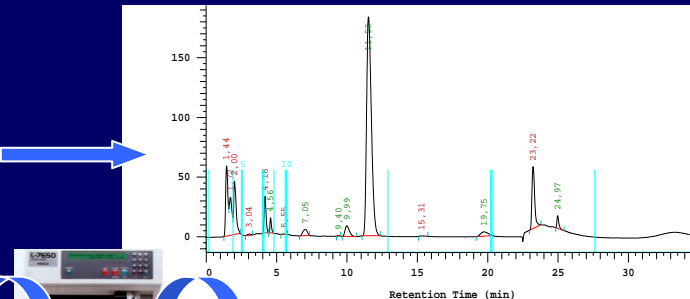
Opgørelse af eksponering fra sprøjtejournaler

- 100 forskellige aktivstoffer (~ 200 forskellige pesticidprodukter)
- 14 ud af de 21 hyppigst anvendte pesticider havde hormonforstyrrende egenskaber i celleforsøg
- 3 (prochloraz, fenarimol og fenarimol) responderede i alle assays

Insekticider	Fungicider	Vækst-reguleringsmidler
deltamethrin, dichlorvos, dimethoate, chlorpyrifos, endosulfan, fenpropathrin, fipronil, imidacloprid, methiocarb, methomyl, pirimicarb;	captan, chlorothalonil, fenarimol, fosetyl-aluminium, iprodion, prochloraz, propamocarb, tolchlofos-methyl, vinclozolin	daminozid, paclobutrazol, chlormequat chlorid, ethephon.

Biomarkør for xeno-østrogen eksponering

- Xeno-østrogen aktivitet i serum



Fast-fase ekstraktion og HPLC separation of xeno-østrogen og fjernelse af endogene østrogen

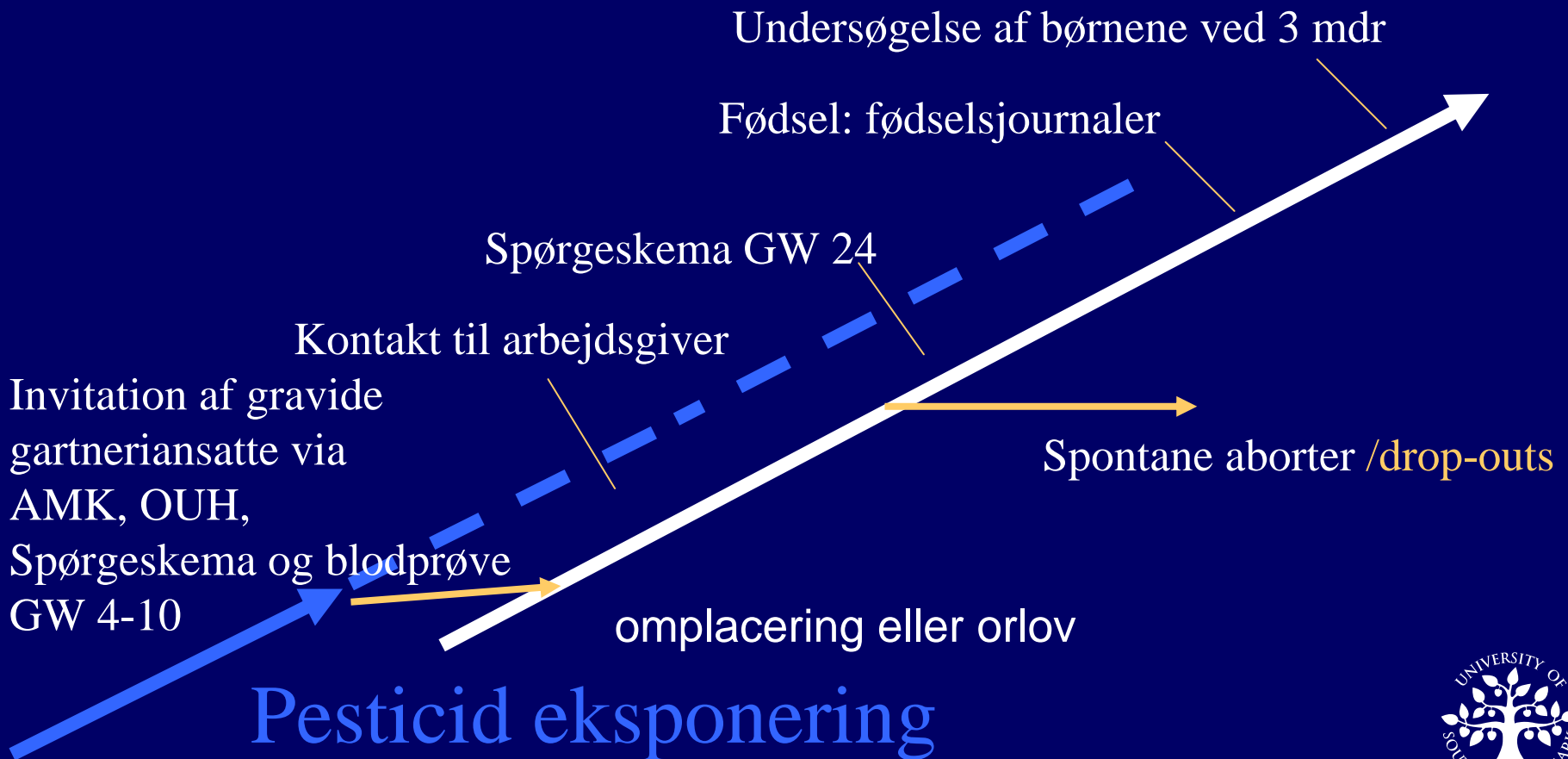
MCF-7 proliferation

Ændring i xeno-østrogen aktivitet i serum hos kvindelige væksthusearbejdere eksponeret for pesticider i forhold til lav/ueksponerede (%)

	Lav (kontroller)	Medium eksponeret	Høj eksponeret
kvinder			
Unadjusted	Reference	41 (12; 70)	45 (15; 75)
Adjusted		58 (26; 90)	57 (22; 92)
N	58	119	93

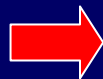
Justeret for alder, brug af p-piller og hormonholdige lægemidler og rygning

Prospektiv undersøgelse af gravide gartneriarbejdere og deres børn (1997-2000)



Kohorte af gravide væksthusearbejdere og deres børn

336 gravide kvinder ansat
i fynske gartnerier henvist til
Arbejds- og Miljømedicinsk klinik
(AMK) på OUH



314 graviditeter indgik i kohorten
265 kvinder med 1 graviditet
23 kvinder med 2 graviditeter
1 kvinde med 3 graviditeter

29 aborter
1 dødfødsel



284 graviditeter



Drop-outs
17 kvinder svarede ikke
70 kvinder ønskede ikke
deres barn undersøgt

197 graviditeter
203 børn (113 drenge og 90 piger)
Undersøgt I 3 måneders alder

xeno-østrogen aktivitet i serum hos gravide kvinder eksponeret for pesticider i forhold til lav/ueksponerede (%)

	Lav (kontroller)	Medium	Høj
Gravide kvinder ikke-justeret justeret N	Reference 29	76 (9; 143) 60 (-6; 90) 88	176 (105; 247) 204 (133; 275) 56
Gravide kvinder som har været på arbejde i uge inden prøvetagning ikke-justeret justeret N	Reference 12	409 (308; 510) 403 (301; 505) 29	429 (328; 530) 567 (463; 671) 29
Gravide kvinder som <u>ikke</u> har været på arbejde i uge inden prøvetagning ikke-justeret justeret N	Reference 16	-11 (-103; 81) -24 (116; 68) 55	94 (-10; 198) 87 (-17; 191) 24

Justeret for alder, graviditetsuge ved prøvetagning, brug af hormonholdige lægemidler og rygning

Andersen HR et al. Occup. Environ. Med. 2007, 64: 708-714.



Eksponeringsvurdering

- Interview af kvinder og telefonisk kontakt med arbejdsgiver
- Arbejdsfunktioner: helt overvejende re-entry aktiviteter
- Kvindernes eksponering blev vurderet af 2 toksikologer uafhængigt af hinanden:
 1. Erhvervsmæssig pesticideksponeret hvis:
 - Pesticider blev anvendt i arbejdsområde (> 1 gang/mdr)
 - Håndtering af planter inden for en uge efter pesticidbehandling
 - Udbringning af pesticider
 2. erhvervsmæssig ueksponeret (kontroller)



Eksponeringsvurdering

Mere detaljeret opdeling blev opgivet fordi:

- Manglende viden om hormonforstyrrende egenskaber for de fleste af de anvendte pesticider
- Manglende viden om hudoptagelse for de fleste af de anvendte pesticider
- Individuel adfærd og påpasselighed
- Individuel forskel på tidspunkt for omplacering eller fraværsmelding
- Biomarkører ikke brugbare fordi ~40% af mødrene havde været væk fra arbejdspladsen flere dage inden blodprøvetagning

Undersøgelse af drenggebørnene i 3 måneders alderen

Hypotese:

- eksponering for hormonforstyrrende pesticider under graviditet øger risiko for abnorm udvikling af kønsorganer i drenggebørn

Resultater fra undersøgelse af drenggebørnene i 3 måneders alderen

- 113 drenge

 - Inklusiv 5 tvillingedrenge og 2 trillinge-drenge

- Alle børn undersøgt af samme børnelæge

- Børnelægen kendte ikke til moderens eksponering

- Standardiserede metoder (Nordic Cryptorchidism Study group)

 - Testiklers placering

 - Hypospadi

 - Testikelstørrelse

 - Penis længde

 - Blodprøve til hormonanalyser



Prævalens af kryptorkisme ved 3 måneders alderen

Ueksponerede mødre (N=22)	Pesticideksponerede mødre	P-værdi
0/22	7/91 7,7% (95%CI: 3,7-15,3)	0.34

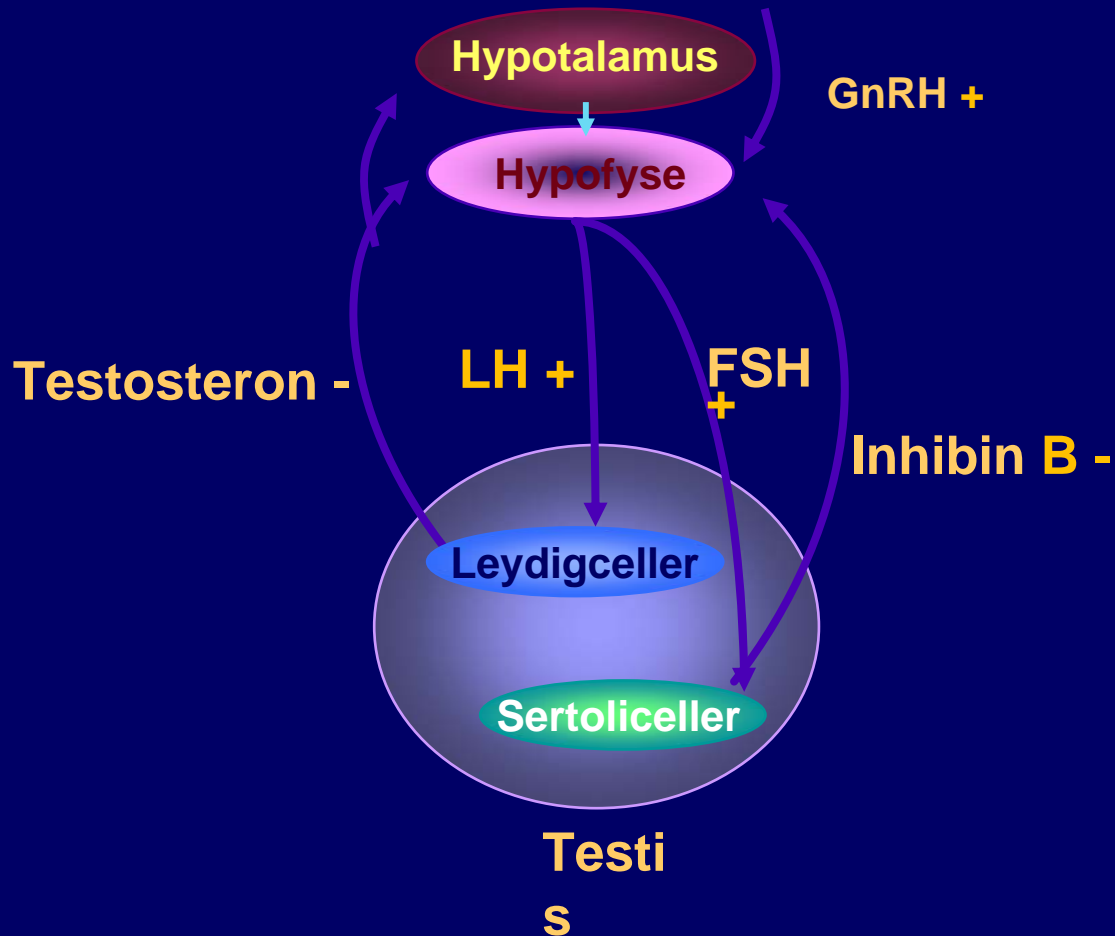
Gartnerkohorten**	Københavnerkohorten*	Relative Risiko
7/113 6.2% (95%CI: 3,0-12.4)	19/982 1.9% (95%CI: 1,2-3,0)	3.2 (1.4-7.4)

*Boisen et al. (2004). Difference in prevalence of congenital cryptorchidism in infants between two Nordic countries. *Lancet*, 363:1264-69

** Andersen et al (2008). Impaired reproductive development in sons of women occupationally exposed to pesticides during pregnancy. *Environ. Health Perspec.* 2008, 116: 566-572.

Feedback kontrol af hormonaktivitet

Hypotalamus-hypofyse-gonade akse



Kønsudvikling og kønshormoner

	Gennemsnitlig ændring hos gruppen af drenge hvis mødre var eksponeret for pesticider i forhold til ueksponerede	P-value for forskel
Penislængde (cm)	0.28 cm kortere	0.04
Testis volume (mm ³)	16.3% mindre	0.16
Testosteron (nmol/L)	18.8% lavere	0.18
LH/testosteron ratio	16.4% højere	0.43
Inhibin B (pg/mL)	7.38% lavere	0.37
FSH (IU)	14.8% højere	0.34
SHBG (nmol/L)	2.94 nmol/L lavere	0.79
Fælles multivariatanalyse som tester sandsynligheden for at alle parametre bevæger sig i forventet retning ved tilfældighed		0.012

Resultater er justeret for fødselsvægt og længde, gestationsalder, vægt i forhold til gestationsalder, alder på undersøgelsestidspunkt og rygning



Konklusion

- Resultaterne tyder på, at erhvervsmæssig udsættelse for pesticider under graviditeten kan medføre uønskede effekter på kønsudviklingen af drengebørn til trods for de gældende sikkerhedsforskrifter for arbejde i gartnerier og særlige forholdsregler overfor gravide arbejdstagere.
- Selvom effekterne måske er ubetydelige for den enkelte dreng kan der være grund til bekymring på befolkningsniveau

Andre undersøgelser

- Øget forekomst af kryptorkisme hos sønner af kvindelige gartneriansatte I en Dansk register-baseret case-kontrol undersøgelse.

Weidner et al. (1998) *Environ.Health Perspect.* 106:793-796

- Øget forekomst af kryptorkisme og hypospadi hos drenge født på norskse gårde hvor pesticider havde været anvendt

Kristensen et al. (1997) *Epidemiology*, 8 (5): 537-544.

- Højere rate af operativ behandling af kryptorkisme I områder med ekstensivt landbrug og pesticidanvendelse.

Garcia-Rodriguez et al. (1996) *Environ.Health Perspect.* 104(10):1090-1095

- Tendens mod øget risiko for kryptorkisme hos sønner af kvinder der eksponeres for pesticider ved arbejder indenfor landbrug I Italien.

Carbone et al. (2007) *Int.J.Androl.* 30:3-13



Deltagere i projektet

- Ida Maria Smith, Katharina M. Main, Niels E. Skakkebæk.
Afdeling for Vækst og Reproduktion, Rigshospitalet
- Jesper Bælum,
Afdeling for Arbejds- og Miljømedicin, Odense Universitets
Hospital
- Helle Raun Andersen, Philippe Grandjean, Tina Kold
Jensen, Flemming Nielsen, Jesper B. Nielsen, Mia B.
Kjærstad.
Miljømedicin, Institut for Sundhedstjenesteforskning,
Syddansk Universitet