

Hormonforstyrrende stoffer - hva skjer med kroppen?

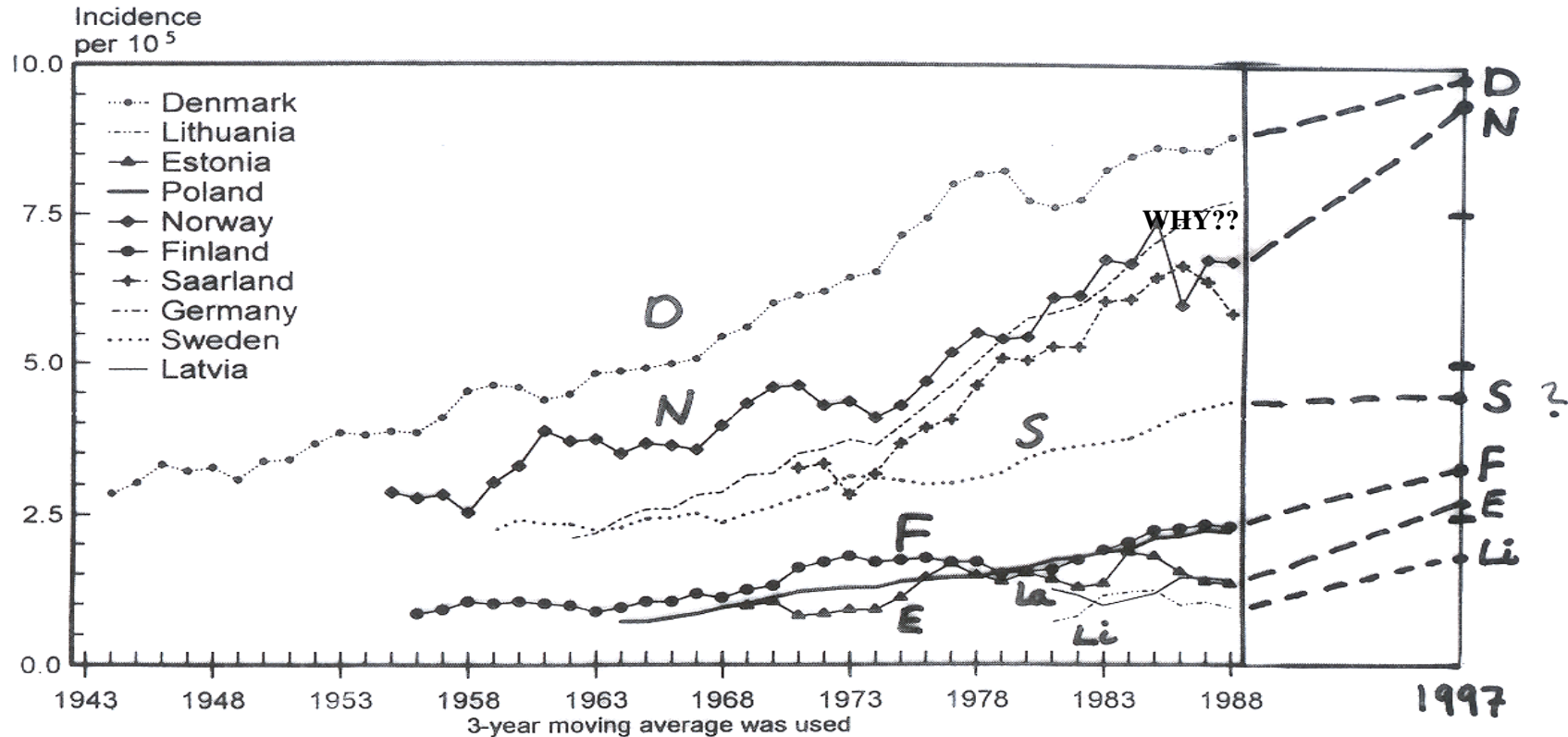
Merete Eggesbø, MD, PhD
Norwegian Institute of Public Health



INNHOOLD

- Litt historie
- Litt om persistente miljøgifter
- Sårbare/kritiske perioder
- Grenseverdier
- Hva finner vi i morsmelken
- Litt om HUMIS studien
- Studier fra Norge på DDE/DDT, PFAS, Dioxiner og negative effekter hos barna
- Konklusjon

Kritiske utviklingsvinduer i nyfødtp perioden



- Mange lidelser viser samme mønster
- Hvorfor blir barna våre syke?!
- Ikke gener

Medaljens bakside

- 1950
 - Døde fugler, Carsons bok “Silent Spring”
 - Analyse av døde fugler
 - Høy konsentrasjon av kvikksølv & DDT
 - Toksisk for mange flere organismer enn planlagt
 - Analyser av mat
 - Egg, kjøtt & fisk
 - DDT & kvikksølv
 - Blitt langt mer utbredt
 - Ukjent stoff i alle prøver



A case-cohort study of perinatal exposure to potential endocrine disruptors and the risk of cryptorchidism in the Norwegian HUMIS study

Anteneh Assefa Desalegn^{a,b}, Nina Iszatt^a, Hein Stigum^a, Tina K. Jensen^c, Merete Eggesbø^{a,*}

^a Norwegian Institute of Public Health, P.O. Box 222, Skøyen, 0213 Oslo, Norway

^b Faculty of Medicine, University of Oslo, 0372 Oslo, Norway

^c Department of Clinical Pharmacology, Pharmacy and Environmental Medicine, University of Southern Denmark, 5000 Odense, Denmark

ARTICLE INFO

ABSTRACT

- Norge
 - Svalbard: valgt som ren referanse
 - Nivåer i isbjørn
 - Uventet høye
 -
- Død ørn; PCB

nomen i



The image features a large iceberg floating in the ocean. The tip of the iceberg, which is visible above the water, is labeled with various chemical names. The much larger part of the iceberg, which is submerged below the water, is also labeled with chemical names. This visual metaphor represents the vast number of chemicals in use that are not visible to the public.

Bromerte flammehemmere
PFOA
PFOS
Dioxiner
Triklosan
Bisphenol A
Phtalates
PCB
Estradiol & DES
Tributyltin
Kjemiske solfiltre
Nicotin

Over 100 000 kjemikalier er i bruk i EU i dag i høyt volum

REACH, en lang vei igjen

Grenseverdier for EDCs mangler

Betydningen av nye EFSA grenser for TEQ

Studier på fisk!

Nye flammehemmere

Arsenolipids



State of the Science of
**Endocrine
Disrupting
Chemicals - 2012**

Edited by
Ake Bergman, Jerrold J. Heindel, Susan Jobling,
Karen A. Kidd and R. Thomas Zoeller

- FN/WHO report konkluderer
- Syntetiske kjemikalier har alvorlige helseeffekter og utgjør en global helsetrussel
- En rekke kroniske sykdommer øker i den vestlige verden;
 - Hormonelle sykdommer; diabetes, skjoldbruskhormonforstyrrelser, fedme, infertilitet, brystkreft, prostatakreft mm
- Syntetiske kjemikalier mistenkt eller bevist delvis ansvarlig



1000 dager Fra konsepsjon til 2 år

- Mange systemer programmeres tidlig i livet
- Lite næring tidlig i livet kan øke risikoen for overvekt og økt sykkelighet senere
- “The child is the father of the man” Anders Forsdahl
 - Nederlandske sultkatastrofe vinteren under 2ndre verdenskrig
 - Gravide 4-800 kalorier daglig i ett par måneder
 - Langvarig helseeffekter barnet avhengig av når sult inntraff
 - Økt risiko for høyt blodtrykk, hjertekar sykdomer, schisofreni, lungekreft
 - Etter fødselen: hjerne og immunsystem

Kritiske utviklingsvinduer i nyfødtp perioden

- Studier på bakteriefrie dyr viser at møte med bakteriene er helt essensielt for at immunforsvaret skal modnes

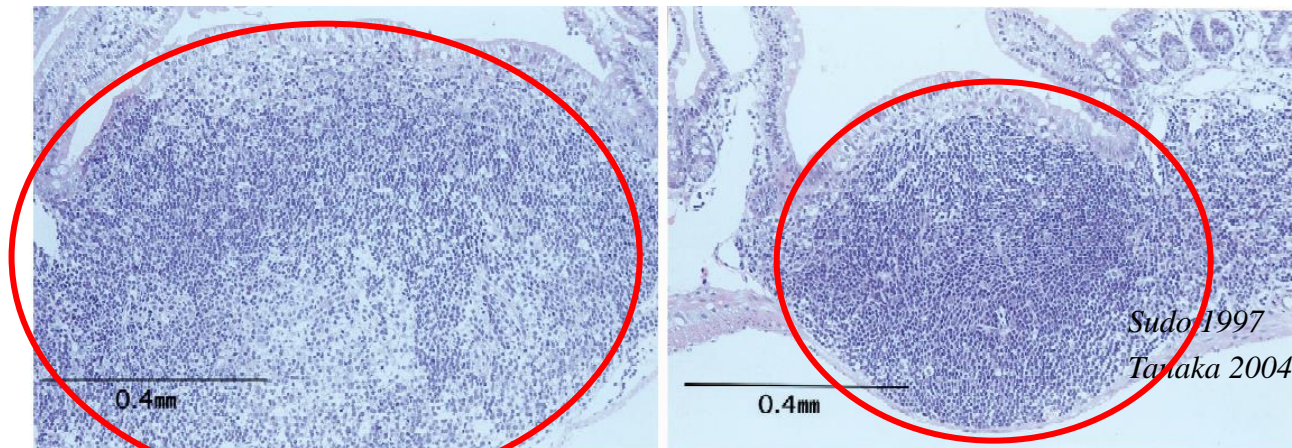


Fig. 1. Histological analyses of Peyer's patches (PP). PPs were obtained from germ-free (GF) and SPF mice. Note that PP in a SPF mouse is larger than that in a GF mouse. In addition, a germinal center was noted in SPF, but not in GF. HE staining.

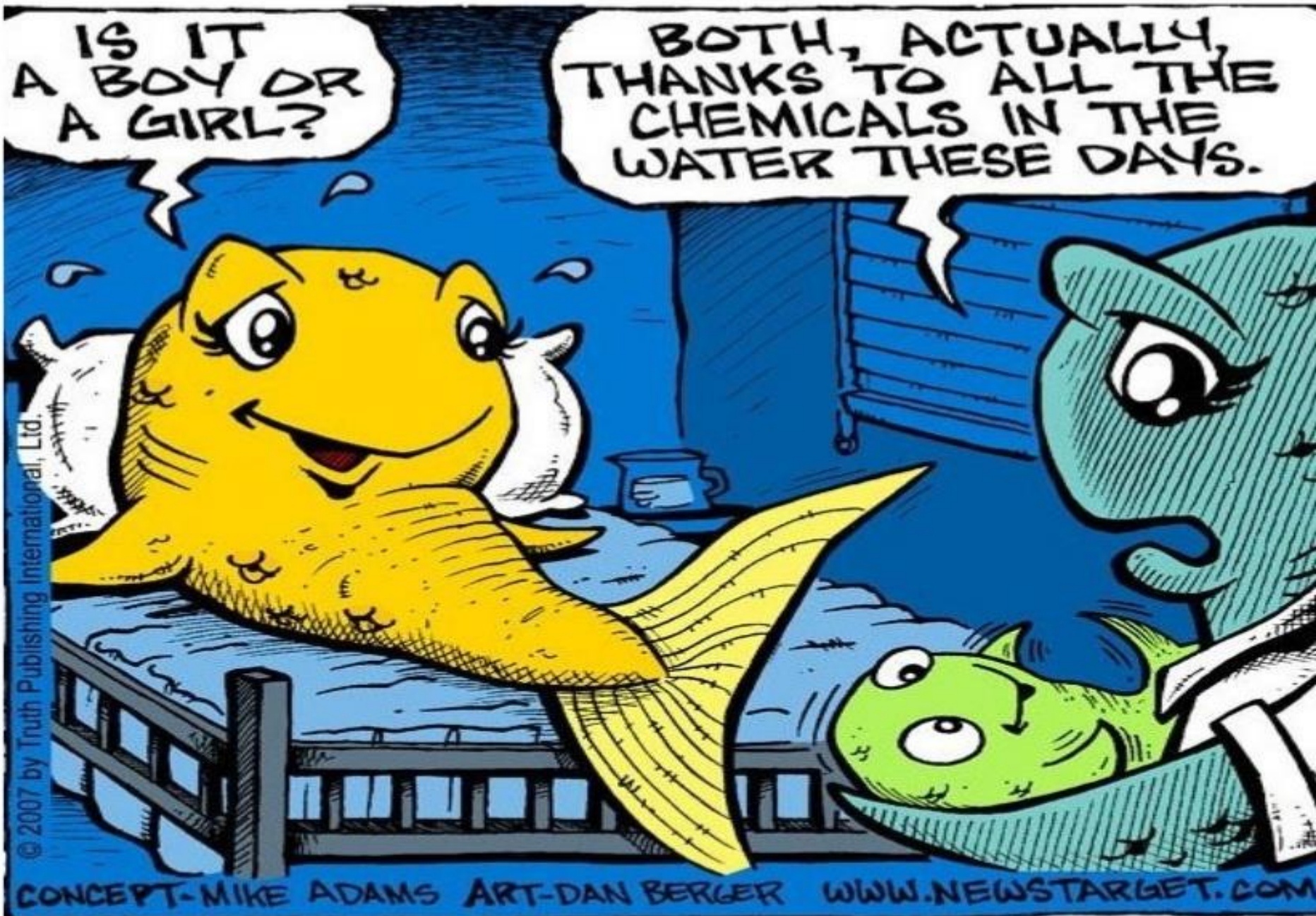
- Tar raskt igjen utviklingen når de møter bakterier..
- MEN ikke hvis bakterie-møtet skjer etter at dyrene har nådd en viss alder.

IS IT
A BOY OR
A GIRL?

BOTH, ACTUALLY,
THANKS TO ALL THE
CHEMICALS IN THE
WATER THESE DAYS.

© 2007 by Truth Publishing International, Ltd.

CONCEPT-MIKE ADAMS ART-DAN BERGER WWW.NEWSTARGET.COM

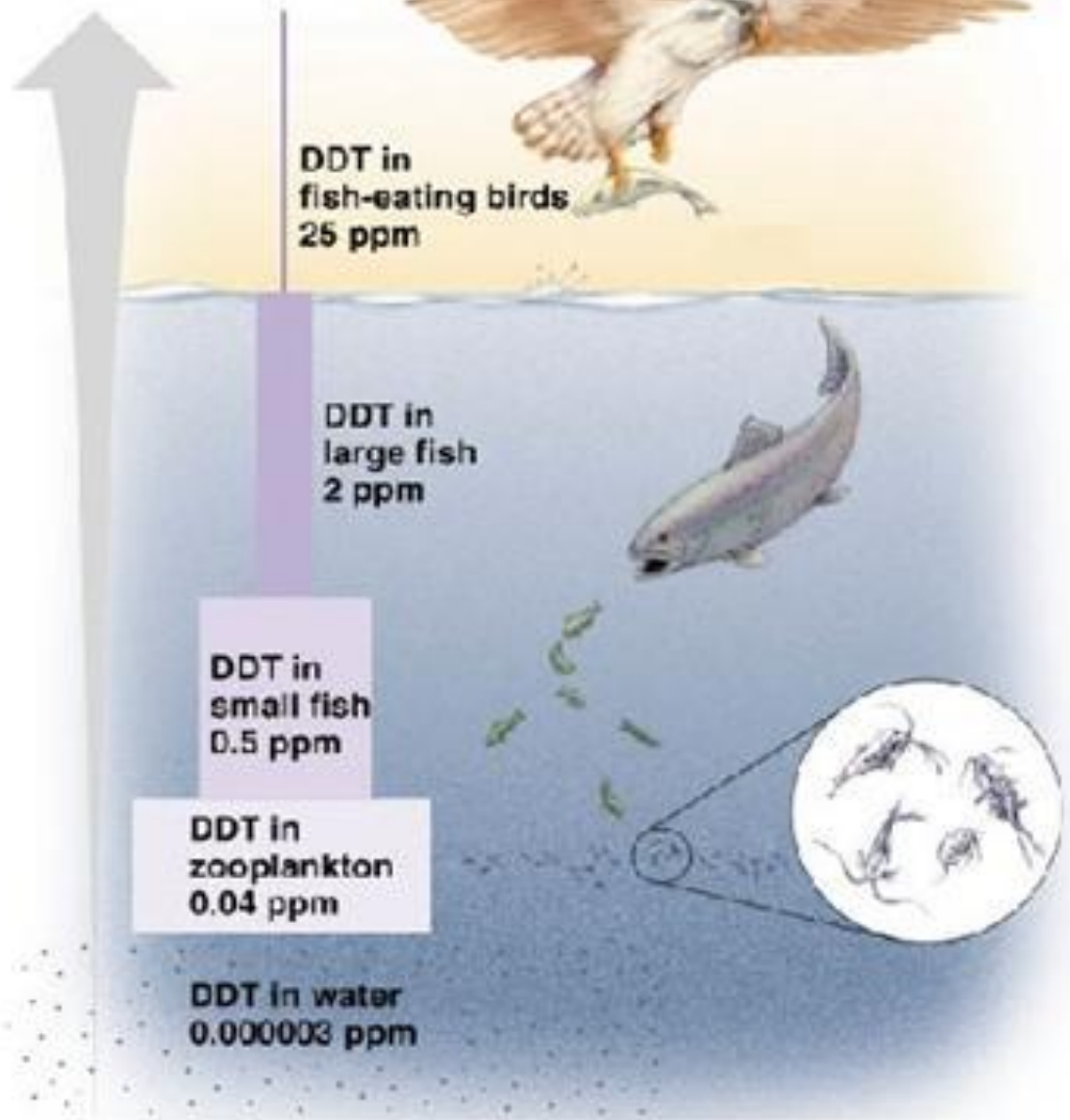


Obesogener WHO-report

Table 2.6. List of known and suspected environmental obesogens (A=Animal study, C=Cell culture study, H=Human study). Janesick & Blumberg (2011) provide more detailed information about obesogens.

Chemical	Commercial use	Relevant EDC action	Obesogenic activity
Tributyltin	Pesticide, wood preservation	Binds PPAR γ	Changes identity of adipose precursors, increases triglycerides in adipose tissue (A)
Phthalates	Plasticizer	Binds PPAR γ	Induce adipocyte differentiation (C), men's waist size (H)
PFOA	Non-stick coatings	Weakly activates PPAR γ	Induce adipocyte differentiation (C)
Havanone	Natural plant products used as flavourings	Binds PPAR γ	Induce adipocyte differentiation (C)
PCBs	Electronics	Binds AhR in adipocytes	CB-77 promotes adipocyte differentiation, obesity (C,A)
Bisphenol A	Plastics	Binds ER, ERR γ	Induces adipogenesis (C), obesity (A)
Hexachlorobenzene	Fungicide	Alters TH signaling	Gestational exposure levels influence BMI (H)
Bisphenol A diglycid ether	Epoxy resins	Unknown	Induces adipogenesis (C)
PBDEs	Fire retardants	Reduces thyroid function	Stimulate fat production (C)
Diethylstilbestrol	Pharmaceutical estrogen	Binds ER	Perinatal exposures cause obesity (A). BMI in young children (H)
Genistein	Natural component in soy	Binds ER	Perinatal exposures cause obesity (A).
Perfluoroalkyl sulfonate	Non-stick coatings	Binds ER	Perinatal exposures cause obesity, alter insulin & leptin levels (A).
Nicotine	Found in tobacco products		Alters development of pancreas & adipose tissue, increases adipose cell size (A)
DDE	DDT metabolite	Binds ER	Concentrations in mothers associated with weight and BMI in female offspring (H)

DDT concentration:
increase of
10 million times



Biomagnifisering
og
bioakkumulering

Fostre og det
ammede barn er
højest eksponert

DDT



Dr. Paul Muller discover that DDT was effective in killing insects, and shortly after, he won the Nobel prize in medicine for this work.

DDT Now Available For General Use

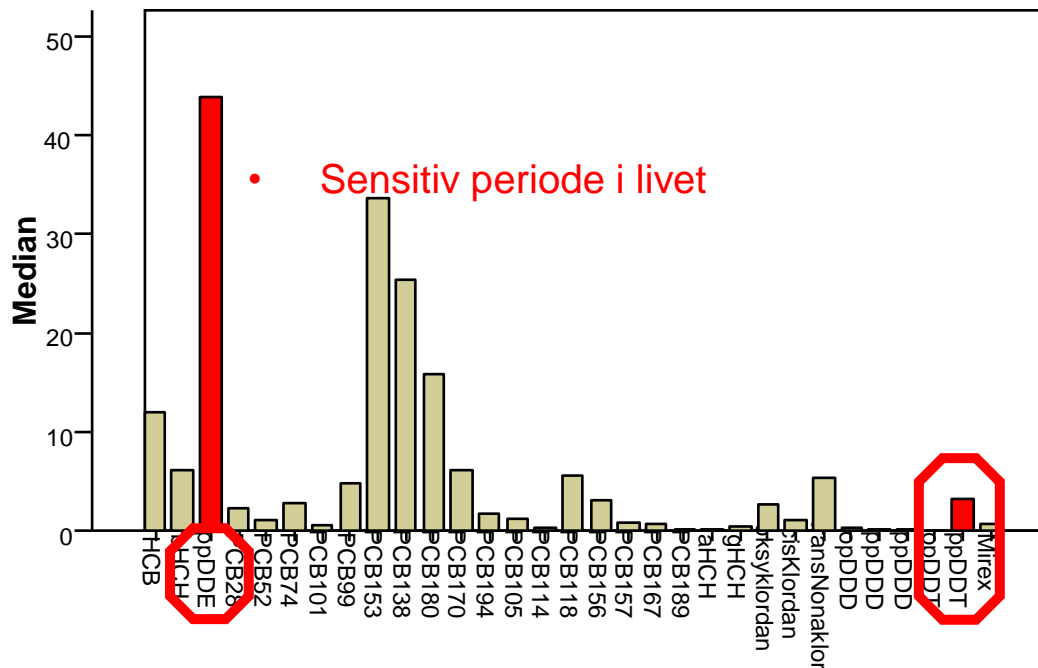
Washington (ACS)—DDT, the chemical compound with an effectiveness against insects that has been compared to that of atom-bombs on enemy industry, is now being produced in quantity and is off the Army's "scarce" list.

Until recently, DDT was restricted to only the most critical needs because of production problems. But the Office of the Surgeon General announces that it is now available in full amounts authorized by regulations.

Army installations which have used the precious chemical sparingly are being urged to release it wherever it can be used effectively.



Arven til våre barn



- Nesten alle “obesogene” hormonhermere finner vi i morsmelken til norske mødre
 - DDT forbudt for 40 år siden...
 - Tar enormt lang tid å få det ut av «systemet»
 - Arven vi gir våre barn..

Den skjulte arven..

➤ Er vi kvitt problemet når miljøgiften er forsvunnet?

➤ o,p'-DDT

➤ Bestemor eksponert rundt graviditet av høye nivåer DDT; barnebarn overvekt 2-3x økt risiko, tidligere menstruasjon)



Los Angeles Times

LOG IN



CLIMATE & ENVIRONMENT

DDT's toxic legacy can harm granddaughters of women exposed, study shows



A truck sprays DDT in 1945 to eliminate mosquitoes on Jones Beach on Long Island, N.Y. (Keystone-France / Gamma-Keystone via Getty Images)

Den skjulte arven

- 43 artikler viser at miljøgifter kan endre arvestoffet
 - Gir effekter på neste generasjon selv når ikke de lenger er eksponert
- Tobakksrøyking;
 - Bestefar røyker i puberteten; barnebarn astma
- Mange andre kjemikalier
 - phthalates and bisphenol A,
 - pesticides (dichlorodiphenyltrichloroethane, atrazine, vinclozin, methoxychlor),
 - dioxins, and polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs, such as benzo(a)pyrene).
- Ulike helseutfall; testikkel eller prostata forandringer, metabolske eller atferds forstyrrelser, svulstutvikling



EFSA og grenseverdier

- Grenseverdiene kraftig satt ned
- Hva ett individ kan eksponeres for fra fødselen og frem til det har fått de barna det skal få..

Previous EFSA Assessments on PFASs



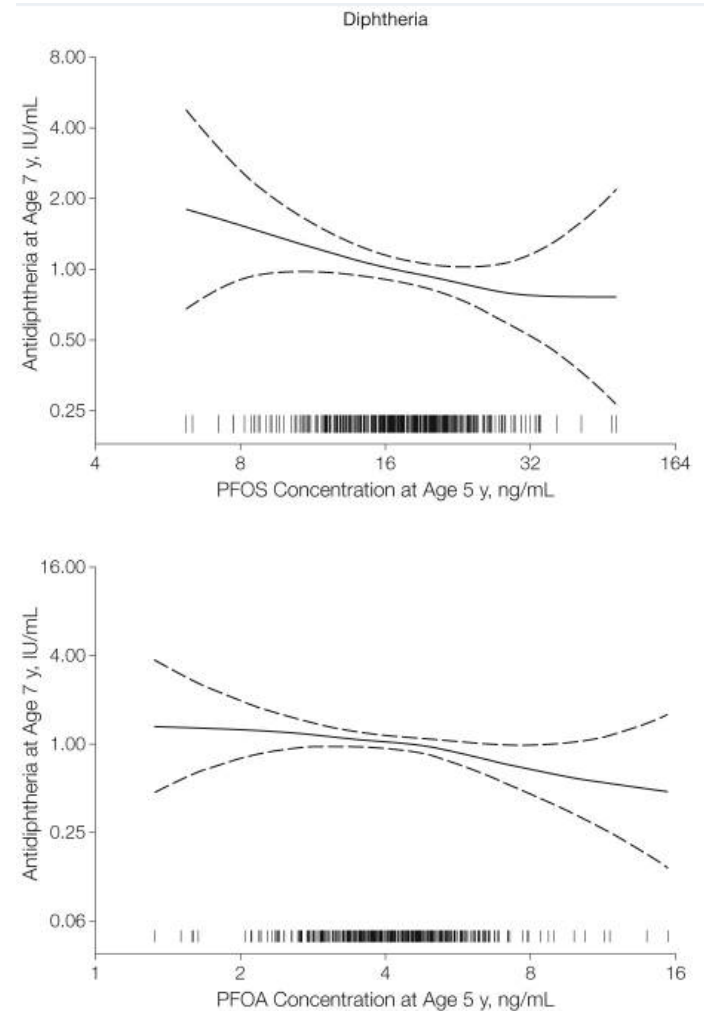
2008 - EFSA CONTAM PANEL Opinion on PFOS & PFOA

- In 2008, the EFSA Panel on Contaminants in the Food chain (CONTAM) published a risk assessment on PFOS, PFOA and their salts.
- Tolerable Daily Intake (TDI) established, based on experimental animal data:
 - for PFOS - 150 ng/kg bw per day
 - for PFOA - 1.5 µg/kg bw per day
- Only a limited exposure assessment was possible due to a lack of occurrence data in food
- **The CONTAM Panel concluded that it is unlikely that adverse effects of PFOS or PFOA are occurring in the general population.**
- The CONTAM Panel recommended, however, further monitoring of PFASs in

- 2008:
 - Unlikely adverse effects of PFOS and PFOA in general population
- I 2018:
 - PFOS ned fra 150ng/dag til 13 ng/uke & PFOA 1500 ng/dag til 6 ng/uke
- 2020:
 - **Sum fire PFAS: 4.4ng/kg/uke**
- Bekymringen gjelder både kvinner og menn i reproduktiv alder

Perfluorerte forbindelser

- Hver dobling i nivåene fosteret var eksponert for
 - 40% lavere antistoff nivåer ved 5år
- For 5 år gamle barn
 - en dobling av PFOS & PFOA
 - assosiert med OR 2.4 & 4.2
 - antistoff nivå lavere klinisk beskyttelse
- Non-protected



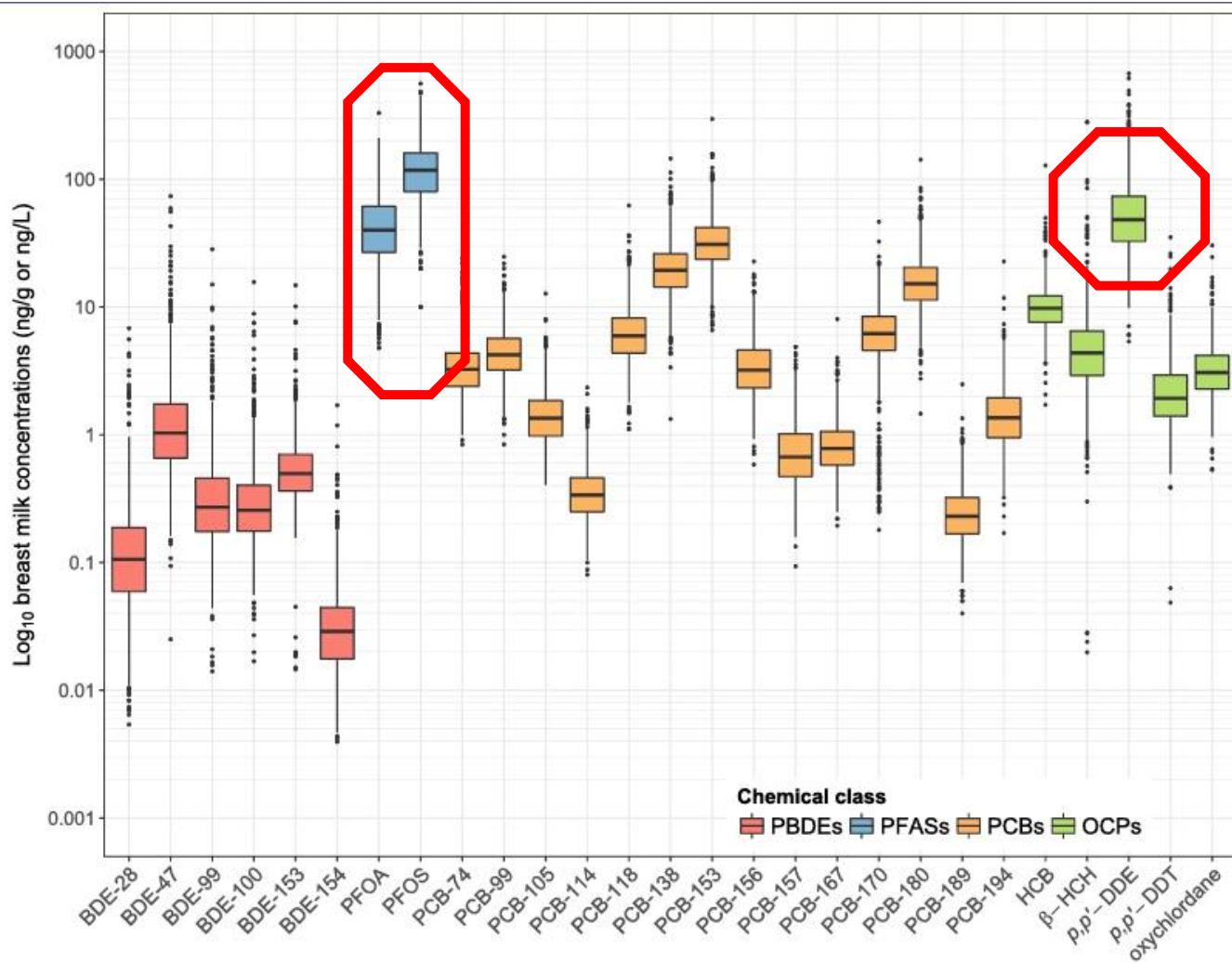
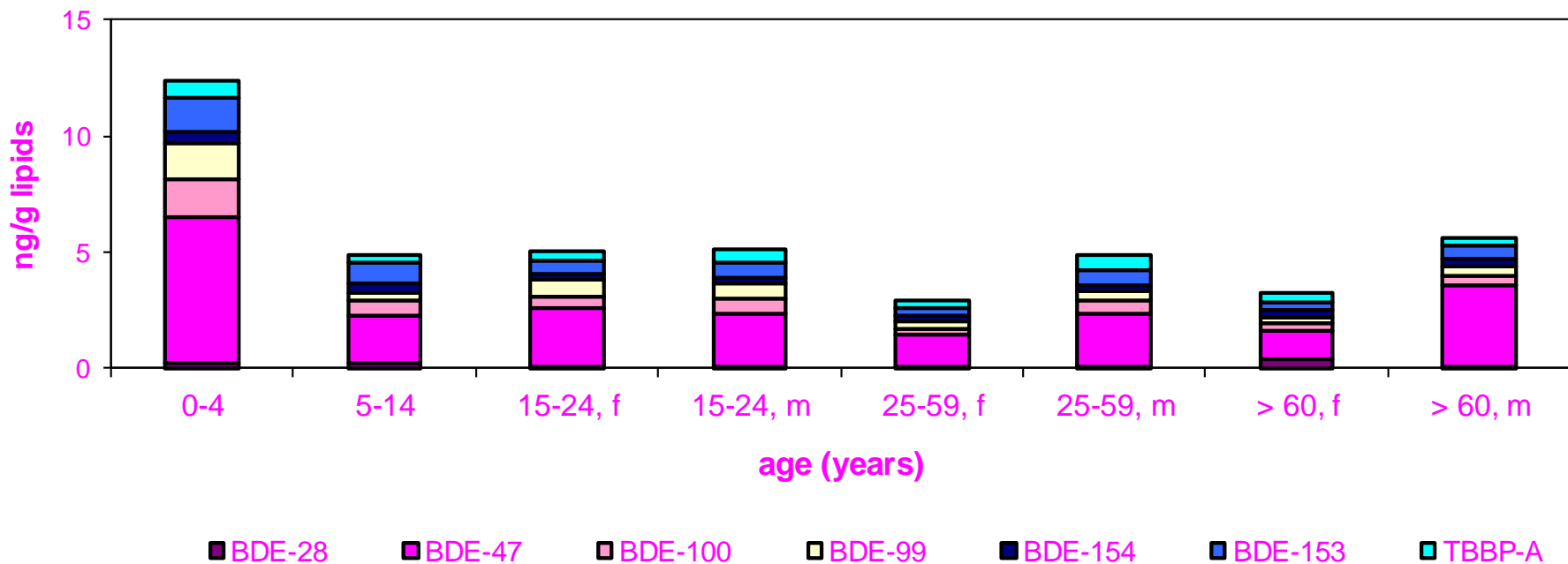


Fig. 2. Boxplot distributions of the breast milk concentrations of the 27 chemicals. Horizontal lines correspond to medians, and boxes to the 25th–75th percentiles; whiskers extend to data within the interquartile range times 1.5, and data beyond this are plotted as dots. Wet weight concentrations are presented for PFASs (ng/L) and lipid adjusted concentrations for all other chemicals (ng/g lipid). See Table S2 for numerical values.

Abbreviations: (P)BDE, (poly)brominated diphenyl ether; DDE, dichlorodiphenyldichloroethylene; DDT, dichlorodiphenyltrichloroethane; HCB, hexachlorobenzene; HCH, hexachlorocyclohexane; OCPs, organochlorine pesticides; PFASs, poly- and perfluoroalkyl substances; PFOA, perfluorooctanoate; PFOS, perfluorooctane sulfonate.

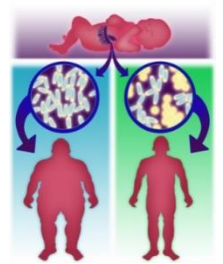
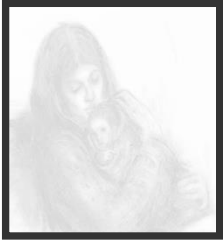
Brominated flameretardants

Sum PBDE and TBBP-A



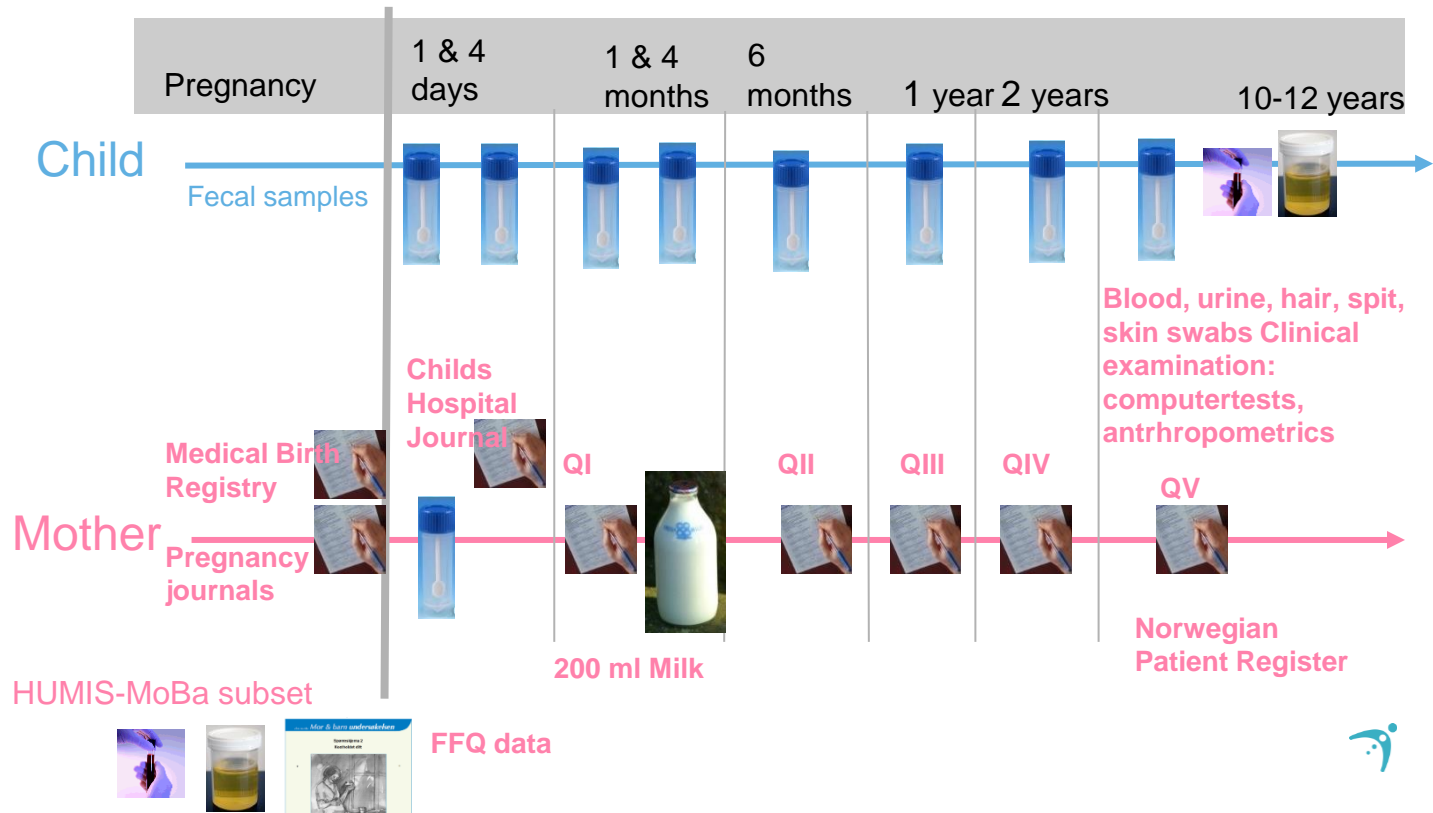
De yngste har de høyeste nivåene Bromerte flammehemmere i Norge

HUMIS/ NoMic Studien



- Kohort 2600 mor-barn par
 - 200 ml human milk
 - 550 barn har tarmflora
 - Etablert for å se på miljøgifter

HUMIS-NoMIC



Pre & Postnatale effekter av DDE på vekst

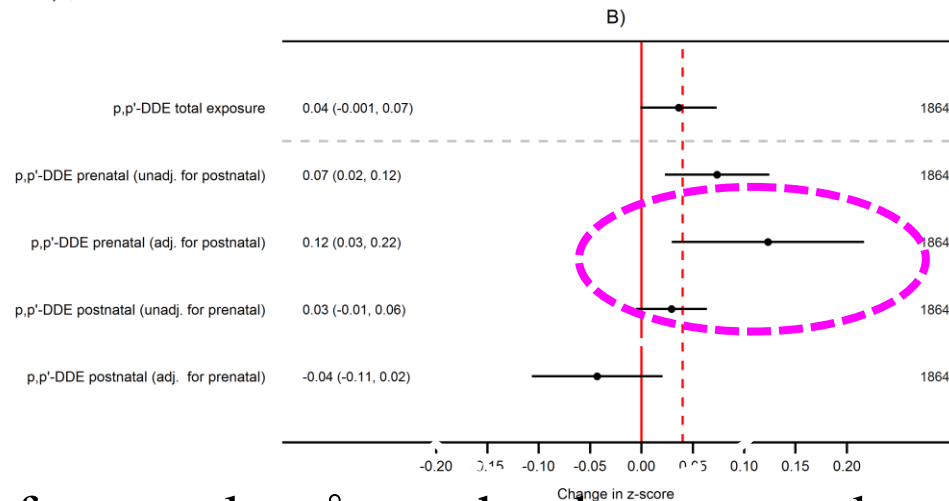
Research | Children's Health

A Section 508-conformant HTML version of this article is available at <http://dx.doi.org/10.1289/ehp.1306003>.

Prenatal and Postnatal Exposure to Persistent Organic Pollutants and Infant Growth: A Pooled Analysis of Seven European Birth Cohorts

Nina Iszatt,¹ Hein Stigum,² Marc-André Verner,^{2,3} Richard A. White,¹ Eva Govarts,⁴ Lubica Palkovicova Murinova,⁵ Greet Schoeters,^{6,4,7} Tomas Trnovec,⁸ Juliette Legler,⁹ Fabienne Pels,^{8,10} Jérémie Botton,^{11,12} Cécile Chevrier,⁹ Jürgen Wittsieste,¹³ Ulrich Ranft,¹⁴ Stéphanie Vandentoren,¹⁵ Monika Kasper-Sonnenberg,¹³ Claudia Klumper,¹⁴ Nynke Weitsglas-Kuperus,¹⁶ Anuschka Polder,¹⁷ Merete Eggesbo,¹ and OBELIX

7 Europeisk kohorter n=1864, OBELIX



- **DDE:** Raskere vekst første to leveår sett hos barn av mødre med høye nivåer, 250 g mer ved 2 år
- Kritisk vindu; effekten inntraff i fosterlivet, ingen ytterligere effekt av morsmelk DDE
 - Andre studier: overvekt 3dje generasjon

For **PCB**

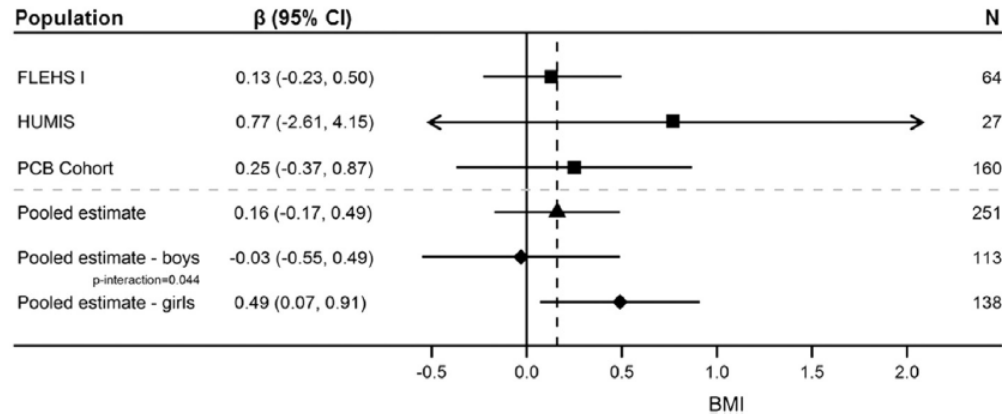
- Omvendt effekt & også effekter av PCB overføring gjennom morsmelk

Dioxiner

Perinatal effekt av **dioxiner** og vekst & BMI ved 7 år



Perinatal exposure to dioxins and dioxin-like compounds and infant growth and body mass index at seven years: A pooled analysis of three European birth cohorts
Nina Izatt¹, Heini Stigum², Eva Gørvatt³, Lubica Palkovicova Marinkova⁴, Greet Schoeters^{5,6,7}, Tomas Tirmovec¹, Juliette Legler^{1,2}, Cathrine Thomsen⁸, Gudrun Koppen⁹, Merete Eggeboe¹⁰



- Hos jenter av mødre med høye nivåer ; 1/2 enhet økt BMI ved 7 år
- Jenter hadde 50 % økt risiko for å være overvektige ved 7 års alderen
 - Annen OBELIX studie; samme kjønnseffekt hos mus
 - Hormonhermer



Original article

Prenatal and postnatal exposure to persistent organic pollutants (POPs) and attention-deficit and hyperactivity disorder (ADHD): a pooled analysis of seven European birth cohort studies

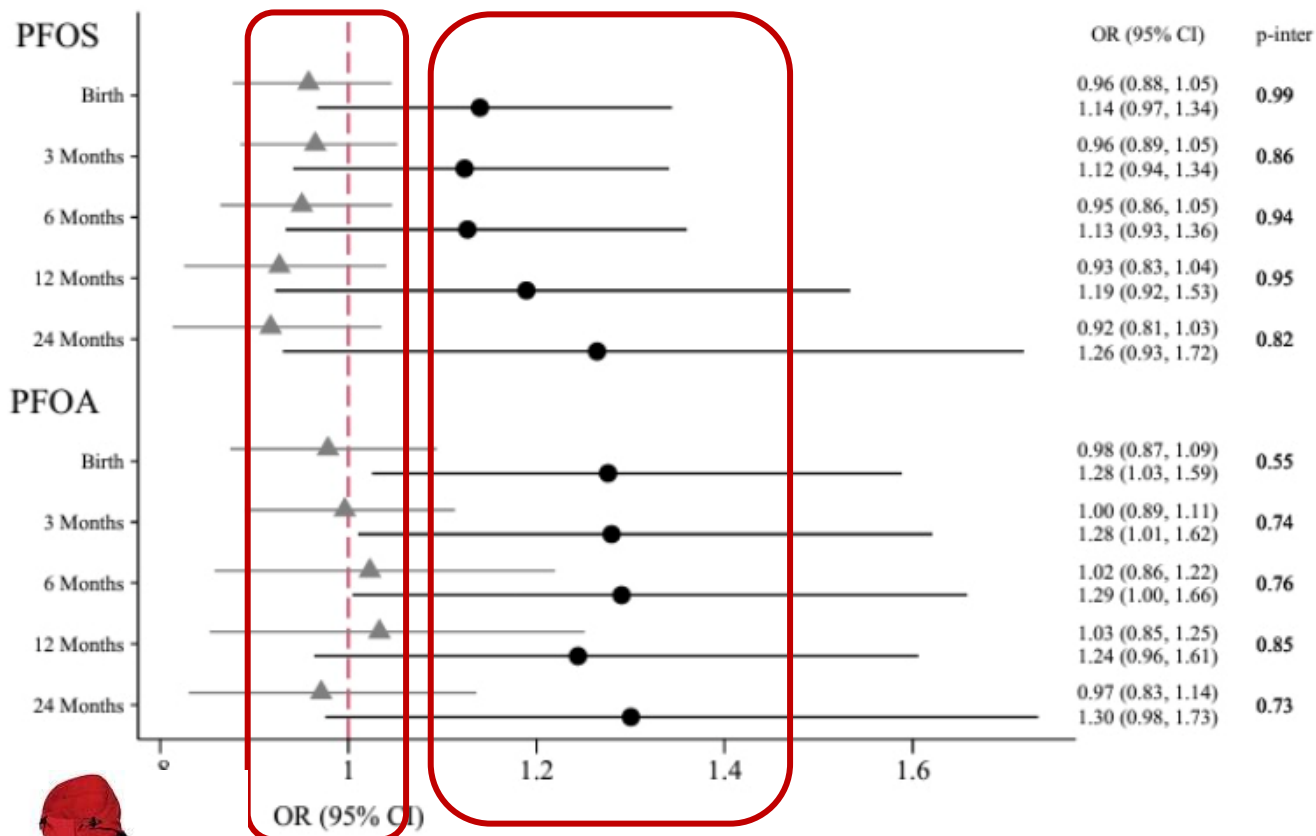
Joan Forns,¹ Hein Stigum,² Birgit Bjerre Hoyer,^{3,4} Isabelle Sioen,⁵ Eva Sovcikova,⁶ Nikola Nowack,⁷ Maria-Jose Lopez-Espinosa,^{8,9} Mónica Guxens,^{9,10,11,12} Jesús Ibarluzea,^{9,13,14,15} Matias Torrent,^{11,16} Jürgen Wittsiepe,¹⁷ Eva Govarts,¹⁸ Tomas Trnovec,¹⁹ Cecile Chevrier,²⁰ Gunnar Toft,⁴ Martine Vrijheid,^{9,10,11} Nina Iszatt¹ and Merete Eggesbo^{1*}

- PCB-153, DDE, HCB, PFAS
 - Målt i blod eller melk
 - Ammeeksponeringen ble kalkulert
- 7-9 Europeiske nyfødte kohorter
n=4437/4826 mor/barn par
- ADHD diagnose
 - Spesialistleger, mødre, lærere
- ADHD 6% at 6 years
- Ingen assosiasjon
- PCB-153, p-p-DDE and HCB and ADHD uike alder frem til 2 år
 - PFAS
 - Kjønnforskjeller

Kjønnsforskjeller i sårbarhet

Early Life Exposure to Perfluoroalkyl Substances (PFAS) and ADHD: A Meta-Analysis of Nine European Population-Based Studies

Joan Forn,¹ Marc-Andre Verner,^{2,3} Nina Iszatt,¹ Nikola Nowack,⁴ Cathrine Carlsen Bach,^{5,6} Martine Vrijheid,^{7,8,9} Olga Costa,¹⁰ Ainara Andiaarena,^{11,12} Eva Sovcikova,¹³ Birgit Bjerre Hoyer,¹⁴ Jürgen Wittsiepe,¹⁵ Maria-Jose Lopez-Espinosa,^{9,10,16} Jesus Ibarluzea,^{9,11,12} Irva Hertz-Picciotto,^{17,18} Gunnar Toft,¹⁹ Hein Stigum,¹ Mònica Guxens,^{7,8,20} Zeyan Liew,^{21,22} and Merete Eggesbo¹



▲ Boys, Non-cases: n=2333, Cases: n=306
● Girls, Non-cases: n=1274, Cases: n=82

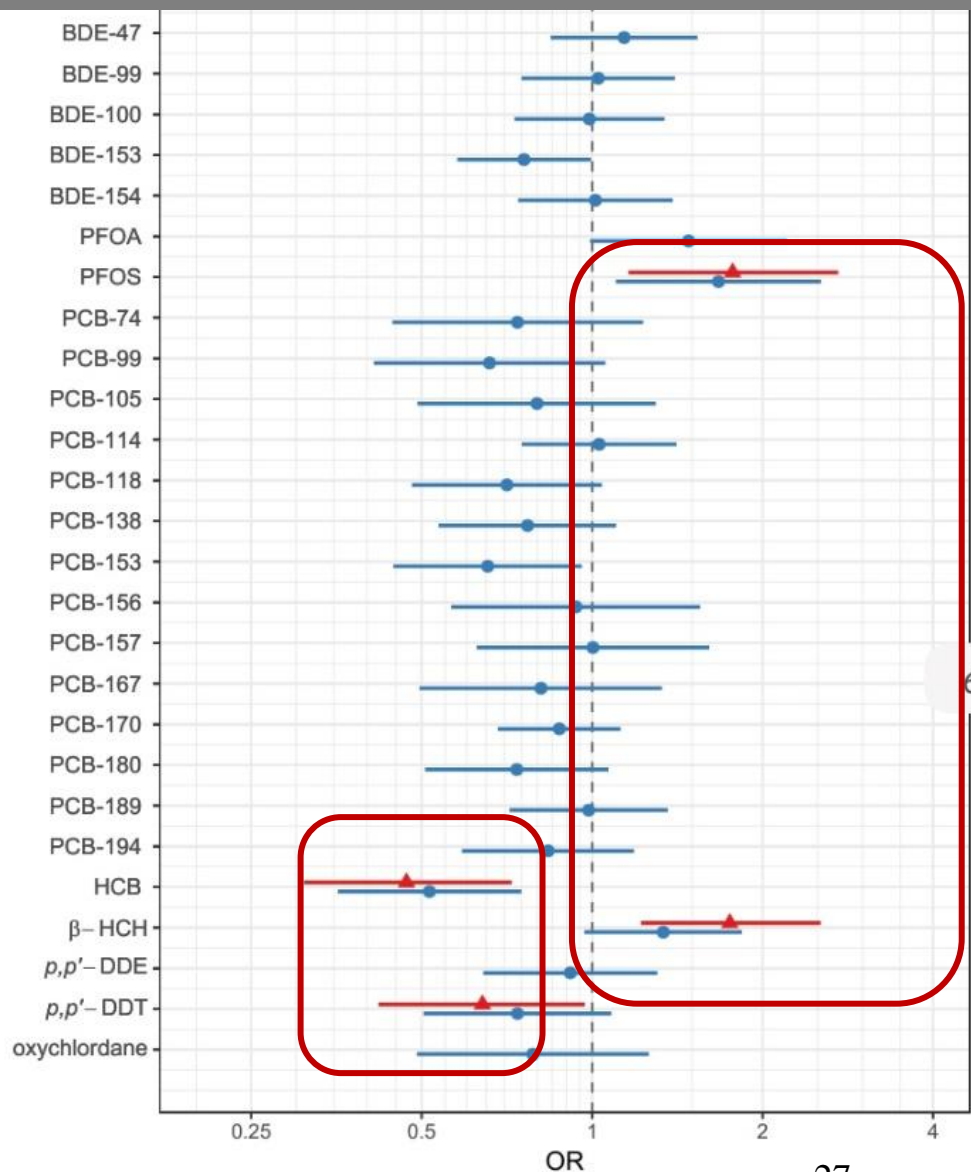




Early-life exposure to persistent organic pollutants (OCs, PBDEs, PCBs, PFASs) and attention-deficit/hyperactivity disorder: A multi-pollutant analysis of a Norwegian birth cohort

Virissa Lenters^a, Nina Iszatt^a, Joan Fornó^a, Eliška Čechová^a, Anton Kočan^a, Juliette Legler^a, Pim Leonard^a, Hein Stigum^a, Merete Eggesbø^{a,*}

- HUMIS studien
 - Specialist diagnose
 - N=1199
- Mange ulike miljøgifter målt
- PFAS & PFOS, PCBs, Brominerte flame-retardants, pesticider
 - Målt i melk
- 4 miljøgifter sammenheng ADHD
- PFOS og β -HCH økte risiko
- Sterkere effekt etter kontroll for konfoundere, andre POPs
- p,p' -DDT og HCB var forbundet med redusert risiko for ADHD (til tross for økt risiko andre sykdommer (HCB non-linear): Survival bias?



DDT og barns irritabilitet/selvregulering



Novel application of statistical methods for analysis of multiple toxicants identifies DDT as a risk factor for early child behavioral problems

Joan Fornes^a, Siddhartha Mandal^a, Nina Iszatt^a, Anuschka Polder^a, Cathrine Thomsen^a, Jan Ludvig Lyche^a, Hein Stigum^a, Roel Vermeulen^a, Merete Eggesbø^a

- 27 ulike miljøgifter
- Høyt korrelerte
- DDT; Irritable barn
- I andre studier:
- PFAS & ADHD
 - Ser kjønnseffekter (jenter)
 - Organochlorines og autisme og ADHD

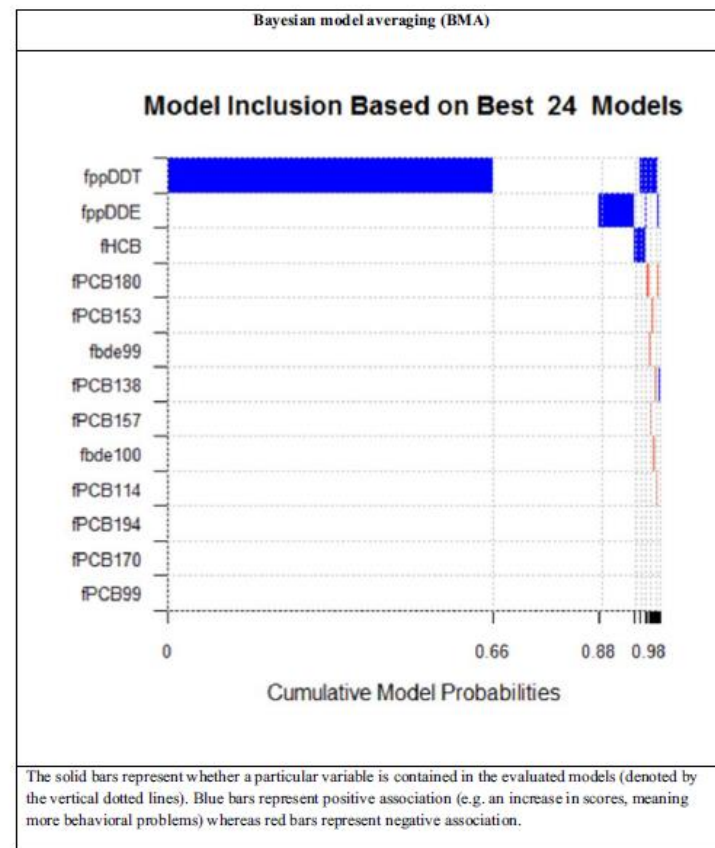


Fig. 3. Main results from selection methods BMA of toxicants associated with behavioral problems at 12 months assessed by the Infant Toddler Symptom Checklist (ITSC).



Menns fruktbarhet

A case-cohort study of perinatal exposure to potential endocrine disrupters and the risk of cryptorchidism in the Norwegian HUMIS study

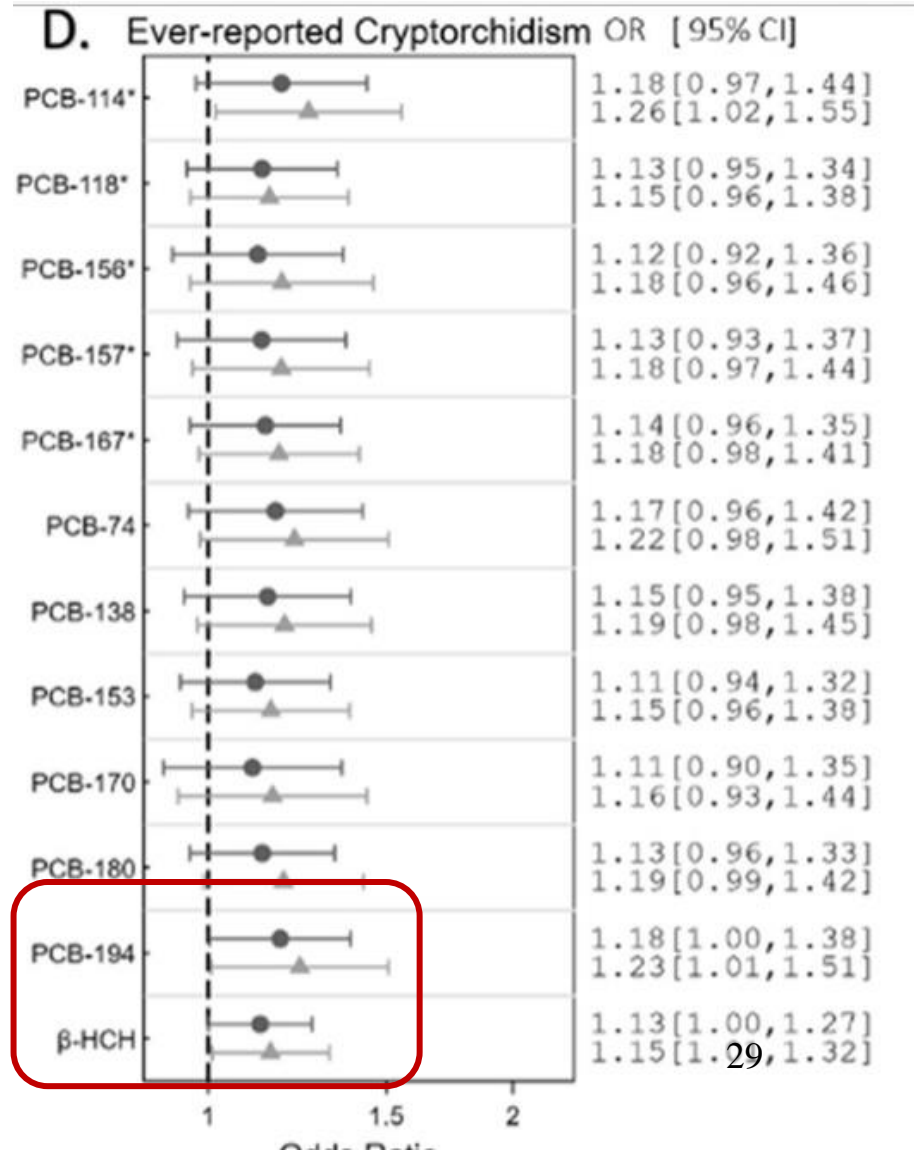
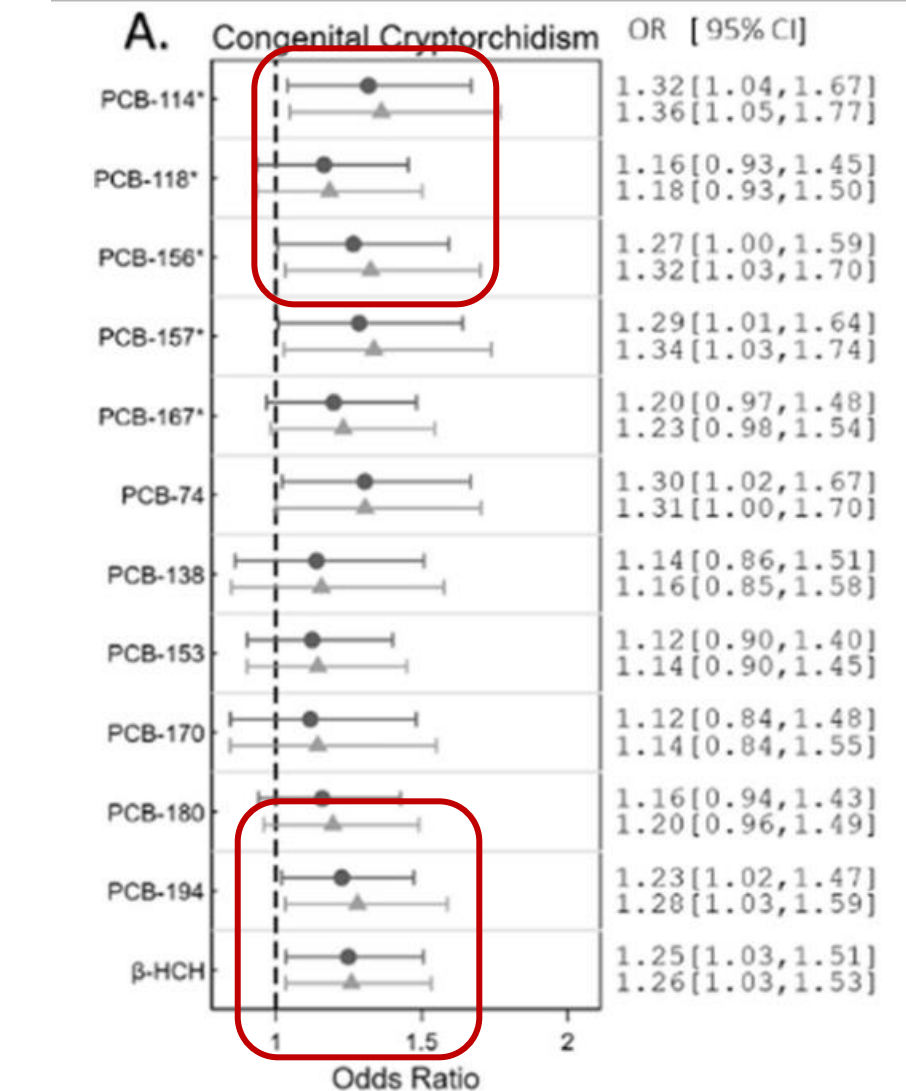
Anteneh Assefa Desalegn^{a,b}, Nina Iszatt^a, Hein Stigum^a, Tina K. Jensen^c, Merete Eggesbø^{a,c}

^a Norwegian Institute of Public Health, P.O. Box 222, Skøyen, 0213 Oslo, Norway

^b Faculty of Medicine, University of Oslo, 0372 Oslo, Norway

^c Department of Clinical Pharmacology, Pharmacy and Environmental Medicine, University of Southern Denmark, 5000 Odense, Denmark

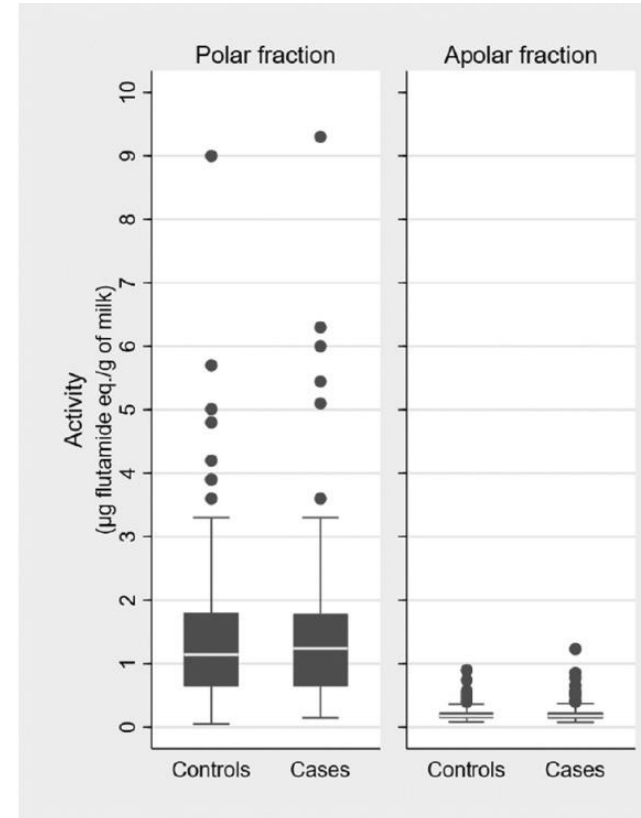
ARTICLE INFO



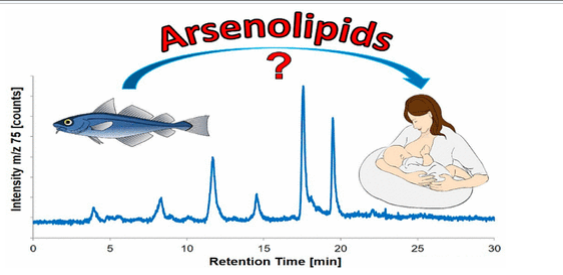
Ikke-persistente miljøgifter

Plast slipper ut mer gift enn vi har trodd

Vi drikker av det, spiser av det og leker med det. Ny forskning viser at helt vanlig plast slipper ut flere tusen ulike kjemikalier.



Fisk



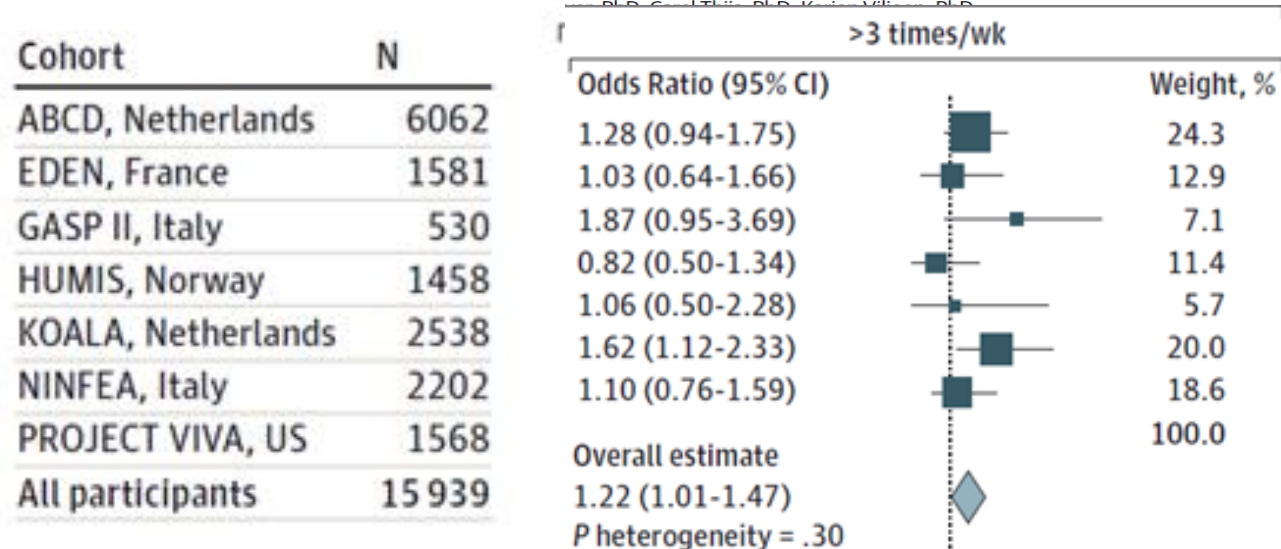
- Hos barn fiskeinntak (1.5–3 ggr ukentlig)
 - 11% høyere PCBs,
 - 21% høyere PFNA
 - 33% høyere PFOS
 - 8% høyere HCB
 - 77% høyere As
 - 82% høyere kvikksølv
 - Høyt fiskeinntak (>3x i uken)
 - >200% høyere As & Hg
 - *Ref Papadopoulou E. EHP Oct 2019*

Fiskeinntak og vekt

Fish Intake in Pregnancy and Child Growth A Pooled Analysis of 15 European and US Birth Cohorts

Nikos Stratakis, MSc; Theano Roumeliotaki, MPH; Emily Oken, MD; Henrique Barros, PhD; Mikel Basterrechea; Marie-Aline Charles, MD; Merete Eggesbø, PhD; Francesco Forastiere, PhD; Romy Gaillard, PhD; Ulrike Gehring, PhD; Eva Govarts, MSc; Wojciech Hanke, PhD; Barbara Heude, PhD; Nina Iszatt, PhD;

...mers, PhD; Mario Murcia, MSc; ...D; Daniela Porta, MSc; Lorenzo Richiardi, PhD; ...



Konklusjon

- Vi utsettes for stadig flere kjemikalier
 - Ett eksperiment med ukjent effekt
 - Kjenner ikke alle..
 - Kjenner ikke cocktaileffekten
 - Vanskelig å eliminere når først sluppet ut
 - Effekter på arvemateriell
- Veldige gode studier;
 - Miljøgiftnivåene barn i Norge i dag utsettes for har:
 - Øker risikoen for overvekt *DDE, Dioxins, og for mye fisk*
 - Øker risikoen for ADHD *β -HCH & PFAS*
 - Morsmelken har antiandrogen effekt
 - Manglende testikkel i pungen ved fødselen *β -HCH og noen PCB'er*
- Jentebarn mer sårbare for flere av disse (*dioxiner, PFAS*)

Beskytt barna!



Mennesket er en kjemisk fabrikk

Barn mest sårbare

- Fosterliv og tidlig spedbarn: organ utvikles, hjernen
- Barnealderen legger sterke føringer for senere helse
- Dårligere rustet til å nedbryte kjemikalier
- Mer eksponert!

Mange lidelser øker blant barn i den vestlige verden

- Norden ofte ufordelaktig plass
- På kort sikt; Fisk & morsmelk er hovedkilden
- Vårt ansvar å finne ut av dette!
 - Barn har krav på vår beskyttelse, kan ikke beskytte seg selv!!