

Jorma Toppari

Ympäristö ja miesten lisääntymisterveys

Vähenevä syntyvyys koko 2010-luvun ajan herätti paljon huolta ja kysymyksiä. Syntyvyyden vapaa pudotus näyttää päättyneen, ja viime vuodelta kirjattiin pitkästä ajasta edellisvuoteen nähden suurempia syntyvyyslukuja. Hedelmättömyys on osasyynä pieneen syntyvyyteen (1). Sen syy jää usein epäselväksi, mutta noin kolmanneksen arvioidaan johtuvan pelkästään naisesta löytyvästä syystä, kolmanneksen miehestä, ja lopuissa vikaa löytyy molemmista.

Miesten hedelmättömyys liittyy huonoon siemennesteen laatuun. Tuoreimmassa suomalaisen tutkimuksessa 25 % nuorista miehistä ei täyttänyt Maailman terveysjärjestön (WHO) kriteerejä normaalille siemennesteelle (2). Tiedämme, että hedelmällisyys on heikentynyt jo WHO:n kriteereitä suuremmilla siittiömäärillä, kun siittiötiheys on alle 40–55 miljoonaa ml:ssa (3,4) (WHO:n kriteeri 15 milj/ml). Suomalaismiesten siittiötiheyden keskiluku on 49 miljoonaa ml:ssa; puolella miehistä hedelmällisyys on siis jo tämän perusteella heikentynyt. Näin ei ole ollut aina, vaan muutos on tullut esiin nuorilla miehillä vasta tällä vuosituonnilla (5). Siittiömäärät eivät lisääntyneet nuorella aikuisiällä, mutta siittiöitten laatu jonkin verran paranee (6). Ei liene siis tuulesta temmattua olettaa, että osasyynä pieneen syntyvyyteen on suomalaismiesten huono lisääntymisterveys.

Kivessyöpä on nuorten miesten yleisimpiä syöpäkasvaimia, ja se ilmenee useimmiten tässä ikäryhmässä, koska sen synty liittyy sikiö- ja varhaiskehityksen häiriöihin itusoluradassa (7). Kivessyövän ilmaantuvuus on lisääntynyt runsaasti Suomessa ja kaikkialla maailmassa. Piilokiveksisyys on parhaiten tunnettu kivessyövän riskitekijä. Siihen liittyy myös hedel-

mättömyysriski. Varhainen kirurginen hoito orkiopeksialla parantaa hedelmällisyyssennustetta, mutta vaikuttaa vain vähän kivessyöpäriskiin. Syynä on se, että samanlaiset syyt sikiönkehityksen aikana voivat aiheuttaa sekä piilokiveksisyyden että kivessyövän. Myös siittimen alahalkioisuus (hypospadi) on kivessyövän riskitekijä ja esiintyy usein yhdessä piilokiveksisyyden kanssa. Tiedämme useita geneettisiä syitä, jotka voivat johtaa näihin lisääntymisterveyden ongelmiin. Näitä ovat esimerkiksi androgeenireseptorin lamaavat mutaatiot ja androgeenihormonien tuotantoa vähentävät entsyymigeenien tai transkriptiotekijöitten mutaatiot. Normaali androgeenivaikutus sikiökehityksen aikana on siis oleellisen tärkeää kiveksen ja sukupuolielinten normaalille kehitykselle. Mutaatiot näissä geeneissä tuskin ovat merkittävästi lisääntyneet viime vuosikymmenten aikana. Ympäristömme sen sijaan on muuttunut valtavasti. Onko siinä kemikaaleja, jotka toimivat antiandrogeenisesti?

Euroopan kemikaalivirasto Helsingissä julkaisi vuonna 2016 tietokantansa, jossa oli tuolloin kaksi miljoonaa tutkimustiivistelmää kemikaalien ominaisuuksista ja vaikutuksista, kuusi miljoonaa luokitus- ja merkintäilmoitusta 120 000 kemikaalista ja riskitietoa ja turvallisuusohjeita 14 000 REACH-rekisteröidystä kemikaalista. Vain pieni osa kaikista kemikaaleista on testattu esimerkiksi antiandrogeenisuuden suhteen, mutta tunnistettuja antiandrogeenikemikaaleja on siitä huolimatta useita satoja.

Koe-eläimen altistuminen antiandrogeeneille sikiönkehityksen herkässä vaiheessa johtaa kiveksen rakenteellisiin poikkeavuuksiin, hypospadiaan, piilokiveksisyyteen ja siittiötuoannon häiriöön. Näitten yhdistelmää sanotaan kiveksen kehityshäiriöoireyhtymäksi (testicular

dysgenesis syndrome) (8). Kemikaalien hormonaalisten ominaisuuksien ja lisääntymisvaikeuksien testaus tehdään kemikaali kerrallaan, jolloin löydetään yhdistekohtainen altistustaso, joka ei aiheuta mitään vaikutuksia (NOAEL, no adverse effect level). Antiandrogenitutkimuksissa eläimiä on altistettu samanaikaisesti useille kemikaaleille paljon niitten NOAEL:iä alemmalla tasolla. Yhdistämällä antiandrogeeneja tällä tavoin on saatu esiin haittavaikutus kaikissa jälkeläisissä, koska kemikaalien vaikutus kumuloiduu. Tämä on huolenaiheemme: altistummeko ympäristön antiandrogenisille kemikaaleille siinä määrin, että niitten yhteisvaikutus riittää aiheuttamaan kiveksen kehityshäiriön? Asiasta ei ole kiistatonta epidemiologista näyttöä toistaiseksi, koska ei ole voitu tehdä kattavia oikea-aikaisia altistusmittauksia riittävän suuresta tutkimusjoukosta. Omissa piilokivestutkimuksissamme kemikaalialtistumisen yhteydestä kehityshäiriöön on viitteitä.

Altistuminen muuttuu koko ajan. Monet pysyvät orgaaniset myrkyt ovat vähenemässä Tukholman sopimuksen myötä, kun taas uusia ”tuntemattomia” kemikaaleja tulee markkinoille päivittäin. Viime kesänä poistui käytöstä EU:n kiellon takia perfluoro-oktaanihappo,

antiandrogeeni (9), joka on ollut käytössä 1950-luvulta lähtien erilaisissa pintamateriaaleissa (vaatteet, ruuanlaittovälineet, matot, ruokakääreet). Myös useat antiandrogeniset kasvinsuojeluaineet ja hyönteismyrkyt on kielletty 1970-luvulta lähtien, esimerkiksi DDT, vinklotsoliini ja prosimidoni. Viimeksi mainitut olivat vielä laajassa käytössä 1980-luvulla homeenestoaineina. Kun tiedämme kemikaalien vaikuttavan yhdessä, on järkevää pyrkiä rajoittamaan tunnistettujen hormonaalisten haitta-aineiden käyttöä kokonaisaltistuksen vähentämiseksi silloinkin, kun yksittäisen kemikaalin kohdalla toteutuisi tavallinen satakertainen turvamarginaali vaikuttavan ja sallitun pitoisuuden välillä. Tällainen kestävä kemikaalipolitiikka voi osaltaan turvata myös lisääntymisterveyttä.

Tässä lehdessä on kaksi katsausartikkelia (10,11), jotka kuvaavat, miten ympäristön vaikutus jälkipolvien kehitykseen ja terveyteen voi välittyä siittiöiden kautta. Tämä tutkimuslinja on avannut aivan uuden näköalan siihen, miten kemikaalit ja muut ympäristöaltisteet voivat välittää vaikutuksia, ei vain äidin, vaan myös isän välityksellä. Tutkimus on hyvä siis suunnata äitien lisäksi isiin, jotta ymmärtäisimme, miten terveytemme määräytyy. ■



JORMA TOPPARI, LT,
lastenendokrinologian erikoislääkäri,
fysiologian professori
Turun yliopisto, biolääketieteen laitos ja
väestötutkimuskeskus
Tyks, lasten ja nuorten klinikka

SIDONNAISUUDET:

Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Novo Nordisk, Merck), korvaukset koulutus -ja kongressikuluista (Novo Nordisk, Orion), luottamus- toimet (European Academy of Andrology), muut sidonnoisuudet (Orion), apurahat: Sigrid Juselius Säätiö, Novo Nordisk Foundation, TYKS-Säätiö, Tyks evo, JDRF, European Foundation for the Study of Diabetes, National Institutes of Health/NIDDK, Päivikki ja Sakari Sohlbergin Säätiö, Lastentautien Tutkimussäätiö

KIRJALLISUUTTA

1. Skakkebaek NE, Jørgensen N, Andersson AM, ym. Populations, decreasing fertility, and reproductive health. *Lancet* 2019;393:1500–1.
2. Rodprasert W, Virtanen HE, Sadov S, ym. An update on semen quality among young Finnish men and comparison with Danish data. *Andrology* 2019;7:15–23.
3. Slama R, Eustache F, Ducot B, ym. Time to pregnancy and semen parameters: a cross-sectional study among fertile couples from four European cities. *Hum Reprod* 2002;17:503–15.
4. Guzik DS, Overstreet JW, Factor-Litvak P, ym. Sperm morphology, motility, and concentration in fertile and infertile men. *N Engl J Med* 2001;345:1388–93.
5. Jørgensen N, Vierula M, Jacobsen R, ym. Recent adverse trends in semen quality and testis cancer incidence among young Finnish men. *Int J Androl* 2011;34:e37–48.
6. Perheentupa A, Sadov S, Rönkä R, ym. Semen quality improves marginally during young adulthood: a longitudinal follow-up study. *Hum Reprod* 2016;31:502–10.
7. Koskenniemi JJ, Koskenniemi AR, Virtanen HE, ym. Kiveksen kehityshäiriö ja kivessyövän etiologia. *Duodecim* 2017;133:1273–82.
8. Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Buck Louis GM, ym. Male reproductive disorders and fertility trends: influences of environment and genetic susceptibility. *Physiol Rev* 2016;96:55–97.
9. Eggert A, Cisneros-Montalvo S, Anandan S, ym. The effects of perfluorooctanoic acid (PFOA) on fetal and adult rat testis. *Reprod Toxicol* 2019;90:68–76.
10. Asteljoki J, Kotaja N. Ympäristön ja elintapojen vaikutus miesten sukusolujen epigenomiin. *Duodecim* 2021;137:795–801.
11. Raitakari O, Kotaja N, Karlsson H. Epigeneettinen periytyminen sukusolulinjassa. *Duodecim* 2021;137:803–810.