

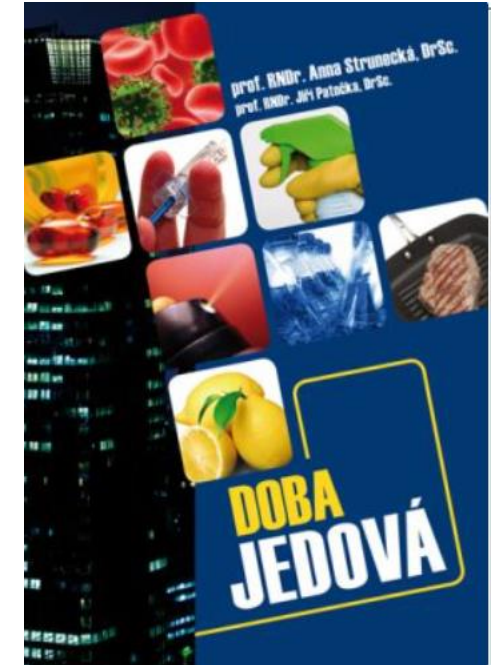
Vliv toxických látek na plodnost muže

2.Ročník semináře reprodukční medicíny



Celková toxická zátěž EXPOZOM

- Registrováno je desítky tisíc chemických látek (cca 1000 přibude za rok) – stovky mají hormonálně disruptivní vlastnosti
- Před 200 lety nebyly žádné syntetické látky organické povahy
- Na trh jsou uváděny další a další chem.látky – zákaz BPA – PBS, BPF výrobci jsou o krok napřed před vědou a regulací
- 2500 prošlo přísnými toxikologickými testy (např. 2 leté testy karcinogeneze u pokusných zvířat)
- TOX21 má otestováno 10000 chemikálií na bb. kulturách – receptory E, A, stresové reakce, regulace bb. cyklu, mitochondriální toxicita – hormonální disruptory
- Látky s hormonálně disruptivními vlastnostmi mají efekt ve velmi nízkých koncentracích – úprava v TDI, NOAEL
- EU REACH – registruje, evaluuje, zakazuje.... Tuny, tuny chemikálií



Celková toxická zátěž EXPOZOM

- Látky se mají velmi různé fyzikálně chemické vlastnosti, různý poločas, některé jsou perzistentní v prostředí i v člověku (PFOAS, DDT) některé velmi rychlý metabolismus (BPA)
- Mají mezi sebou interakce (soutěží o stejné receptory, stejné enzymatické cesty detoxifikace – velice málo studovaná oblast) – **vytváří koktejlový efekt – aditivní efekt**
- Jejich efekt záleží na době působení, koncentraci, pohlaví, pozadí přirozených hormonů (koncentrace)
- Individuální schopnost detoxifikace – genetika, celkové zdraví, mikrobiom
- Časování expozice - citlivá okna – I.trim., do cca pol. gravidity, kojenecký věk



Způsoby expozice

Obchází játra



- 1. Požití, vypití



- 2. Kožní vstřebání
plocha, tenkost kůže



- 3. Vdechnutí





hormony


vs.


hormonální disruptory

- Hormony řídí v organismu většinu dějů
- Fungují ve velmi nízkých koncentracích
- Jejich efekt je závislý na produkci – která je podmíněná genovou regulací, transportem, vazbou na receptory, negativní zpětnou vazbou na úrovni orgánu....
- Jejich pokles nebo vzestup vede ke vzniku dysfunkce (choroby)

 Hormonální disruptory – látky, které interferují s účinky hormonů – blokují nebo zvyšují syntézu, blokují nebo se naopak váží na jejich bb. receptory

 Expozice během vývoje může vést k permanentní změně ve funkci a struktuře orgánu – viz syndrom testikulární dysgeneze

 Zvyšují riziko dalších chorob – imunologických, kardiovaskulárních, ca, DM

 Způsobují oxidativní stres, dysfunkci mitochondrií, zvýšení poškození DNA a tím snižují motilitu spermií a viabilitu spermií

Hypotéza vzniku chorob v průběhu vývoje plodu



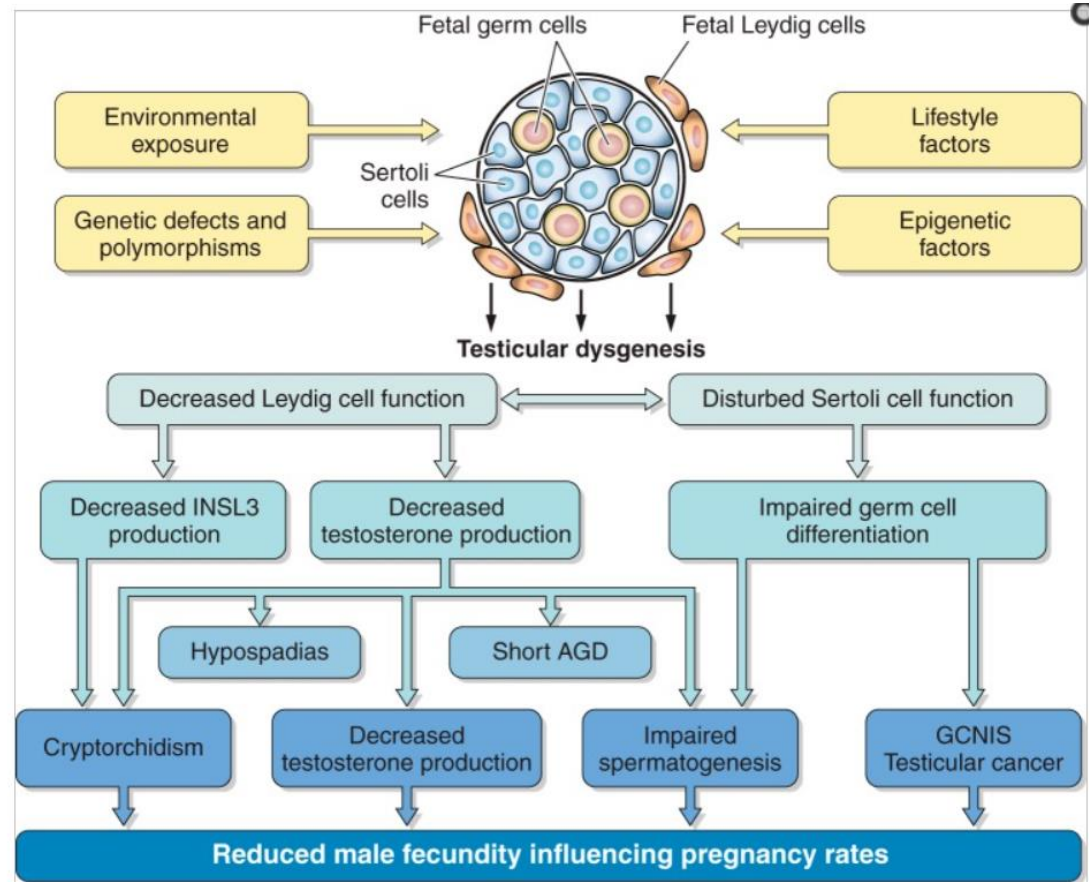
- V průběhu vývoje plodu probíhá řada dějů – vývoj orgánů a tkání pomocí diferenciací díky sériím přesně regulovaných dějů (místně i časově) na buněčné, biochemické a molekulární úrovni – vznik funkčních a zralých tkání.
- Možný transgenerační efekt – epigenetika – změny v genové expresi beze změny sekvence
- Onemocnění spojené s reprodukčními orgány: ca varlat, ca prostaty, infertilita, snížení testosteronu, předčasná puberta, syndrom testikulární dysgeneze
- Jiná onemocnění: obezita, ca, kardiovaskulární onem., DM, respirační onem., imunologické poruchy

Následky abnormalit vývoje reprodukčního systému muže

Syndrom testikulární dysgeneze

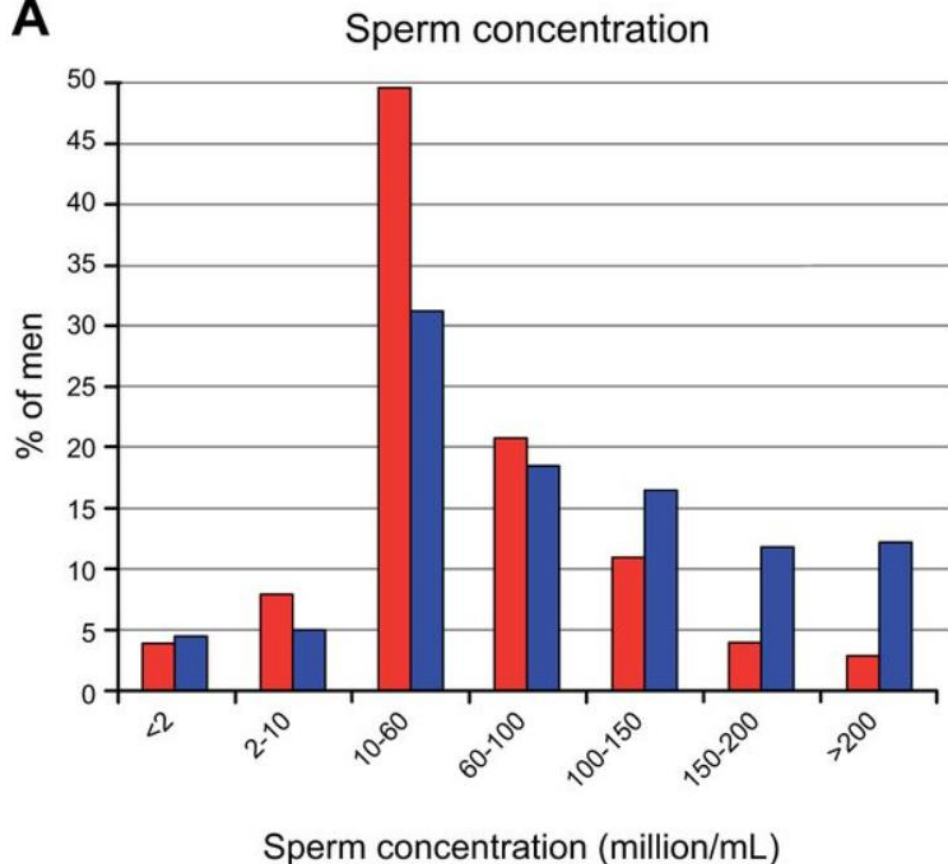
- Kryptorchismus
- Hypospadiie
- Kratší anogenitální vzdálenost
- Abnormální spermiogeneze
- Snížená hladina testosteronu
- Zvýšené riziko ca varlat

Skakkebaek NE et al. Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. Hum Reprod. 2001 May;16(5):972-8.

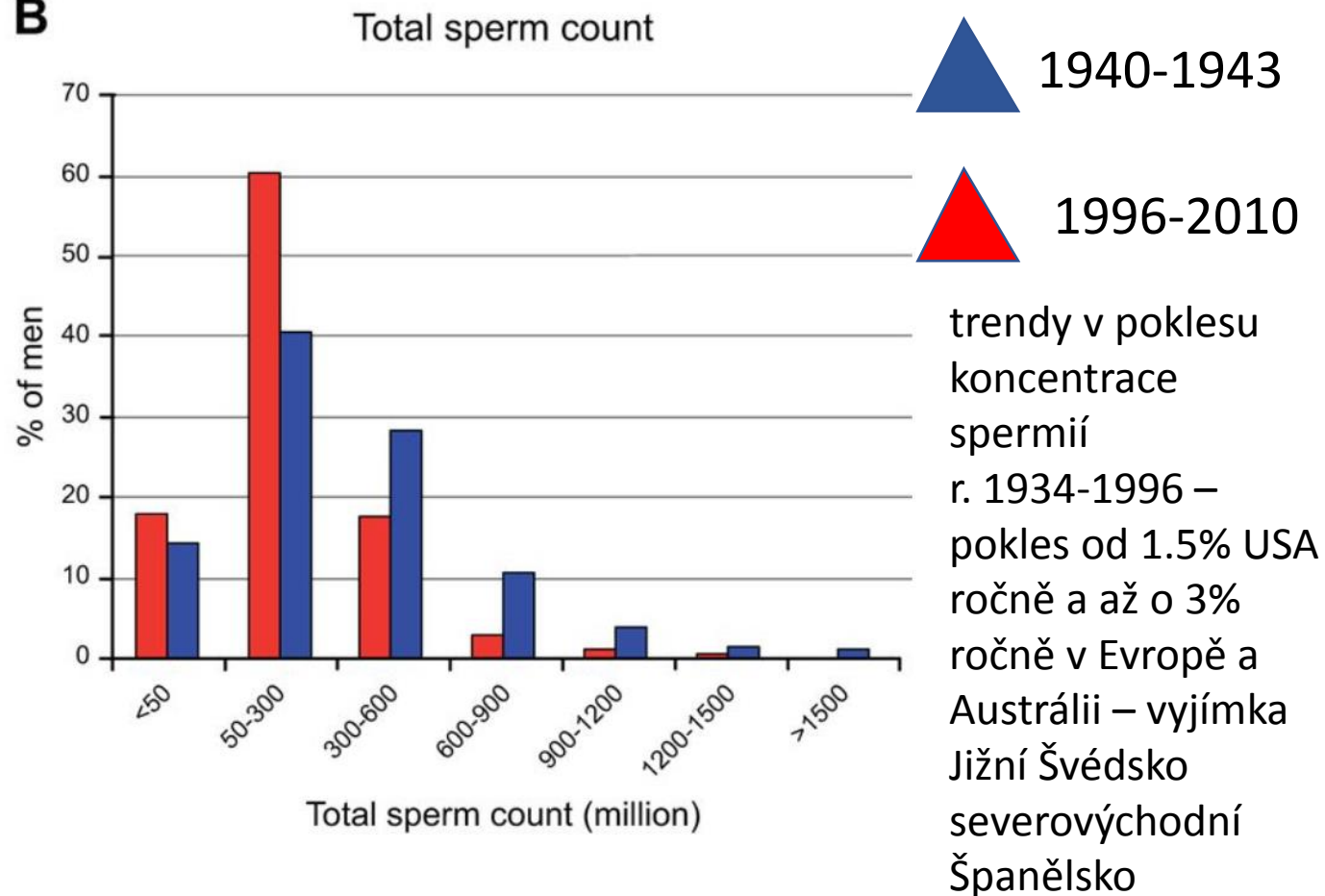


Změny spermogramu v čase u mužů Jorgensen et al.

A



B



20-30% mužů má konc. spermií pod 40 mil/ml – prodlužuje dobu k těhotenství, 10-15% mladých mužů potřebuje asistovanou reprodukci

Ftaláty

- Výroba: 10 mil. tun/rok
- Použití: rozpouštědla, změkčovače plastů (PVC, pryže, pryskyřice, polymery), nosiče parfémových komponent, stabilizátory vůně)
- Nekovalentní vazba – únik do okolí – vzduch, prach, jídlo.
- Regulace: REACH max. 0.1% hm. Procenta hračky, pro potraviny pouze beztukové, kosmetické výrobky některé zakázány DBP, DEHP....
- Metabolismus: v játrech a trávicím traktu – hydrolýza, oxidace, glukuronidace
- Toxicita převážně – metabolity
- U Evropanů: DEP v 71% testované kosmetiky, 100% všech voňavek, 86% gelů na vlasy
- DEHP balení potravin, rukavice lidí, kteří jsou v kontaktu s jídlem!
- Léky s enterosolventní potahem
- Stavební materiály, žaluzie, podlahy, okna....



Účinky ftalátů

- Anti androgenní aktivita
- U mužů:
 - Snižují počet spermií, kombinace některých metabolitů ftalátů snižují pohyblivost spermií, způsobují histologické změny ve varlatech, snižují mužskou plodnost, poškozují DNA spermií
- Při expozici in utero:
 - způsobují syndrom testikulární dysgeneze, dysfunkci Leydigových buněk, zvýšenou apoptózu germinálních buněk
- IVF: snížená implantace, zhoršená kvalita blastocyst
- V domácím prachu – astma, ekzémy

BPA

- 15 bilionů liber 2013 / od roku 1936 je známo že má estrogenní efekt!
- obaly, pryskyřice, účtenky
- 93% lidí vyspělých zemí má měřitelné konc.
- Rychlý metabolismus – ale nižší fetus, děti
- Agonista ER, antagonist ThR, urychluje růst ca, zvyšuje zánět
- Stejný efekt na fertilitu jako ftaláty
- Triclosan, cukry potencují jeho účinek

- Pokud vaříme z čerstvých základních potravin – snížení BPA ca o 66%, DEHP o 56%



Další enviromentální kontaminanty s prokázaným účinkem na plodnost - EXPOZOM

- Polychlorované bifenyly – barvy, laky, hydraulika
- Dioxiny - TCDD (trichlordibenzodioxin)
- Mancozeb (pesticid dithiokarbamát) a dalších 100 pesticidů
- Tributyltin (nátěry lodí)
- Polybromované zpomalovače hoření
- Perfluorované sloučeniny – impregnace, nepřilnavé povrchy
- Těžké kovy – Hg, Al, As, Pb, Cd
- Nesteroidní antirevmatika (např. paralen)
- UV filtry – neg. ovlivňují ca kanál spermií – pohyb, aktivace akrosomu
- Nonylphenoly – potisky textilu
- Parabeny – slabá estrogení aktivita, poškození mitochondrií
- Triclosan – na UV dioxiny – blokuje funkci štítné žlázy, narušuje imunitní systém

- **Fytoestrogeny.... 300 rostlin – isoflavony, lignany.....**
- **Mykoestrogeny - mykotoxiny**

Biomonitoring

- Metoda sledování expozice chemickým látkám z prostředí na základě detekce látek, jejich metabolitů či změn vyvolaných těmito látkami v tělních tekutinách a tkáních člověka.
- Na úrovni států – Německo, USA, Canada, Česko v rámci projektů EU COPHES/DEMOCOPHES project
- Pomáhá : určit reálnou expozici sledovanými látkami
 - podchycuje i mnohočetnou expozici
 - sledování vývoje v čase
 - pomáhá v určení TDI (tolerable daily intake)
 - sleduje efektivitu regulace
- Význam pro epidemiologické studie

Individuální biomonitoring ftalátů, BPA

- Provádí se ze ranního a odpoledního vzorku moči (ideální je 24h sběr moči)
- Pacient XY ranní vzorek:
MEP 14 $\mu\text{g/g}$ vztaženo oproti kreatininu GM 53 $\mu\text{g/g}$
MnBP 59 $\mu\text{g/g}$ GM 57 $\mu\text{g/g}$
- Pomáhá si uvědomit zdroje expozice, vzhledem k podrobnému dotazníku, lze využít k okamžité změně životosprávy
- Dále lze vyšetřit těžké kovy z vlasů

Ad B co s tím?

- Potřebujeme výzkum, biomonitoring a akci – přísnější regulaci
- Dále potřebujeme edukaci:
- Edukace nejpozději v rámci prekoncepční přípravy
- Edukace:
 1. individuální (např. kurzy: www.repro365.cz)
 2. celospolečenská (sdělovací prostředky)
 3. skupinová (lékaři)
- Intervence do životosprávy u poučených a připravených jedinců



Přijďte zažít jedinečnou kombinaci teorie, praktických ukázek a ochutnávek.

VÍCE NA WWW.REPRO365.CZ

podpořili nás:



Děkuji spolupracovníkům a děkuji za pozornost

Gennet s r.o.

Ústav pro péči o matku a dítě
Praha Podolí

Infinity Clinic

Státní zdravotní ústav

Team kurzů www.repro365.cz

