

Grethe Elisabeth GjØra

Kadmiums påvirkning på menneskers reproduktive helse

Bacheloroppgave i MLREAL

Veileder: Trond Peder Flaten

April 2024

Grethe Elisabeth GjØra

Kadmiums p avirkning på menneskers reproduktive helse

Bacheloroppgave i MLREAL
Veileder: Trond Peder Flaten
April 2024

Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet
Fakultet for naturvitenskap
Institutt for kjemi

Sammendrag

Denne artikkelen er en litteraturstudie om hvordan tungmetallet kadmium (Cd) kan påvirke menneskers reproduktive helse. Den største kilden til menneskers Cd-inntak er gjennom mat som er produsert med Cd-forurensset fosfatgjødsel. Ifølge litteraturen kan store inntak av Cd føre til redusert spermatogenese og testosteronproduksjon hos hannkjønn, og redusert hormonproduksjon og framskyndt aldring av eggstokkene hos hunnkjønn. Studiene som har blitt brukt i denne artikkelen er i stor grad dyrestudier, hvor dosen av Cd er mye større enn det normale inntaket for et menneske. Studiene som er gjort på mennesker er gjort på grupper som ikke kan representere den generelle befolkningen, siden casene er hentet fra fertilitetsklinikker og områder med høy forurensning av Cd. Likevel er det indikasjoner i litteraturen på at Cd reduserer fertiliteten både hos kvinner og menn, men det trengs ytterligere studier for å etablere denne sammenhengen.

Preface

Denne bacheloroppgaven er en del av mastergraden lektorutdanningen i realfag ved Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet (NTNU), utført ved institutt for kjemi våren 2024. Oppgaven er et resultat av mange timers søking og lesing, for å finne relevante svar i mitt spørsmål om tungmetallet kadmium og reproduktiv helse. Det har vært et interessant tema å sette seg inn i, og nysgjerrigheten for miljøkjemi og konsekvenser for human helse har også vokst i løpet av tiden. Det har vært lærerikt å lese forskjellige forskningsartikler, og ønske om å selv gjennomføre forskning i skjæringspunktet mellom miljøkjemi og mennesker har begynt å spire frem.

Til slutt vil jeg rette en takk til professor Trond Peder Flaten for god veiledning gjennom prosessen!

Innholdsfortegnelse

Sammendrag	I
Preface	II
Forkortelser	IV
Introduksjon	1
Teori	2
<i>Egenskaper til kadmium</i>	2
<i>Kilder til kadmium</i>	2
<i>Mannens forplantningsorganer</i>	3
<i>Mannens kjønns hormoner</i>	3
<i>Kvinnens forplantningsorganer</i>	4
<i>Kvinnens kjønns hormoner</i>	5
<i>Viktige prosesser og enzymer</i>	5
Diskusjon	7
<i>Kadmiums påvirkning på mannens reproduktive helse</i>	7
<i>Kadmiums påvirkning på kvinnens reproduktive helse</i>	9
<i>Svakheter ved animale studier</i>	10
<i>Svakheter ved humane studier</i>	11
Konklusjon	12
Referanser	13

Forkortelser

AMH	Anti-Müllerian hormon
ART	Assistert reprodktiv teknologi
ASK1	Apoptose signalregulerende kinase 1
Ca	Kalsium
cAMP	Syklisk adenosinmonofosfat
Cd	Kadmium
ER-α	Østrogenreseptor- α
FSH	Follikelstimulerende hormon
FV	Follikulærvæske
Gn-RH	Gonadotropinfrigjørende hormon
GSH	Glutation, glytanyl-cysteinyl-glycin
HO-1	Hem oksygenase-1-induktor
HSD	Hydroksysteroiddehydrogenase
IL-1β	Interleukin-1 beta
iNOS	Induserbar nitrogenoksid syntase
IVF	In vitro fertilisering
KGN	En human granulosa-lignende tumorcellelinje
LH	Luteiniserende hormon
NF-κB	Nukleær faktor-kappa B
NO	Nitrogenoksid
PgR	Progesteronreseptor
P38MAPK	P38 mitogen-aktivert protein kinaser
ROS	Reaktive oksygen species
SFT	Samlet fruktbarhetstall
SH	Sulfhydrulgrupper
Sn	Selen
SOD	Superoksiddismutase
TBARS	Tiobarbitursyrereaktive stoffer
TMI	Tolerabel månedlig inntak
TNF-α	Tumor nekrosefaktor-alfa
WHO	Verdens helseorganisasjon
Zn	Sink

Introduksjon

Menneskehetens liv her på jorda er avhengig av at vi klarer å formere oss og bære fram levedyktig avkom som i sin tid kan reproducere seg. Både på global og nasjonal basis går samlet fruktbarhetstall (SFT) ned, hvor det i 2021 lå på 2,3 barn per kvinne globalt, og i 2022 var det rekordlavt med 1,41 barn per kvinne i Norge (1,2). Nedgangen i fruktbarhetstall kan skyldes flere faktorer, blant annet økonomi, opplysningsvirksomhet og tilgang til prevensjon, men det er også flere par som er ufrivillig barnløse. Selv om det er vanskelig å definere infertilitet estimerte Verdens helseorganisasjon (WHO) i 2021 at 10% av kvinner i reproducerbar alder slet med infertilitet (3). Det er flere årsaker som kan ligge bak utfordringen med å bli gravid, blant annet fysiologiske, medisinske og livsstilsfaktorer. Men det jeg ønsker å se på i denne oppgaven er en miljømessig faktor, nærmere bestemt tungmetallet kadmium.

Kadmium (Cd) er et tungmetall som finnes naturlig i jordskorpen og som tilføres landjord gjennom forurenset fosforgjødsel (4). Fra jorda kan Cd tas opp av avlinger og beitedyr og gå inn i næringskjeden til mennesker (5). I tillegg er det et biprodukt fra fremstilling av sink. Man kan også finne kadmium i nikkelladmbatterier og i kunstmaling, glass og keramikk (4). Men siden man ønsker å redusere forurensing av kadmium har det i stor grad kommet Cd-frie alternativer. Kadmium kan akkumulere i forskjellige typer vev, og det er kjent at kadmium kan føre til nyreskader, påvirke skjelettet og gi lungeskader (6). Mat er den største kilden til vårt inntak, men det finnes også grupper som er utsatt for Cd på arbeidsplassen, og ikke minst røykere kan overskride anbefalt inntak. Inntak av kadmium varierer også med geografi. Japan ble kjent for sitt høye inntak av Cd og sykdommen Itai-Itai, hvor Cd-forgiftning førte til nyreskade og osteomalasi (7). Globalt sett er det gjennomsnittlige daglige inntaket av Cd i ikke forurenset områder 0,14-0,86 µg/kg kroppsvekt. Lavt inntak av kalsium, sink eller jern kan også føre til økt grad av Cd-absorpsjon (6).

I tillegg til å påvirke skjelett, nyrer og lunger, har det også blitt forsket på hvordan Cd kan påvirke reproduktiv helse. Reproduktiv helse omfatter både tilstander og sykdommer i reproduksjonsorganene til menn og kvinner, samt sykdommer i svangerskap, utviklingsforstyrrelser hos foster, for tidlig fødsel og lav fødselsvekt (8). I denne oppgaven skal jeg derfor prøve å svare på hvordan kadmium påvirker menneskets reproduktive helse, og om det kan føre til infertilitet.

Teori

Egenskaper til kadmium

Kadmium er et grunnstoff med atomnummer 48 og Cd som atomsymbol (9). Det har et sølvfarget utseende, er uten lukt og uløselig i vann (10). Kadmium brukes som rustbeskyttende belegg på stål og jern, i forskjellige legeringer, og i nikkel-kadmiumbatterier (4). Til tross for flere nyttige bruksområder trengs det bare et rask blick på sikkerhetsdatabladet til kadmium før man forstår at eksponering av kadmium kan gi uheldige følger. Konsekvensene kan være irritasjon i luftveiene og kreft, i tillegg til at kadmium er mistenkt for å forårsake genetiske defekter, og skade fruktbarheten og det ufødte barn (10). Langvarig eller gjentatt eksponering kan resultere i organskader, og kadmium er farlig ved hudkontakt og svelging, samt meget giftig for livet i vann. I 2010 ble det tolerable månedlige inntaket (TMI) av kadmium satt til å være 25 µg/kg kroppsvekt per måned, som tilsvarer 0,8 µg/kg kroppsvekt per dag (11). Per definisjon er tolerabelt inntak for et kjemikalie uten kjent biologisk funksjon et estimat på mengden som kan inntas månedlig i løpet av livet uten nevneverdig helserisiko (12).

Kilder til kadmium

Den største kilden til kadmium for mennesker som ikke røyker eller eksponeres på arbeidsplassen, er vann og mat (13). Ved å spise ris, poteter, hvete og bladgrønnsaker risikerer man å innta kadmium, dersom grønnsakene har blitt behandlet med kadmiumforurenset fosfatgjødsel (12). I USA har det gjennomsnittlige Cd-inntaket for den generelle befolkningen blitt estimert til 4,6 µg per dag (14). Se tabell 1 for en oversikt over hvilke matvarer som sto for det meste av inntaket. De resterende 22% var fordelt på frukt, andre typer grønnsaker, drikkevarer, krydder, melkeprodukter, fisk og skalldyr, drikkevann, søtsaker og ikke-kategorisert mat (14).

Tabell 1: Ulike matvarers bidrag til inntak av kadmium for den generelle befolkningen i USA(14).

Matprodukt	Prosent av totalt inntak [%]
Korn og brød	34
Bladgrønnsaker	20
Poteter	11
Belgfrukter og nøtter	7
Stilk-/rotgrønnsaker og frukt	6

Mannens forplantningsorganer

Mannens ytre kjønnsorganer består av pungen (scrotum) og penis. De indre kjønnsorganene ligger i scrotum og består av testiklene, bitestiklene (epididymis) og den første delen av sædlederne (15). En testikkel består av ca. 800 tynne sædkanaler, og mellom sædkanalene finnes det blodårer og Leydig-celler. Det er disse cellene som produserer de mannlige kjønns hormonene (16). Spermieproduksjonen (spermatogenesis) foregår i sædkanalene, hvor veggene består av store støtceller (Sertoli-celler) som er festet til basallamina (15). Det er Sertoli-cellene som utgjør blod-testisbarrieren, ved at de er knyttet sammen ved tette celleforbindelser. Denne barrieren atskiller vevsvæsken fra cellene og kanalvæsken inne i sædkanalene. Spermierne dannes fra uendifferensierte stamceller, og det er Sertoli-cellene som regulerer denne produksjonen. Spermatozyttene og spermatisidene er helt omgitt av Sertoli-cellene, som forsyner dem med næringsstoffer og produserer vekstfaktorer med virkning på modningsprosessen. Sertoli-cellene er også hormonproduserende, og produserer hormonet AMH (Anti-Müllerian hormon) (17).

En spermie deles i tre deler: hodet, midtstykket og halen. Hodet inneholder kromosomene og de nødvendige enzymene for sammensmeltingen med eggcellen (15). Midtstykket inneholder rikelig med mitokondrier, og her produseres det ATP, som gjør at spermien kan bevege seg. Halen er et cilium, og gjør det mulig for spermien å svømme, ved at halen lager bølgebevegelser. Når spermien modnes løsner de fra støtcellene og blir liggende i kanalvæsken, som frakter de til bitestiklene, hvor spermienes modning fullføres.

De aksessoriske kjønnskjertlene er en fellesbetegnelse for prostata, de to sædblærene (vesiculae seminales) og de to glandulae bulbourethrales (15). Ved ejakulasjonen blandes spermierne med sekret fra kjønnskjertlene, som inneholder modningsfaktorer og næringsstoffer som gjør at spermierne blir befruktningsdyktige og i stand til å bevege seg.

Mannens kjønns hormoner

De mannlige kjønns hormonene, androgenene, produseres av Leydig-cellene i testiklene (16). Testosteron er det viktigste hormonet og har flere oppgaver, deriblant å stimulere spermieproduksjonen (18). Testosteron diffunderer fra Leydig-cellene gjennom vevsvæsken og inn i sædkanalene, hvor de virker på støtcellene og stimulerer utviklingen av stamceller til modne spermier. Testosteronmangel vil derfor føre til sterilitet (15). I tillegg til testosteron er også follikkelstimulerende hormon (FSH) fra hypofysen nødvendig for å opprettholde en normal spermieproduksjon (19). Det er FSH og luteiniserende hormon (LH) fra hypofyseforlappen som regulerer spermie- og hormonproduksjonen. LH er viktig for normal spermieutvikling, siden LH stimulerer testosteronproduksjonen ved å virke direkte på Leydig-cellene (20). Det er Sertoli-

cellen som forsyner spermieforstadiene med næringsstoffer og som kontrollerer deres modning. Siden FSH virker på Sertoli-cellene er også dette hormonet viktig for spermieproduksjonen (15).

I hypotalamus produserer neuroendokrine celler et gonadotropinfrigjørende hormon (Gn-RH) som stimulerer produksjonen av LH og FSH (gonadotropinene) (15). Hypotalamus kan variere sekresjonen av Gn-RH og dermed regulere produksjonen av LH og FSH i hypofysen. Alt i alt er testikkelfunksjonen avhengig av samspillet mellom hypotalamus, hypofysen og testiklene, slik at hormon- og spermieproduksjonen er stabil gjennom den voksne livsperioden.

Kvinnens forplantningsorganer

Kvinnens indre kjønnsorganer består av vagina, livmor, eggledere og eggstokkene (15). Vagina er et muskelrør som går fra de ytre kjønnsorganene til livmorhalsen, og innsiden er dekket av slimhud med et tykt lag av flerlaget plateepitel. Kjertlene i livmorhalsen produserer et sekret som inneholder rikelig med glykogen, og dets oppgave er å holde overflaten fuktig og beskytte slimhuden mot mekanisk påkjenning. Livmorhalsen går opp til livmorhulen, som går videre til egglederne. Livmorveggen består av tre lag, hvor endometrium (slimhinnen) er innerst. Her er det rikelig med kjertler, og deres sekresjon reguleres av eggstokkenes hormoner. Myometriet ligger i midten og perimetriet (en del av bukhinnen) er ytterst. Egglederne går fra hver av eggstokkene til livmoren (21). Egglederne er kledd av epitelceller med flimmerhår på innsiden, som bidrar til en jevn væskestrøm gjennom egglederne, og sikrer at egget transporteres riktig vei. Det er i egglederne at befruktningen skjer (15). Eggstokkene er todelte og består av marg og bark. Folliklene som inneholder eggcellene og de cellene som produserer de kvinnelige kjønnshormonene, ligger i barken. Egglederne transporterer oocytterne fra eggstokkene til livmorhulen.

Av ca. 1 mill. umodne eggceller som eggstokkene inneholder ved fødselen er det bare 400-500 av de som gjennomgår en modningsprosess, oogenese, som omdanner dem til befruktningsdyktige oocytter (15). En primærfollikkel består av en oocytte omgitt av et enkelt lag med epitelceller. Ovariesyklusen deles inn i to faser; follikelfasen og lutealfasen. I follikelfasen begynner 5-10 primærfollikler å vokse, hvorav bare den dominante follikkelen fullfører modningen. I løpet av modningen har epitelcellene delt seg og dannet et flercellet lag rundt oocytten. Dette kalles nå granulosaceller, og mellom det innerste laget av granulosaceller og oocytten dannes det en slimfylt spalte (zona pellucida). Utenfor granulosacellene dannes det et lag av tekaceller, som blir holdt adskilt fra granulosacellene av en basallamina. Follikkelen er moden når granulosacellene har produsert væske, og det har blitt et væskefylt hulrom i follikkelens indre som omgir oocytten. Ved et samspill mellom granulosacellene og tekacellene produserer follikkelen østradiol, progesteron og små mengder med androgener. Eggløsning skjer når follikkelen er moden og follikkelveggen

brister (22). Pga. eggcellens klebrige overflate, kan eggcellen feste seg på eggstokkens overflate (15). Deretter har eggcellen kommet til lutealfasen, hvor cellene i follikkelveggen deler seg, både granulocellene og tekacellene, og det blir dannet en hormonproduserende kjertel som kalles det gule legemet (corpus luteum). Cellene i corpus luteum inneholder kolesterol, som benyttes til å produsere østradiol og progesteron. Dersom eggcellen ikke blir befruktet, vil corpus luteum brytes ned etter 10-12 dager, og hormonproduksjonen opphører (15).

Kvinnens kjønns hormoner

De kvinnelige kjønns hormonene østrogen, progesteron og AMH blir produsert i eggstokkene (15). Østrogen er et fellesnavn på kjønns hormonene østradiol, østron og østriol, hvorav østradiol er det viktigste av østrogenene. Det produseres i hovedsak av follikkelens granuloceller i siste del av follikkelfasen og av corpus luteum. Produksjonen av progesteron skjer først og fremst i corpus luteum (23). AMH er et glykoprotein som produseres i granulocellene i folliklene, og som hemmer rekruttering av follikler som ligger i dvalemodus (24). Det sørger for at det er et begrenset antall follikler til modning. Måling av AMH gir et kvantitativt mål på eggstokkreservene. Inhibin, som hemmer hypofyseforlappens FSH-sekresjon, produseres i eggstokkene (25). Inhibinproduksjonen blir redusert når antallet follikler i eggstokkene reduseres. Det fører til at hypofysen øker FSH-sekresjonen og resultatet blir kraftigere stimulering av de gjenværende folliklene (15). Menstruasjonszyklusen kan deles i to, hvor østradiol stimulerer endometriets vekst i proliferasjonsfasen, og progesteron stimulerer sekresjon fra kjertlene i endometriet i sekresjonsfasen. Eggstokkens funksjoner reguleres av LH og FSH fra hypofyseforlappen. Det hormonelle samspillet ønsker å frambringe befruktningsdyktige oocytter og sørge for eggstokkens sykliske produksjon av østrogen og progesteron (15). Det er avgjørende at de sykliske variasjonene i eggstokkenes aktivitet alltid samstemmer med variasjonene i aktiviteten til uterus, siden det er uterus som skal bære og ernære fosteret.

Viktige prosesser og enzymer

Apoptose er en celleprosess som fører til at cellen selv dør (26). Det kan settes i gang av ulike giftstoffer, virus, steroider og stråling, i tillegg til fysiologiske forhold. Apoptose er viktig i normal celleomsetning, riktig utvikling og funksjon av immunsystemet, hormonavhengig atrofi, embryonal utvikling og kjemisk induert celledød (27). Men i noen tilfeller er apoptoseprosessen ugunstig, og resulterer i sykdommer, for eksempel iskemisk skade, autoimmune lidelser og mange typer kreft. Apoptose skyldes enzymgruppen kaspaser, hvor aktiveringen av kaspaser (f.eks. caspase-3) fører til kløyving av en rekke proteiner, som til slutt fører til tilintetgjøring av cellen (27). P38 mitogen-aktiverte protein kinaser (p38MAPK) reagerer på stresstimuli, som cytokiner, UV-stråling, varmesjokk og osmotisk sjokk, og er involvert i apoptose (28). Bax-genet (Bcl-2

assosiert X-protein) er et medlem av Bcl-2-genfamilien, som er proteiner som regulerer celledød, enten ved å hemme eller indusere apoptose (29).

Fosforylering er betegnelsen for den kjemiske reaksjonen hvor en fosfatgruppe (PO_3^{2-}) overføres til en organisk forbindelse (30). Reaksjonen blir katalysert av kinaser, og deltar i mange ulike prosesser i alt levende vev, for eksempel opptak av glukose, regulering av enzymaktivitet og oppbygging av proteiner i cellene.

Syklisk adenosinmonofosfat (cAMP) er et lite hydrofilt molekyl, som har som oppgave å være et intracellulært sekundært budbringermolekyl regulert i mange fysiologiske prosesser (31). Eksempel på noen av de biologiske prosessene som bruker cAMP er metabolisme, genregulering, regulering av neurotransmittersyntese, vekstfaktorer og immunfunksjon. Superoksiddismutase (SOD) er et enzym som bryter ned potensielle farlige oksygenmolekyler i celler (32). Tiobarbitursyrereaktive stoffer (TBARS) er en indikator på lipidperoksidasjon (33). Glutation er en antioksidant, som bidrar til å nøytralisere frie radikaler og peroksider (34).

Makrofager er en type hvite blodceller (leukocytter) som kan ta opp og fordøye bakterier, rester av døde eller ødelagte celler og andre partikler (35). Makrofager deltar i immunsystemet, og kan ødelegge virusinfiserte celler, kroppsfremmede celler og i noen tilfeller kreftceller. Cytokiner produseres av blant annet hvite blodceller, og de fungerer som signalmolekyler som er viktige i betennelsesreaksjoner (36). Noen cytokiner øker graden av betennelse, mens andre senker den. De hvite blodcellene bruker cytokiner for å sørge for at immunresponsen ikke blir for sterk, og heller ikke for svak. Et eksempel på et cytokin som produseres av kroppens immunceller i forbindelse med betennelsesreaksjoner er $\text{TNF-}\alpha$ (37). Et av de viktigste proinflammatoriske cytokinene er $\text{IL-1}\beta$ (38).

Induserbar nitrogenoksidsyntase (iNOS) spiller en viktig rolle i en rekke fysiologiske og patofysiologiske (f.eks betennelse og infeksjon) tilstander, og er ett av tre nøkkelenzym som genererer nitrogenoksid (NO) fra aminosyren L-arginin (39). iNOS er den syntase-isoformen som oftest assosieres med ondartet sykdom. Transkripsjonsfaktoren nukleær faktor-kappa B ($\text{NF-}\kappa\text{B}$) spiller en viktig rolle i kroniske inflammatoriske sykdommer (40). Det er en heterodimer, tilstede i cytoplasmaet i en inaktiv form kompleksbundet til et hemmende protein, I κ B. I κ B hemmer $\text{NF-}\kappa\text{B}$ ved å beholde den i cytoplasmaet (41). Mange ekstracellulære stimuli, for eksempel oksidanter og inflammatoriske cytokiner, aktiverer $\text{NF-}\kappa\text{B}$. Når den er aktivert binder den seg til proinflammatoriske cytokiner, kjemokiner, inflammatoriske enzymer og adhesjonsmolekyler (40).

Diskusjon

I diskusjonsdelen vil det bli sett på hvordan Cd påvirker mannens og kvinnens reproduktive helse. Referansene er i stor grad studier som har forsket på dyr, noe som også blir diskutert i et eget avsnitt. Hos menn eller dyr av hankjønn har det blitt sett på hvordan Cd kan påvirke spermatogenesisen, være hormonforstyrrende, føre til reduksjon i testosteronproduksjon, og produksjon av ROS og NO som kan føre til inflammatorisk respons i testiklene. I den andre delen diskuteres det hvordan Cd kan påvirke hypofysefunksjon og ha østrogenlignende effekter hos kvinner eller dyr av hunnkjønn, og teratogene effekter hos deres avkom. Til slutt blir det trukket frem noen svakheter ved de animale og humane studiene som har vært relevante for denne oppgaven.

Kadmiums påvirkning på mannens reproduktive helse

Flere rapporter gir uttrykk for at kadmium kan påvirke spermatogenesisen, selve produksjonen av sædceller, som resulterer i tap av sædceller (42–44). Cd kan hemme kontakten mellom nydannede Sertoli-celler og kjønnsceller via p38MAPK-signalisering, noe som fører til økt kjønnscelleapoptose (44). Hos rotter som ble gitt én Cd-dose på 2 mg/kg kroppsvekt ble det observert Cd-indusert kimcelledød i tilknytning til apoptose i Sertoli-cellene (12). Årsaken er at Cd øker apoptose-relaterte proteiner i testikkelvevet, som er vist i forskning på rotter. Dette skjer ved at caspase-3 og Bax-nivåene øker, og Bcl-2 nivået blir redusert (45). Leydig-cellenes funksjon og utvikling er også tilbøyelige for påvirkning av Cd, ved å indusere Leydig-cellesvulster (44). I en *in vitro*-studie forårsaket Cd en reduksjon i mitokondriell membranpotensial, reduserte cAMP-produksjon og reduserte progesteronsekresjonen hos en rotte med Leydig-tumor (12). Et annet eksperimentelt studie på dyr antyder at kadmium kan påvirke vaskulært endothelium og blodtestisbarrieren i testiklene negativt, som resulterer i strukturell og funksjonell testisskade (46). Cd kan skade den spermatiske arterien, og øke blodkarpermabiliteten, som kan føre til ødem, betennelse, hypoksi og følgelig nekrose av testiklene. Endotelcellene blir påvirket ved at Cd induserer en strukturell endring i adhesens-celleforbindelsene mellom endotelcellene i blodkarene i testiklene (46). Til slutt vil disse skadene føre til nedsatt spermatogenese og påvirke testiklenes endokrine funksjon.

Noen forskningsartikler gir uttrykk for at kadmium kan virke hormonforstyrrende. Det har blitt observert at Cd-nivåene i blod kan påvirke det totale testosteronnivået og kjønnshormonbindende globulin negativt (44). I en studie ble det observert en markant reduksjon i serumtestosteron til mus etter at de hadde blitt behandlet med Cd på 1,0 mg/kg kroppsvekt i én uke (12). Årsaken ble tilskrevet Cd sin effekt som en potent hemoksygenase-1-induktor (HO-1). Dette fører til at jern blir frigjort fra hem, som utløser ROS-dannelser (reaktive oksygen species), lipidperoksidasjon og

tap av Leydig-celler. Det har også blitt funnet at Cd reduserer uttrykket av 3β -hydroksysteroiddehydrogenase (3β -HSD) og 17β -HSD, som er de hastighetsbegrensende enzymene for konvertering av kolesterol til steroidhormoner. Dette resulterer i reduksjon i testosteronproduksjonen (13).

Det er flere faktorer som tyder på at eksponering av Cd kan føre til overproduksjon av reaktive oksygenspecies (ROS) (13). Cd kan binde seg til molekyler som inneholder sulfhydrylgrupper (SH), f.eks. GSH og SOD, som forårsaker oksidativt stress ved å fremme dannelsen av lipidperoksid (47). Det har blitt rapportert forhøyede nivåer av TBARS, som er en indikator på lipidperoksidasjon, hos hannrotter som har blitt eksponert for $CdCl_2$ (33). Dette kan gi skader på cellemembraner, ved at dobbeltbindingene i fettsyrene blir angrepet, som videre reduserer den aksonale proteinfosoryleringen. ROS kan også skade makromolekylene, som er nødvendige for antioksidantproduksjon (43).

Det har også blitt observert at kadmium kan føre til overproduksjon av NO, som igjen fører til inflammatorisk respons i testiklene (13). I en studie om kadmiumtoksisitet hos rotter ble det observert en signifikant økning i proinflammatoriske cytokiner ($TNF-\alpha$ og $IL-1\beta$) i testikkelvev, i tillegg til iNOS, som assosieres med ondartet sykdom (45). Dersom Cd bidrar til oksidativt stress og overproduksjon av ROS i testiklene, vil NF- κ B dissosiere fra sin hemmende $I\kappa B\alpha$, som fører til økt produksjon av pro-inflammatoriske cytokiner. Overproduksjon av NO understreker inflammatorisk reaksjon ved å aktivere og stimulere mobiliseringen av makrofager og andre leukocytter, som dermed bidrar til testikkelpatologi (45). Betennelse i testiklene, induisert av Cd, kan føre til utbredt nekrose og vakuolisering av seminiferøse epitelceller, i tillegg til interstitielt vevsødem og blødning (46).

Cd-ioner kan også etterligne essensielle ioner, som for eksempel sink (Zn) og selen (Se) (46). Dette fenomenet kalles mimikk, og går ut på at Cd kan etterligne virkningen av ioner som har en lignende kjemisk struktur. Et resultat av denne mekanismen er at Cd kan påvirke ionekonsentrasjonen i celler og endre strukturen til molekyl. Dette kan hemme ulike biologiske prosesser, fordi cellene og molekylene ikke inneholder det ionet som trengs for at reaksjonen skal skje. Zn er et essensielt element som påvirker spermatogenese og sædkvalitet. Tilstrekkelig Zn-konsentrasjon er nødvendig for riktig spermatogenese, i tillegg til at Zn kan ha rollen som kofaktor på de aktive setene til metabolske enzymer, som hydrolaser, lyaser, dehydrogenaser og antioksidantzymer (46). Cd og Zn deler lignende kjemiske egenskaper, og selv om Cd-ionet er større enn Zn-ionet, har Cd en høyere affinitet for SH-holdige proteiner og nukleinsyrer, og erstatter derfor Zn gjennom molekylær etterligning. Eksperimentelle studier på dyr støtter at opptak av Cd i celler kan skje,

siden Cd kan oppta bindingssetet til flere transportører, inkludert Zn-transportører. Og selv ved lave nivåer av Cd, ble det vist at Cd hemmer intestinal absorpsjon av Zn (46).

Det er flere studier, på både dyr og mennesker, som viser en sammenheng mellom nedsatt sædmotilitet og Cd-konsentrasjonen i sæd eller sædvæske (42–44). Forurensingen påvirker spermens motilitet ved å forstyrre funksjonen til proteiner som sørger for spermens bevegelse. Mitokondriefunksjonen i spermens midtparti blir forringet, som reduserer spermens bevegelsesenergi (43). Under epididymal modning kan det skje en negativ endring i den ytre overflateladningen til spermien som følge av Cd-eksponering. Økningen i negativ ladning skyldes variasjoner i sukkergrupper, spesielt inkorporering av negativt ladet sialinsyre. Denne funksjonsendringen reduserer spermens foroverbevegelse (44).

Kadmiums påvirkning på kvinnens reproduktive helse

Hos kvinner som har rapportert infertilitet har det blitt observert at kadmium kan påvirke hypofysefunksjonen (48). Akkumulering av metaller i hypofysemembranen reduserer membranfluiditeten, som potensielt kan resultere i endringer i reseptorbinding og hypofysehormonsekresjon. I en studie hvor hunnrotter og -mus ble eksponert for kadmium ble det registrert svikt i follikulær utvikling, follikulær atresi og en forlenget brunstsyklus (12). Effekten skyldes mest sannsynlig reduksjon i produksjon av FSH og LH fra hypofysen, redusert follikulær syntese og redusert frigjøring av progesteron, østrogen og AMH. Lavt AMH-nivå indikerer økt aldring i eggstokkene, som fører til få primære follikler. Cd kan altså være grunnen til akselerert aldring i eggstokkene (12). I tillegg vil redusert progesteronsekresjon reduserer sjansene for at egget fester seg til slimhinnen på livmorveggen, siden denne sekresjonen er helt avgjørende for embryoimplantasjon (48).

ROS er også en trussel for kvinners reproduktive helse, og kan påvirke oocytene negativt ved oksidativt stress (13). Overdreven ROS-produksjon og intracellulær Ca^{2+} -overbelastning spiller en viktig rolle i Cd-utløst apoptose av KGN-celler (49). Apoptose av KGN-cellene, som opprettholder de fysiologiske egenskapene til ovariegranulosacellene, er et resultat av stressavhengig aktivisering av ASK1-p38 signalkaskade utløst av Cd-eksponering. Slike mitokondrielle dysfunksjoner kan fremskynde aldring av eggstokkene, noe som fører til tidlig uttømming av eggstokkreservene (12).

Kadmium kan også ha en potent østrogenlignende aktivitet i levende organismer (13). Evnen til å binde seg til og aktivere steroidreseptorer er mest sannsynlig årsaken til metallens hormonlignende effekt (50). I likhet med østradiol induserer Cd proliferasjon, øker transkripsjonen og uttrykket av østrogenregulerte gener som progesteronreseptoren, og aktiverer østrogenreseptor- α (ER- α) (50). Aktivisering av ER- α kan øke risikoen for brystkreft. Metaller kan delta i katalytiske reaksjoner i proteiner og stabilisering av proteinstruktur, og gjennom interaksjoner med

forskjellige aminosyrer kan metaller fremme lokal folding. Det er ukjent ved hvilken mekanisme Cd aktiverer ER- α , men en mulighet er at interaksjoner mellom metallet og aminosyrene induserer strukturelle endringer som etterligner de strukturelle endringene induisert av østradiol (50). I brystkjertelen kan Cd fremkalle østrogenmålgener og fremme vekst og forandring. Cd kan også føre til skade på fosteret, ved at det har samme effekt som østradiol (50). Det viser seg at kvinnelig avkom som har blitt utsatt for metallet i fosterstadiet kan ha en framskyndet pubertet og endret utvikling av brystkjertelen. I en studie på infertile kvinner gjort av Johnson et al. ble det vist at eksponering for Cd førte til økt vekt i livmoren og fremmet vekst og utvikling av brystkjertlene (51). Årsaken til økt vekt i livmoren var proliferasjon av slimhinnen og aktivering av progesteronreseptor (PgR) og komplementkomponent C3. I brystkjertlene førte kadmium til økt forgreining og utvikling av melkekjertler.

Hos drektige rotter, mus og hamster har det blitt observert teratogene effekter på avkom, etter at de fikk injisert milligramdoser av Cd (6). Det har også blitt bemerket utviklingsskader på hjernen og endring i hjerneenzym hos avkom av ammende rotter som har fått lave doser Cd. Et tredje funn er at økt konsentrasjon av Cd i håret på nyfødte og i både mors blod og blod fra navlestreng assosieres med redusert fødselsvekt. I Japan har det blitt forsket på effekter av mors eksponering for kadmium på graviditetsutfall og morsmelk, og resultatet tydet på at eksponering av Cd øker risikoen for tidlig fødsel, som resulterer i lavere fødselsvekt (52).

Svakheter ved animale studier

I relevante studier om Cd og fertilitet er det et klart flertall av dyrestudier. Da blir det aktuelt å se på eksponeringslengden og dosen som dyrene blir utsatt for, i forhold til det mennesker eksponeres for. Sammenlignet med TMI av Cd på 25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ kroppsvekt per måned, er det store Cd-dosene som blir brukt på dyr i laboratoriet. Som tidligere nevnt har det blitt brukt Cd-doser på 2 mg/kg kroppsvekt på rotter (én enkelt dose) og 1 mg/kg kroppsvekt på mus (ila. én uke). Dette er en mye større dose enn det mennesker blir eksponert for både i forurensede områder og områder som ikke er spesielt forurensede av Cd. Til sammenligning er det gjennomsnittlige månedlige inntaket i Norge 3,9 $\mu\text{g}/\text{kg}$ kroppsvekt (6). Med tanke på ressurser og dyrevelferd er det kostbart å ha forsøksdyrene over lang tid, noe som resulterer i dyreforsøk med høye doser og kort eksponeringstid. Studiene som har blitt trukket frem i denne oppgaven har i stor grad bestått av dyrestudier av typen akutt forgiftning, som viser symptomer etter eksponering for én enkelt dose eller i et begrenset tidsrom (53). Kronisk forgiftning er i større grad tilfellet blant mennesker, siden eksponeringen av Cd er noe man kan utsettes for gjennom hele livet.

Svakheter ved humane studier

Det er et begrenset antall studier som er gjort på mennesker. I de humane studiene er det som regel mennesker som har blitt utsatt for høyere eksponering av Cd enn vanlig eller har fertilitetsproblematikk fra før. Derfor er det ikke alltid at resultatet er beskrivende for den generelle befolkningen. I 2023 ble det publisert en systematisk oversiktsartikkel hvor Cofone et al. har sett på 21 forskjellige studier om sammenhengen mellom eksponering for miljøgifter og endring av sædkvalitet ved bruk av human biomonitorering (54). Bare tre av disse artiklene omhandler menn som har blitt eksponert for Cd, og ingen er representativ for den generelle befolkning. Studien til Mendiola et al. gjorde undersøkelser av blod og sæd hos menn ved en infertilitetsklinikk som viste en assosiasjon mellom Cd-konsentrasjon i sædplasma og økt andel av immotile spermier (42). Denne case-kontroll studien var av liten skala og undersøkte 61 menn, hvor 30 av disse var caser. I en annen studie utført av Li et al. ble nivåene av metaller i blodet hos 154 mannlige deltakere fra et reproduktivt medisinsk senter målt, for å avklare sammenhengen mellom tungmetaller og sædkvalitet (55). Selv om Cd er nevnt i studien, er hovedfokus på Pb, og Li et al. henviser til en annen studie på Cd, som ble gjort på 221 menn i Singapore i 1993 (56). Her ble det observert en signifikant omvendt korrelasjon mellom Cd i blod og spermtetthet hos oligozoospermiske menn (spermtetthet under 20 millioner/mL), men ikke hos normospermiske menn. Cd i sædplasma var også assosiert med lavt sædvolum. I den siste studien nevnt av Cofone et al. ble sporelementer i sæd og blod til 110 friske menn undersøkt. Disse mennene bor i ulike områder av Campania i Italia, med enten høy eller lav miljøpåvirkning fra deponering av giftig avfall (57). Her ble det funnet en nedgang i spermmotilitet og økt sperm-DNA-skade hos mennene med høye konsentrasjoner av tungmetaller, med opphold i et høyt forurensset miljø. Men heller ikke i denne studien har hovedfokuset vært på Cd, selv om det nevnes.

Wu et al. har studert sammenhengen mellom sporelementer og *in vitro* fertilisering (IVF), hvor serum- og follikelvæskeprøver ble samlet inn av 103 kinesiske par som gjennomgikk IVF i 2018-2019 (58). Hos kvinnene ble Cd-nivået i serum og follikulærvæske (FV) relatert til lavere sannsynlighet for vellykket implantasjon. Høyere Cd-konsentrasjoner i FV ble assosiert til lavere sannsynlighet for klinisk graviditet og levendefødte. Tulić et al. har også undersøkt sammenhengen mellom sporelementer og giftige metaller i blod og utfallet av IVF (59). De undersøkte 104 pasienter som gjennomgikk assistert reproduktiv teknologi (ART), og har resultater som samsvarer med Wu et al. sine. De rapporterte en signifikant korrelasjon mellom Cd-konsentrasjon i serum og uønsket utfall av IVF (59). Bloom et al. har sett på 58 kvinner som gjennomgikk IVF i 2007-2008, hvor en økning av Cd-nivå på 1 µg/L i blod ble assosiert med en reduksjon i biokjemiske og kliniske graviditeter på 82% (60). Til tross for tilsynelatende flere studier om relasjonen mellom Cd og graviditet, er også disse studiene lite representative for den generelle befolkning. Det har blitt gjort en innsats for å finne relevante artikler som har forsket på friske kvinner i forbindelse med graviditet og Cd-inntak, men med lite hell.

Konklusjon

For å besvare spørsmålet om Cd kan påvirke menneskers reproduktive helse og føre til infertilitet, har det blitt sett på flere studier, med en hovedvekt på dyrestudier. Det har blitt rapportert at Cd kan påvirke spermatogenesisen, som resulterer i tap av sædceller. En av mekanismene er at Cd erstatter Zn, som er nødvendig for spermatogenesisen. I tillegg kan Cd redusere 3 β -HSD og 17 β -HSD, som reduserer testosteronproduksjonen, og testosteronmangel hos menn kan føre til sterilitet. Cd kan indusere overproduksjon av NO som kan føre til testikkelpatologi, og nedsatt sædmotilitet som kan gi utfordringer for befruktning.

Blant dyr av hunnkjønn har det blitt rapportert at Cd kan påvirke hypofysefunksjonen og dermed redusere produksjonen av hormonene FSH, LH, progesteron, østrogen og AMH, som er helt avgjørende for modningsprosessen av oocytter. Det er også evidens for at Cd fører til produksjon av ROS, som kan fremskynde aldringen av eggstokkene. Dette kan føre til at den fertile alderen reduseres. Et annet risikomoment ved Cd er at metallet kan ha en østrogenlignende effekt som kan føre til proliferasjon i livmor og bryst, som kan øke risikoen for kreft. Cd kan også ha mulig effekt på avkom, som utviklingskader og lavere fødselsvekt på grunn av for tidlig fødsel.

Det har vært begrenset med humane studier på dette tema, og selv om det finnes forskning på dyr er det problematisk å sette likhetstegn mellom dyrestudiene og menneskets reproduktive helse. Det blir brukt mye større doser i dyreforsøkene enn det mennesker blir utsatt for i miljøet. Også blant de humane studiene finnes det svakheter, ved at resultatene ikke er beskrivende for den generelle befolkning. Casene som har blitt studert er mennesker som i utgangspunktet sliter med fertilitet, og som bor eller arbeider i områder med høyere eksponering enn generelt. Det er langt fra bevist at Cd fører til infertilitet hos mennesker, men det er nok indikasjoner på at Cd kan påvirke menneskets reproduktive helse. Det kreves ytterligere populasjons- og laboratoriestudier for å etablere en sammenheng mellom miljøeksponering for kadmium og metallens mekanismer i reproduktive organer.

Referanser

1. Krokedal L. SSB. 2023 [sitert 18. april 2024]. Rekordlav fruktbarhet i 2022. Tilgjengelig på: <https://www.ssb.no/befolkning/fodte-og-dode/statistikk/fodte/artikler/rekordlav-fruktbarhet-i-2022>
2. World Bank Open Data [Internett]. 2024 [sitert 18. april 2024]. World Bank Open Data. Tilgjengelig på: <https://data.worldbank.org>
3. Cavaliere G. Involuntary Childlessness, Suffering, and Equality of Resources: An Argument for Expanding State-funded Fertility Treatment Provision. *J Med Philos.* 6. juni 2023;48(4):335–47.
4. Knutsen HK. Folkehelseinstituttet. 2022 [sitert 17. april 2024]. Kadmium i mat og miljø. Tilgjengelig på: <https://www.fhi.no/kl/miljogifter/fakta/kadmium-i-mat-og-miljo--faktaark/>
5. McDowell RW, Gray CW. Do soil cadmium concentrations decline after phosphate fertiliser application is stopped: A comparison of long-term pasture trials in New Zealand? *Sci Total Environ.* 15. januar 2022;804:150047.
6. Nordberg GF, Nogawa K, Nordberg M. Chapter 32 - Cadmium. I: Nordberg GF, Fowler BA, Nordberg M, redaktører. *Handbook on the Toxicology of Metals (Fourth Edition)* [Internett]. San Diego: Academic Press; 2015 [sitert 17. april 2024]. s. 667–716. Tilgjengelig på: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780444594532000329>
7. Kasuya M. Recent epidemiological studies on itai-itai disease as a chronic cadmium poisoning in Japan. *Water Sci Technol.* 1. oktober 2000;42(7–8):147–54.
8. Reproaktiv helse. I: Store medisinske leksikon [Internett]. 2023 [sitert 17. april 2024]. Tilgjengelig på: https://sml.snl.no/reproduktiv_helse
9. Kofstad PK, Pedersen B. Kadmium. I: Store norske leksikon [Internett]. 2023 [sitert 6. mars 2024]. Tilgjengelig på: <https://snl.no/kadmium>
10. Safety Data Sheet - Cadmium [Internett]. Thermo Fisher Scientific; 2021. Tilgjengelig på: <https://www.fishersci.com/store/msds?partNumber=C3500&productDescription=CADMIUM+METAL+GRAN+PURIF+500G&vendorId=VN00033897&countryCode=US&language=en>
11. World Health Organization, Food and Agriculture Organization of the United Nations, Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. Meeting (73rd : 2010 : Geneva S. Evaluation of certain food additives and contaminants: seventy-third [73rd] report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. 2011 [sitert 22. april 2024]; Tilgjengelig på: <https://iris.who.int/handle/10665/44515>
12. Satarug S, Gobe GC, Vesey DA. Multiple Targets of Toxicity in Environmental

Exposure to Low-Dose Cadmium. *Toxics*. 13. august 2022;10(8):472.

13. Fan Y, Jiang X, Xiao Y, Li H, Chen J, Bai W. Natural antioxidants mitigate heavy metal induced reproductive toxicity: prospective mechanisms and biomarkers. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2023;0(0):1–13.
14. Kim K, Melough MM, Vance TM, Noh H, Koo SI, Chun OK. Dietary Cadmium Intake and Sources in the US. *Nutrients*. 20. desember 2018;11(1):2.
15. Sand O, Sjaastad ØV, Haug E, Bjålie JG, Toverud KC. *Menneskekroppen - fysiologi og anatomi*. 2.utgave. Oslo: Gyldendal Norsk Forlag; 2007.
16. Berg JP. Leydig-celler. I: Store medisinske leksikon [Internett]. 2023 [sitert 15. mars 2024]. Tilgjengelig på: <https://sml.snl.no/Leydig-celler>
17. Fossum S. sertolicelle. I: Store medisinske leksikon [Internett]. 2024 [sitert 15. mars 2024]. Tilgjengelig på: <https://sml.snl.no/sertolicelle>
18. Berg JP. testosteron. I: Store medisinske leksikon [Internett]. 2023 [sitert 15. mars 2024]. Tilgjengelig på: <https://sml.snl.no/testosteron>
19. Halse J. FSH - follikkelstimulerende hormon. I: Store medisinske leksikon [Internett]. 2023 [sitert 15. mars 2024]. Tilgjengelig på: https://sml.snl.no/FSH_-_follikkelstimulerende_hormon
20. Berg JP. LH - luteiniserende hormon. I: Store medisinske leksikon [Internett]. 2023 [sitert 15. mars 2024]. Tilgjengelig på: https://sml.snl.no/LH_-_luteiniserende_hormon
21. Holck P. egglederen. I: Store medisinske leksikon [Internett]. 2024 [sitert 15. mars 2024]. Tilgjengelig på: <https://sml.snl.no/egglederen>
22. Nesheim BI. Graafs follikkel. I: Store medisinske leksikon [Internett]. 2023 [sitert 15. mars 2024]. Tilgjengelig på: https://sml.snl.no/Graafs_follikkel
23. Berg JP. kjønnshormoner. I: Store medisinske leksikon [Internett]. 2023 [sitert 15. mars 2024]. Tilgjengelig på: <https://sml.snl.no/kj%C3%B8nnshormoner>
24. Romundstad LB. AMH. I: Store medisinske leksikon [Internett]. 2024 [sitert 15. mars 2024]. Tilgjengelig på: <https://sml.snl.no/AMH>
25. Berg JP, Nesheim BI. inhibin. I: Store medisinske leksikon [Internett]. 2024 [sitert 15. mars 2024]. Tilgjengelig på: <https://sml.snl.no/inhibin>
26. Roald B. apoptose. I: Store medisinske leksikon [Internett]. 2022 [sitert 14. mars 2024]. Tilgjengelig på: <https://sml.snl.no/apoptose>
27. Elmore S. Apoptosis: A Review of Programmed Cell Death. *Toxicol Pathol*. 2007;35(4):495–516.

28. Han J, Wu J, Silke J. An overview of mammalian p38 mitogen-activated protein kinases, central regulators of cell stress and receptor signaling. *F1000Research*. 29. juni 2020;9:F1000 Faculty Rev-653.
29. Apte SS, Mattei MG, Olsen BR. Mapping of the human BAX gene to chromosome 19q13.3–q13.4 and isolation of a novel alternatively spliced transcript, BAX δ . *Genomics*. 10. april 1995;26(3):592–4.
30. Kierulf P, Hauge JG. fosforylering. I: Store norske leksikon [Internett]. 2023 [sitert 15. mars 2024]. Tilgjengelig på: <https://snl.no/fosforylering>
31. Patra C, Foster K, Corley JE, Dimri M, Brady MF. Biochemistry, cAMP. I: StatPearls [Internett]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [sitert 13. mars 2024]. Tilgjengelig på: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535431/>
32. Aarnes H. oksygen – reaktive oksygenforbindelser. I: Store norske leksikon [Internett]. 2023 [sitert 13. mars 2024]. Tilgjengelig på: https://snl.no/oksygen_-_reaktive_oksygenforbindelser
33. Oguzturk H, Ciftci O, Aydin M, Timurkaan N, Beytur A, Yilmaz F. Ameliorative effects of curcumin against acute cadmium toxicity on male reproductive system in rats. *Andrologia*. 2012;44(4):243–9.
34. Hauge JG. glutation. I: Store norske leksikon [Internett]. 2023 [sitert 13. mars 2024]. Tilgjengelig på: <https://snl.no/glutation>
35. makrofager. I: Store medisinske leksikon [Internett]. 2023 [sitert 14. mars 2024]. Tilgjengelig på: <https://sml.snl.no/makrofager>
36. Vikse J. cytokiner. I: Store medisinske leksikon [Internett]. 2023 [sitert 14. mars 2024]. Tilgjengelig på: <https://sml.snl.no/cytokiner>
37. Ali AM. adalimumab. I: Store medisinske leksikon [Internett]. 2023 [sitert 14. mars 2024]. Tilgjengelig på: <https://sml.snl.no/adalimumab>
38. Stylianou E. INTERLEUKINS | IL-1 and IL-18. I: Laurent GJ, Shapiro SD, redaktører. *Encyclopedia of Respiratory Medicine* [Internett]. Oxford: Academic Press; 2006 [sitert 14. mars 2024]. s. 350–4. Tilgjengelig på: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B0123708796004737>
39. Lechner M, Lirk P, Rieder J. Inducible nitric oxide synthase (iNOS) in tumor biology: the two sides of the same coin. *Semin Cancer Biol*. august 2005;15(4):277–89.
40. Barnes PJ. Nuclear factor-kappa B. *Int J Biochem Cell Biol*. juni 1997;29(6):867–70.
41. Brown K, Gerstberger S, Carlson L, Franzoso G, Siebenlist U. Control of I kappa B-alpha proteolysis by site-specific, signal-induced phosphorylation. *Science*. 10. mars

1995;267(5203):1485–8.

42. Mendiola J, Moreno JM, Roca M, Vergara-Juárez N, Martínez-García MJ, García-Sánchez A, mfl. Relationships between heavy metal concentrations in three different body fluids and male reproductive parameters: a pilot study. *Environ Health Glob Access Sci Source*. 19. januar 2011;10(1):6.
43. Dehdari Ebrahimi N, Parsa S, Nozari F, Shahlaee MA, Maktabi A, Sayadi M, mfl. Protective effects of melatonin against the toxic effects of environmental pollutants and heavy metals on testicular tissue: A systematic review and meta-analysis of animal studies. *Front Endocrinol*. 2023;14:1119553.
44. Ali W, Ma Y, Zhu J, Zou H, Liu Z. Mechanisms of Cadmium-Induced Testicular Injury: A Risk to Male Fertility. *Cells*. 14. november 2022;11(22):3601.
45. Kassab RB, Lokman MS, Daabo HMA, Gaber DA, Habotta OA, Hafez MM, mfl. Ferulic acid influences Nrf2 activation to restore testicular tissue from cadmium-induced oxidative challenge, inflammation, and apoptosis in rats. *J Food Biochem*. 2020;44(12):e13505.
46. de Angelis C, Galdiero M, Pivonello C, Salzano C, Gianfrilli D, Piscitelli P, mfl. The environment and male reproduction: The effect of cadmium exposure on reproductive function and its implication in fertility. *Reprod Toxicol*. 1. oktober 2017;73:105–27.
47. Abdeen A, Abou-Zaid OA, Abdel-Maksoud HA, Aboubakr M, Abdelkader A, Abdelnaby A, mfl. Cadmium overload modulates piroxicam-regulated oxidative damage and apoptotic pathways. *Environ Sci Pollut Res Int*. august 2019;26(24):25167–77.
48. Lee S, Min J young, Min K bok. Female Infertility Associated with Blood Lead and Cadmium Levels. *Int J Environ Res Public Health*. mars 2020;17(5):1794.
49. Xu G, Liu S, Huang M, Jiang X, Yang M. Cadmium induces apoptosis of human granulosa cell line KGN via mitochondrial dysfunction-mediated pathways. *Ecotoxicol Environ Saf*. 1. september 2021;220:112341.
50. Byrne C, Divekar SD, Storchan GB, Parodi DA, Martin MB. Cadmium — A metalloestrogen? *Toxicol Appl Pharmacol*. 1. august 2009;238(3):266–71.
51. Johnson MD, Kenney N, Stoica A, Hilakivi-Clarke L, Singh B, Chepko G, mfl. Cadmium mimics the in vivo effects of estrogen in the uterus and mammary gland. *Nat Med*. august 2003;9(8):1081–4.
52. Nishijo M, Nakagawa H, Honda R, Tanebe K, Saito S, Teranishi H, mfl. Effects of maternal exposure to cadmium on pregnancy outcome and breast milk. *Occup Environ Med*. juni 2002;59(6):394–6; discussion 397.
53. Spillum BJ. Forgiftning. I: Store medisinske leksikon [Internett]. 2023 [sitert 23. april

2024]. Tilgjengelig på: <https://sml.snl.no/forgiftning>

54. Cofone L, Pindinello I, D'Ancona G, Grassi F, Antonucci A, Vitali M, mfl. Human semen quality and environmental and occupational exposure to pollutants: A systematic review. *Ann Ig Med Prev E Comunita*. 2023;35(6):660–9.
55. Li CJ, Yeh CY, Chen RY, Tzeng CR, Han BC, Chien LC. Biomonitoring of blood heavy metals and reproductive hormone level related to low semen quality. *J Hazard Mater*. 30. desember 2015;300:815–22.
56. Xu B, Chia SE, Tsakok M, Ong CN. Trace elements in blood and seminal plasma and their relationship to sperm quality. *Reprod Toxicol*. 1. november 1993;7(6):613–8.
57. Bergamo P, Volpe MG, Lorenzetti S, Mantovani A, Notari T, Cocca E, mfl. Human semen as an early, sensitive biomarker of highly polluted living environment in healthy men: A pilot biomonitoring study on trace elements in blood and semen and their relationship with sperm quality and RedOx status. *Reprod Toxicol*. 1. desember 2016;66:1–9.
58. Wu S, Wang M, Deng Y, Qiu J, Zhang X, Tan J. Associations of toxic and essential trace elements in serum, follicular fluid, and seminal plasma with In vitro fertilization outcomes. *Ecotoxicol Environ Saf*. 1. november 2020;204:110965.
59. Tulić L, Vidaković S, Tulić I, Čurčić M, Bulat Z. Toxic Metal and Trace Element Concentrations in Blood and Outcome of In Vitro Fertilization in Women. *Biol Trace Elem Res*. 1. april 2019;188(2):284–94.
60. Bloom MS, Fujimoto VY, Steuerwald AJ, Cheng G, Browne RW, Parsons PJ. Background exposure to toxic metals in women adversely influences pregnancy during in vitro fertilization (IVF). *Reprod Toxicol*. 1. november 2012;34(3):471–81.

