

Exposición a disruptores endocrinos y otros factores paternos en la etiología del hipospadias y la criptorquidia

B. Estors Sastre, P. Bragagnini Rodríguez, R. Fernández Atuan, R. Delgado Alvira, M.A. Rihuete Heras, J. Gracia Romero

Servicio de Cirugía Pediátrica. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza.

RESUMEN

Objetivos. Investigar la asociación entre la exposición a disruptores endocrinos (DE) y otros factores en el desarrollo del hipospadias y la criptorquidia.

Material y métodos. Estudio de casos y controles. Consideramos como casos a los niños de entre 6 meses y 6 años de edad diagnosticados de hipospadias y/o criptorquidia que acudieron a las consultas de Urología/Cirugía durante un período de estudio de 6 meses y como controles, a los niños con mismo rango de edad que acudieron a las mismas consultas con otros diagnósticos. Recogimos las variables de interés mediante una encuesta epidemiológica y comparamos los resultados obtenidos en cada grupo mediante tests estadísticos paramétricos.

Resultados. Estudiamos 180 pacientes, 90 casos (45 hipospadias/45 criptorquidias) y 90 controles, con edad media de $2,60 \pm 1,72$ años [rango 0,5-6]. Las medias de edad gestacional y peso al nacer fueron menores en el grupo-caso sin objetivarse diferencias significativas. La edad media materna fue significativamente mayor en el grupo-caso ($34,40 \pm 5,64$ versus $31,74 \pm 5,05$; $p=0,001$). Encontramos asociación significativa entre la exposición ocupacional materna a DE (ftalatos principalmente) y el grupo-caso siendo la Odds ratio (OR) de 3,67 (IC 95%: 1,28-10,51; $p=0,018$) y también en la paterna (principalmente a pesticidas/herbicidas) con OR= 6,65 (IC 95%: 2,60-17,02; $p=0,001$). Encontramos asociación significativa entre el consumo de tabaco y alcohol paternos y el grupo-caso: OR= 2,08 (IC 95%: 1,11-3,87; $p=0,029$) y OR= 2,50 (IC 95%: 1,36-4,57; $p=0,003$) respectivamente.

Conclusiones. Este estudio supone una pequeña aportación respecto a los posibles factores etiológicos del hipospadias y la criptorquidia, y demuestra la necesidad de estudios ulteriores con mayor potencia estadística para aumentar la evidencia científica de nuestros hallazgos.

PALABRAS CLAVE: Disruptores endocrinos; Hipospadias; Criptorquidia.

ENDOCRINE DISRUPTING CHEMICALS EXPOSURE AND OTHER PARENTAL FACTORS IN HYPOSPADIAS AND CRYPTORCHIDISM ETIOLOGY

Aim of the study. To investigate the association between endocrine disrupting chemicals (EDC) exposure and other paternal factors in the etiology of hypospadias and cryptorchidism.

Methods. A case-control study. Cases were infants between 0 and 6 years of age diagnosed with hypospadias or cryptorchidism in our pediatric urology and general pediatric surgery services during a period of 6 months, and controls were infants with the same range of age attending the same services without any urological problem. Several variables were collected by face-to-face interviews with both parents. After data abstraction, we compared the characteristics of both groups using parametric statistical tests.

Main results. A total of 180 patients were studied, 90 cases (45 hypospadias/45 cryptorchidism) and 90 controls with a mean age of $2,37 \pm 1,50$ years [range 0,5-6]. Median of mother's age was significantly greater in case group ($34,40 \pm 5,64$ versus $31,74 \pm 5,05$; $p=0,001$). Significant differences were observed between cases and controls in regard to maternal occupational exposure to EDC (mainly phthalates), adjusted Odds ratio (OR) was 3.67 [95% confidence interval (CI): 1.28-10.51; $p=0,018$] and regarding the paternal occupational exposure to EDC (mainly pesticides and herbicides), adjusted OR was 6.65 [95% CI: 2.60-17.02; $p=0,001$]. Increased risk was also observed in smoking fathers and fathers who drink alcohol, adjusted Odds ratio were 2.36 [95% CI: 1.11-3.87; $p=0,029$] and 2.50 [95% CI: 1.36-4.57; $p=0,003$] respectively.

Conclusions. This study represents a little contribution to the possible etiologic factors of hypospadias and cryptorchidism, further studies with higher statistical power would be needed to prove it.

KEY WORDS: Endocrine disruptors; Hypospadias; Cryptorchidism.

Correspondencia: Dra. Blanca Estors Sastre. Arzobispo Morcillo nº 32 4E. 50006 Zaragoza

E-mail: bestorss@gmail.com

Trabajo presentado en el Congreso Nacional de Cirugía Pediátrica 2014.

Recibido: Mayo 2014

Aceptado: Abril 2016

INTRODUCCIÓN

La capacidad que tienen algunas sustancias químicas sintéticas de interferir en el sistema hormonal humano se conoce desde los años 40, cuando se empezó a utilizar el fármaco dietilestilbestrol para prevenir abortos espontáneos⁽¹⁾. Sin embargo, el término de disruptor endocrino (DE) no se acuñó hasta 1991 durante la Conferencia de Wingspread⁽²⁾, donde un grupo de expertos en endocrinología, biología reproductora

Tabla I. Algunos ejemplos de disruptores endocrinos y su mecanismo de acción

<i>Sustancia química</i>	<i>Uso</i>	<i>Mecanismo de acción</i>
Atrazina	Herbicida	Incremento expresión aromatasa
Bisfenoles	Resinas, papel térmico, envases alimentos, tintas	Se unen al ER, PPAR, pueden formar uniones débiles con AR
Dioxinas cloradas	Contaminante generado durante procesos industriales y de combustión (Por ejemplo: incineración de residuos)	Se unen a AR
Pesticidas organoclorados	Agricultura	Antiandrogénicos, fijación del ER
Benzofenonas y canfenos	Pantalla UV	Débilmente estrogénicos
Parabenes	Conservante Perfumería	Estrogénicos
Ptalatos	Conservantes en cosméticos Tintes para el cabello Plásticos	Estrogénicos
Alquifenoles	Detergentes industriales Agentes de secado Industria textil y curtidores	Débilmente estrogénicos. Interfieren en metabolismo de la testosterona
Bifenoles policlorados (PCBs)	Lubricante industrial, refrigerantes	Alteración de la ruta del glutamato. Mimetizan el estrógeno

ER: receptor de estrógeno; AR: receptor de andrógeno; PRGR: receptor de progesterona

y otras especialidades se reunieron para evaluar las causas de los problemas de salud observados en estudios epidemiológicos de personas y animales de los países desarrollados, incluyendo trastornos del sistema reproductor, entre otros. De esta manera, se definió como DE a cualquier sustancia exógena capaz de alterar el equilibrio hormonal y en consecuencia, provocar efectos adversos sobre la salud de un organismo o de su prole. La mayoría de estas sustancias están producidas por el hombre: productos derivados de procesos industriales, compuestos químicos añadidos a los plásticos, pesticidas y herbicidas, hormonas sintéticas utilizadas para algunos tratamientos médicos o para el engorde del ganado, algunos conservantes usados en productos cosméticos, etc.

En 1993, Sharpe y Skakkebaek postulan la hipótesis de que el incremento de la incidencia de malformaciones del aparato reproductor masculino como el hipospadias y la criptorquidia, podría relacionarse con una mayor exposición a estrógenos intraútero⁽³⁾. Desde entonces, numerosos estudios han intentado demostrar esta hipótesis. El objetivo del presente trabajo es investigar los posibles factores de riesgo asociados a la aparición de hipospadias y criptorquidia, prestando especial atención a la exposición perinatal a DE.

MATERIAL Y MÉTODOS

Realizamos un estudio de casos y controles. Consideramos como casos a todos los niños que fueron diagnosticados de hipospadias y/o criptorquidia en las consultas de Urología y Cirugía General, respectivamente, entre julio y diciembre de

2013. En el grupo control se incluyeron a todos los pacientes con mismo rango de edad que durante el período de estudio acudieron a las mismas consultas con otros diagnósticos diferentes al de hipospadias o criptorquidia. Se realizó una encuesta epidemiológica a los padres en la consulta, recogiendo una serie de variables de interés relacionadas con el paciente (edad, peso al nacer, edad gestacional, otras malformaciones asociadas), antecedentes obstétricos de la madre (toma de anticonceptivos, fármacos durante el embarazo, enfermedades ginecológicas), antecedentes urológicos del padre, edad, nivel de estudios, historia laboral y hábitos tóxicos de ambos, número total de hijos y otros hijos con malformaciones.

Consideramos que existía exposición ocupacional a DE cuando al recoger la información sobre la profesión de los padres, estos refirieron haber estado expuestos de forma habitual en el trabajo y durante el periodo periconcepcional a alguna de las sustancias tóxicas que figuran en la Tabla I.

Los datos obtenidos en cada grupo se analizaron y compararon mediante el programa estadístico SPSS 15.0 realizando un estudio descriptivo e inferencial utilizando las pruebas paramétricas T de Student y Chi Cuadrado. La fuerza de la asociación se estimó con la odds ratio (OR) y se consideró un nivel de significación $p < 0,05$ en todas las pruebas.

RESULTADOS

Estudiamos un total de 180 pacientes, 90 casos (45 pacientes con hipospadias y 45 con criptorquidia) y 90 controles, con una edad media total de $2,60 \pm 1,72$ años [rango 0,5-6 años].

La media de edad gestacional (EG) en el grupo caso (37,67 ± 2,64 semanas) fue menor que la del grupo control (38,18 ± 2,44) sin objetivarse diferencias significativas (p= 0,75). La media de peso al nacer (PN) fue ligeramente menor en el grupo caso (3,03 ± 0,74 kilogramos) respecto a la del grupo control, sin encontrarse tampoco significación estadística (p= 0,07). Al estudiar la edad de los padres, no encontramos diferencias significativas entre ambos grupos por lo que respecta a la edad media paterna (36,92 ± 6,51 años en el grupo caso *versus* 34,40 ± 5,29 en los controles; p= 0,08), sin embargo, la edad media materna fue significativamente mayor en el grupo caso (34,40 ± 5,64 años *versus* 31,74 ± 5,05; p= 0,001). No encontramos diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto al nivel estudios materno o paterno, siendo mayor la proporción de madres y padres con estudios medios/superiores en el grupo control (62,22% y 63,33% respectivamente, *versus* 55,55% y 53,33%).

Respecto a la historia obstétrica de la madre no se demostró una asociación significativa entre la paridad (OR= 0,91 con IC 95%: 0,44-1,87; p= 0,80), tratamiento previo con anticonceptivos (OR= 1,32 con IC 95%: 0,72-2,43; p= 0,35), toma de fármacos antiaborto (OR= 3,22 con IC 95%: 0,84-12,32; p= 0,07), consumo de tabaco (OR= 0,92 con IC 95%: 0,40-2,07; p= 0,50) o alcohol (OR= 1,12 con IC 95%: 0,71-1,73; p= 0,30) durante el embarazo. En el grupo control se objetivó un mayor porcentaje de enfermedades ginecológicas que en el grupo caso (13,3% *vs* 5,5%), siendo los quistes de ovario y los miomas las patologías más frecuentes. La proporción de mujeres que habían estado sometidas a tratamiento hormonal debido a técnicas de fecundación *in vitro* fue ligeramente mayor en el grupo caso respecto al grupo control (4,44% *vs* 3,33% en el grupo control). Encontramos asociación significativa entre la exposición ocupacional materna a DE, principalmente a ftalatos (madres peluqueras) y el grupo-caso, siendo la OR de 3,67 (IC 95%: 1,28-10,51; p= 0,018).

En cuanto a las variables relacionadas con el padre, también se demostró una asociación significativa entre la exposición ocupacional a DE, principalmente a pesticidas y/o herbicidas (padres agricultores) con OR= 6,65 (IC 95%: 2,60-17,02; p= 0,001). Los hábitos tóxicos paternos también se asociaron significativamente al grupo caso; en el 43,33% de padres del grupo caso existía consumo de tabaco, encontrándose una OR de 2,08 (IC 95%: 1,11-3,87; p= 0,029) y un 53,33% de padres admitieron consumir alcohol de forma moderada (de 1 a 7 vasos a la semana) con una OR de 2,50 (IC 95%: 1,36-4,57; p= 0,003). No se encontró asociación significativa con la existencia de antecedentes urológicos paternos (OR= 1,02; IC 95%: 0,83-2,44; p= 0,20).

En la Tabla II se resume el nivel de asociación encontrado entre algunas de las variables estudiadas y el grupo caso.

DISCUSIÓN

El hipospadias y la criptorquidia son las malformaciones más comunes del tracto urogenital masculino y tienen un ori-

Tabla II. Tabla resumen grupo caso.

Variable	OR	IC (95%)	valor p
Paridad	0,91	0,44-1,87	0,80
Anticonceptivos	1,32	0,72-2,43	0,35
Fármacos antiaborto	3,22	0,84-12,32	0,07
Consumo materno tabaco	0,92	0,40-2,07	0,50
Consumo materno alcohol	1,12	0,71-1,73	0,30
Exposición ocupacional materna a DE	3,67	1,28-10,51	0,018
Enfermedades ginecológicas	0,97	0,45-2,10	0,60
Consumo paterno tabaco	2,08	1,11-3,87	0,029
Consumo paterno alcohol	2,50	1,36-4,57	0,003
Exposición ocupacional paterna a DE	6,65	2,60-17,02	0,001
Enfermedades urológicas	1,02	0,83-2,44	0,20

DE: disruptores endocrinos; OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza

gen multifactorial^(4,5). No existen muchos estudios que identifiquen factores de riesgo claramente asociados a la presentación de dichas malformaciones, siendo los datos conflictivos en el caso de la criptorquidia ya que en la mayoría de estos estudios no se utiliza una clasificación estandarizada⁽⁴⁾, no obstante, podríamos clasificarlos en varios grupos: factores maternos, neonatales y ambientales.

Dentro de los factores maternos, encontramos la edad materna. Existen varios estudios que no han demostrado ningún tipo de asociación entre el hipospadias^(6,7) o la criptorquidia⁽⁷⁾ y este factor; sin embargo, existen estudios que han encontrado un riesgo mayor de criptorquidia en hijos de madres gestantes jóvenes⁽⁸⁾ y otros en los que se ha observado un mayor riesgo de hipospadias⁽⁹⁾ y criptorquidia^(4,10,11) en madres de edad avanzada. Nuestro estudio apoya esta última teoría ya que la media de edad materna del grupo caso fue significativamente mayor que en el grupo control. También se ha asociado un bajo nivel económico con una mayor frecuencia de aparición de criptorquidia^(5,7,10,12), por el contrario, dicha asociación no se ha demostrado en el caso del hipospadias⁽⁶⁾. En nuestro estudio, analizamos el nivel educativo de ambos grupos sin encontrar diferencias significativas respecto al grupo control. Varios estudios han identificado ciertos factores obstétricos de riesgo tanto en la aparición de hipospadias como criptorquidia, algunos ejemplos son: una baja paridad, presentando mayor riesgo el primero de los hijos^(5,7,9,10,13,14), el antecedente de abortos o amenaza de aborto en embarazos previos^(4,6), enfermedades durante el embarazo como la eclampsia o la preeclampsia (relacionadas con una mala función placentaria y por tanto con niveles alterados de hormonas)^(4,5,10,13,14), el consumo de hormonas sexuales tipo estrógenos antes o durante el embarazo^(9,15) y la insuficiencia placentaria⁽¹²⁻¹⁴⁾. En nuestro estudio no encontramos asociación significativa entre ninguno de estos posibles factores de riesgo y el grupo caso, aunque cabe destacar que el número de madres

sometidas a estimulación ovárica (progestágenos) fue mayor en el grupo caso, habiéndose de considerar como un nuevo factor etiológico a estudiar⁽¹⁶⁾.

Dentro de los factores neonatales, encontramos el PN, la EG, la presencia de otras malformaciones congénitas y la predisposición genética entre otros. Numerosos estudios han demostrado que el riesgo de ambas malformaciones incrementa conforme disminuye el peso del recién nacido (RN), siendo más pronunciado el efecto en niños con PN inferior a 2.500 gramos^(4,5,7,10,12-15); en nuestro estudio, el grupo caso presentó una media de PN ligeramente menor a la del grupo caso, sin objetivarse diferencias significativas. También se ha demostrado una mayor frecuencia de ambas malformaciones en los recién nacidos pretérmino^(4,5,7,12,15), aunque se ha observado que esta asociación desaparece en algunos casos al ajustar la EG según el PN⁽⁷⁾. En nuestro estudio, la media de EG fue menor que la del grupo control, aunque la diferencia tampoco fue estadísticamente significativa. La asociación entre las dos malformaciones se ha dado en un 6,67% de casos, siendo un porcentaje similar a otras series descritas en la literatura^(10,17). Se ha estudiado ampliamente el papel de la genética en la etiología de ambas malformaciones. Según lo descrito en la literatura, existe una predisposición genética para el desarrollo de criptorquidia, apareciendo en un 6% de casos en niños con padres con criptorquidia. Además, se han descrito una serie de marcadores genéticos (HLA-A11, A23)⁽¹⁸⁾ y parece que es frecuente su aparición en determinados síndromes como el síndrome de Down, el síndrome de Prader-Willi o el síndrome de Kallman. En nuestra serie de pacientes con criptorquidia, existieron antecedentes paternos de criptorquidia en 2 casos y en hermanos en 4 casos; 1 paciente presentaba síndrome de Down. Respecto al hipospadias, es frecuente observar casos familiares y se han encontrado ciertas anomalías en los cromosomas sexuales⁽¹³⁾. En nuestra serie de pacientes con hipospadias encontramos un total de 7 pacientes con antecedentes familiares de hipospadias: 4 en el padre y 3 en hermanos.

Finalmente, dentro de los factores ambientales destaca la exposición perinatal a DE. La base común en los estudios de exposición humana a estos compuestos químicos y el riesgo de aparición de hipospadias y criptorquidia, es que la actividad hormonal que se les atribuye sería un elemento clave en la disrupción del equilibrio hormonal durante el desarrollo genitourinario masculino^(2,3). Los efectos hormonales de los DE pueden producirse mediante diferentes mecanismos de acción⁽¹⁹⁾: mimetizar los efectos de hormonas endógenas, actuar como antagonistas, alterar el patrón de síntesis y metabolismo de hormonas naturales y/o modificar los niveles de sus receptores. Además, presentan características particulares que los distinguen de otros tóxicos medioambientales determinando la relación de causalidad entre exposición y enfermedad⁽¹⁹⁾; los efectos son distintos según el momento de exposición, los efectos pueden no aparecer en el momento de la exposición (manifestándose las consecuencias de la exposición con mayor frecuencia en la progenie que en el progenitor expuesto), no existe un umbral de concentración preciso para el desarrollo

del efecto toxicológico, es posible la acción sinérgica de diferentes disruptores.

Teniendo en cuenta estas particularidades, numerosos estudios han intentado demostrar que la exposición ocupacional paterna a DE podría ser un factor de riesgo relacionado con la aparición de hipospadias y criptorquidia. Uno de los principales grupos de sustancias consideradas como DE son los ftalatos, compuestos químicos empleados principalmente como plastificadores, disolventes y pesticidas, pero también son usados con frecuencia en los esmaltes de uñas, pigmentos de pintura y otros productos cosméticos. Bianca y cols., basándose en un registro hospitalario de anomalías congénitas, y también Pierik y cols., después de realizar un estudio de casos-controles, encontraron un riesgo incrementado de hipospadias y criptorquidia en hijos de trabajadores dedicados a la agricultura^(20,21). Vrijheid y cols., en 2003, demostraron un riesgo incrementado de hipospadias en hijos de madres peluqueras y otras profesiones que implicaban exposición a ftalatos⁽²²⁾. Estos hallazgos se confirmaron en nuestro estudio, encontrando una asociación significativa entre madres y padres expuestos a DE en el trabajo y el grupo caso, siendo las sustancias más frecuentemente implicadas los pesticidas y los ftalatos. A la vista de estos resultados, consideramos necesario seguir estudiando la posible relación que parece existir entre los DE y el desarrollo de hipospadias y criptorquidia, realizando estudios con un mayor tamaño muestral y que permitan determinar, con más exactitud, el nivel de exposición a estas sustancias capaz de producir efectos adversos en el desarrollo del aparato genitourinario masculino.

BIBLIOGRAFÍA

1. Veurnik M, Koster M, Berg LT. The history of DES, lessons to be learned. *Pharm World Sci.* 2005; 27: 139-43
2. Bern H, Blair P, Brasseur S, Colborn T, Cunha G, Davis W, et al. Statement from the work session on chemically-induced alterations in sexual development: the wildlife/human connection. En: Colborn T, Clement C, eds. *Chemically-induced alterations in sexual and functional development: The Wildlife/Human Connection*. Princeton Scientific Publishing Co.; 1992. p. 1-8.
3. Sharpe RM, Skakkebaek NE. Are oestrogens involved in falling sperm counts and disorders of the male reproductive tract? *Lancet.* 1993; 341: 1392-5.
4. Berkowitz GS, Lapinski RH, Godbold JH, Dolgin SE, Gazella JG, Holzman IR. Maternal and neonatal risk factors for cryptorchidism. *Epidemiology.* 1995; 6: 127-31.
5. Moller H, Weidner IS. Epidemiology of cryptorchidism and hypospadias. *Epidemiology.* 1999; 10: 352-4.
6. Stoll C, Alembik Y, Roth MP, Dott B. Genetic and environmental factors in hypospadias. *J Med Genet.* 1990; 27: 559-63.
7. Weidner IS, Moller H, Jensen TK, Shakkebaek N. Risks factors for cryptorchidism and hypospadias. *J Urol.* 1999; 161: 1606-9.
8. Hjertkrist M, Damber JE, Berg A. Cryptorchidism: a registry based study in Sweden on some factors of possible aetiological importance. *J Epidemiol Community Health.* 1999; 43: 324-9.

9. Silver RI, Rodríguez R, Chang TS, Gearhart JP. In vitro fertilization is associated with increased risk of hypospadias. *J Urol.* 1999; 161: 1954-7.
10. Akre O, Lipworth L, Cantingius S, Sparen O, Ekborn A. Risk factor patterns for cryptorchidism and hypospadias. *Epidemiology.* 1999; 10: 364-9.
11. Flores-Luévano S, Farías P, Hernández M, Romano-Riquer P, Weber JP, Dewailly E, et al. Concentraciones de DDT/DDE y riesgo de hipospadias. Un estudio piloto de casos y controles. *Salud Pública de México.* 2003; 45: 431-8.
12. Rueda-Domingo MT, López Navarrete E, Nogueras-Ocaña M, Lardeli-Claret P, Jiménez-Moleón J, Zuluaga-Gómez A. Factores de riesgo de criptorquidia. *Gac Sanitaria.* 2001; 15: 398-405.
13. Aschim EL; Haugen TB, Tretti S, Daltveit AK, Grotmol T. Risk factors for hypospadias in Norwegian boys-association with testicular dysgenesis syndrome? *Int J Androl.* 2004; 27: 213-21.
14. Biggs ML, Baer A, Critchlow CW. Maternal, delivery and prenatal characteristics associated with cryptorchidism: a population- base case-control study among births in Washington State. *Epidemiology.* 2002; 13: 197-204.
15. Brucker-Davis F, Pointis G, Chevallier D, Feinchel P. Update on cryptorchidism: endocrine, environmental and therapeutic aspects. *J Endocrinol Invest* 2003; 26: 575-87.
16. Nordenvall AS, Frisén L, Nordenström A, Lichtenstein P, Nordenskjöld A. Population based nationwide study of hypospadias in Sweden, 1973 to 2009: incidence and risk factors. *J Urol.* 2014; 191: 783-9.
17. Garat JM. Malformaciones del aparato urogenital. En: Garat JM, Gosálbez R, eds. *Urología Pediátrica.* 1ª ed. Barcelona: Salvat Editores; 1987. p. 313-96.
18. Martinetti M, Maghie M, Salvaneschi L, Di Ninno N, Daielli C, Palladini G, et al. Immunogenetic and hormonal study of cryptorchidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992; 74: 39-42.
19. Colborn T, Saal FS, Soto AM. Developmental effects of endocrine-disrupting chemical in wildlife and humans. *Environ Health Perspect.* 1993; 101: 379-402.
20. Bianca S, Li Volti G, Caruso-Nicoletti M, Ettore G, Barone P, Lupo L, et al. Elevated incidence of hypospadias in two Sicilian towns where exposure to industrial and agricultural pollutants is high. *Reprod Toxicol.* 2003; 17: 539-45.
21. Pierik FH, Burdof A, Deddens JA, Juttman RE, Weber RFA. Maternal and paternal risk factors for cryptorchidism and hypospadias: a case-control study in newborn boys. *Environ Health Perspect.* 2004; 112: 1570-6.
22. Vrijheid M, Armstrong B, Dolk H, van Tongeren M, Botting B. Risk of hypospadias in relation to maternal occupational exposure to potential endocrine disrupting chemicals. *Occup Environ Med.* 2003; 60: 543-50.