



**Vækst og
Reproduktion
EDMaRC**

Rigshospitalet

2
0
2
0

Indholdsfortegnelse

Vækst og Reproduktion	4
Det kliniske arbejde	7
Patienter	9
Sekretariat	11
Ambulatorium.....	13
Transitionsklinik	15
Sædbank.....	17
Sædlaboratoriet	19
DANAK-akkrediterede laboratorier og sædbank.....	21
Kliniske værktøjer	23
EDMaRC	25
Center for Hormonforstyrrende Stoffer	27
Forskningsområder	29
Translational forskning på Vækst og Reproduktion.....	31
Vækst	33
The North European Small for Gestational Age Study (NESGAS).....	35
Variationer i køns karakteristika.....	36
Transkønnede børn og unge.....	39
Minipubertet	41
Pubertet	45
Mandlig infertilitet.....	47
Spermatozofunktion	49
Hypogonadotrop hypogonadism	51
Crosstalk – knogler, hypofyser og gonader.....	53
Gynækomasti.....	55
Testikelsyndromet TDS	57
Føtal udvikling og testikelkræft.....	59
Fertilitet	61
ReproUnion.....	63
Forskningsværktøjer	65
Populationsstudier.....	66
Basale reproduktionsstudier	69
Reproduktionsgenetik	71
Testiklens epigenetik	73
Histologiske farvninger af gonader	75
Immunbaserede hormonanalyser	77
Steroidhormoner målt ved massespektrometri.....	79
Peptider på massespektrometri	81
Hormonforstyrrende stoffer	83
Reproduktionsepidemiologi.....	85
Forskere	87
Seniorforskere.....	88
Postdocs	91
Postgraduate yngre forskere.....	92
Prægraduate forskere	94
Udenlandske gæsteforskere.....	95
Fonds- og virksomhedsstøtte.....	97
Kommunikation og samarbejde	99
Kliniske guidelines og Endo-ERN	101
Uddannelse og videndeling	103
I medierne	104
Afdelingen	107
Afdelingsledelsen.....	109
Ansatte	110
Udgivelser	113
Forskningsbibliometri	114
Afhandlinger 2000-2020.....	117
Videnskabelige publikationer 2015-2020.....	123
Andre udgivelser.....	141

Vækst og Reproduktion

Kære læser

Denne beretning markerer 30-års jubilæet for Afdeling for Vækst og Reproduktion. Beretningen giver et opdateret indblik i afdelingens patientbehandling og stedets translationelle forskning i hormonforstyrrelser.

Afdelingen startede som et eksperiment i 1990 med 16 ansatte, som blev anvist plads på Rigshospitalets afsnit 5064. Afdelingens koncept med at følge patienter livet igennem og have laboratorieaktivitet implementeret i selve afdelingen viste sig at være både bæredygtigt og en succeshistorie. Siden er vi blevet permanentgjort og er nu knapt 100 ansatte fordelt på fire afsnit.

I 2019 havde vi 11.000 ambulante besøg og publicerede 51 videnskabelige artikler. Vi har siden 2017 været godkendt som EU ekspertcenter i det europæiske referencenetværk for sjældne endokrine sygdomme (ENDO-ERN), i 2017 blev vi re-certificeret af European Academy of Andrology som landets eneste andrologiske ekspertcenter, og i 2016 udpegede Sundhedsstyrelsen os som det nationale center for behandling af transkønnede børn og unge.

Vi har fortsat patientbehandling som vores absolutte kerneydelse, og at tilbyde den bedst mulige behandling til afdelingens patienter har højeste prioritet i hverdagen. Vi sikrer næste generation af eksperter indenfor vores område gennem daglig undervisning af medicinstuderende, kliniske ekspertuddannelser i pædiatrisk endokrinologi og medicinsk andrologi og præ- og postgraduat forskningsvejledning. Som noget nyt huser vi også et ph.d.-program ved Københavns Universitet, *Life Cycle in Medicine*, med 70 indskrevne studerende.

Den translationelle forskning i hormonforstyrrelser trives i vores internationale forskningscenter EDMaRC, og afdelingens forskningsaktivitet er fortsat høj. Alene i 2020 har vi modtaget forskningsbevillinger fra både EU og det amerikanske forskningsråd National Institute of Health (NIH).

Jeg glæder mig hver dag til at cykle på arbejde. Vi har gennem årene formået at rekruttere de dygtigste kolleger, som alle er engagerede ildsjæle. Det skaber en udfordrende og alsidig arbejdsdag. Og jeg ved, at vi gennem vores arbejde gør en kæmpe forskel for patienterne.

Alt det er jeg megastolt af at være en del af.

God læselyst



Anders Juul

Ledende overlæge og professor





Det kliniske arbejde

Patienter

I afdelingens ambulatorium kommer patienter med forskellige hormonforstyrrelser, der påvirker deres vækst, deres kønsudvikling eller - for voksne mænd - deres fertilitet og hormonproduktion. Nogle har sygdomme, der påvirker flere af disse områder, blandt andet fordi gener og hormoner ofte spiller en rolle igennem hele livet.

Vækstforstyrrelser

Vi ser en del børn, der af forskellige grunde ikke vokser som forventet. Nogle af disse har sjældne syndromer, mangler væksthormon eller responderer ikke ordentligt på det væksthormon, de danner.

Pubertetsforstyrrelser

Vi hjælper drenge og piger med ekstremt tidlig, meget sen eller helt udeblivende pubertet. Den underliggende årsag behandles og puberteten startes eller stoppes medicinsk.

Hypofyseinsufficiens

Patienter med medfødt eller erhvervet hypofyseinsufficiens mangler væksthormon samt de overordnede stofskifte-, stress- og kønshormoner. I ambulatoriet får de hormonbehandling, hvilket hos børnene bl.a. sikrer normal vækst og pubertet.

Infertilitet

Vi udreder en del mænd, der bliver henvist til os, fordi de har problemer med at gøre deres partner gravid. Infertilitet kan have mange årsager, og hos nogle kan den underliggende årsag behandles.

Nedsat testikelfunktion

Mænd med nedsat testikelfunktion oplever infertilitet og symptomer på manglende testosteron. Disse patienter følges i afdelingens ambulatorium og behandles med testosteron. I tilfælde af hypogonadotrop hypogonadisme kan man behandle med hCG og FSH og derved normalisere testosteronniveauet og sædkvalitet.

Gynækomasti

Drenge og mænd med brystudvikling (gynækomasti) henvises til vores ambulatorium. Gynækomasti kan have mange årsager, for eksempel at manden ikke danner nok testosteron.

Variationer i køns karakteristika

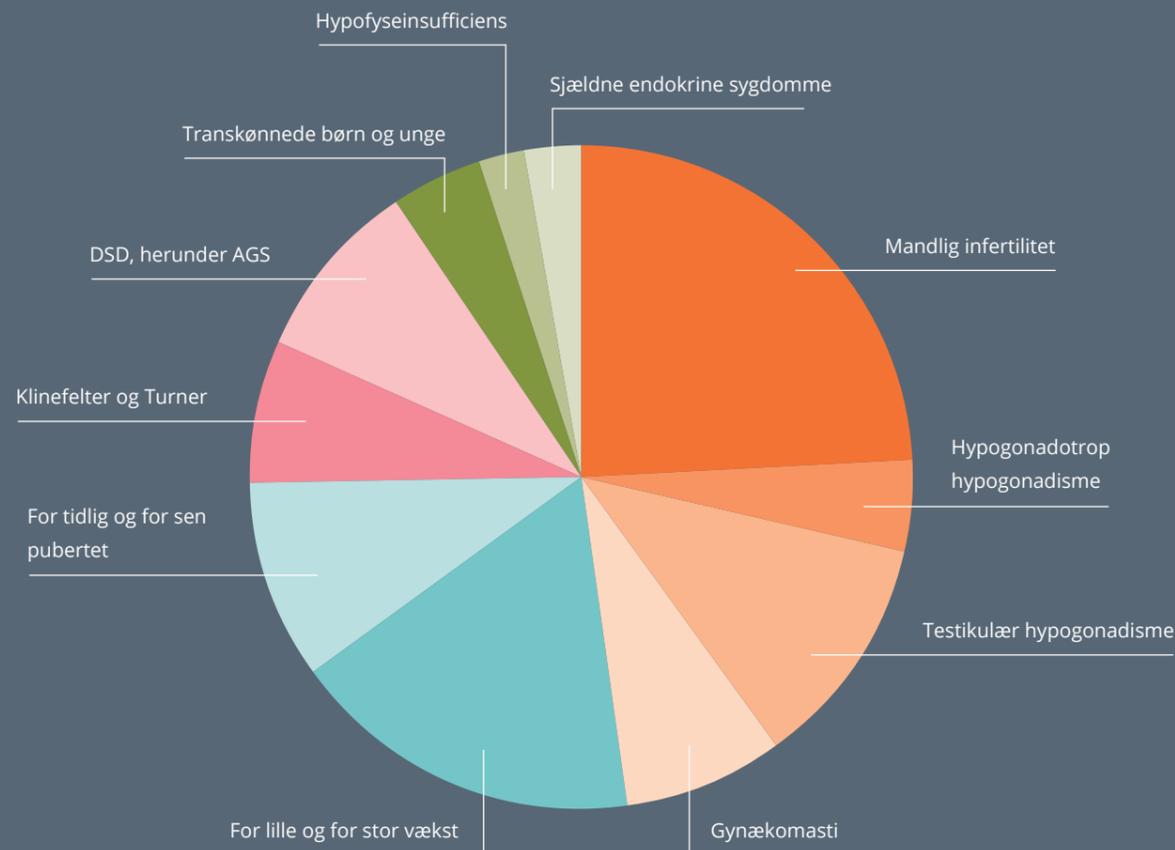
Nogle af vores patienter har variationer i deres køns karakteristika, også kaldet DSD. Eksempler på DSD-tilstande er AGS, CAIS/PAIS, Klinefelter syndrom og Turner syndrom. Flertallet af Danmarks DSD-patienter følges i afdelingen.

Sjældne endokrine lidelser

Afdelingen har specialfunktion i behandling af en række sjældne endokrine sygdomme. Eksempler er Prader Willi syndrom, McCune-Albright syndrom, testotoksikose, ACTH-R mutation, MCT8 mangel og pyknodysostose.

Transkønnede børn og unge

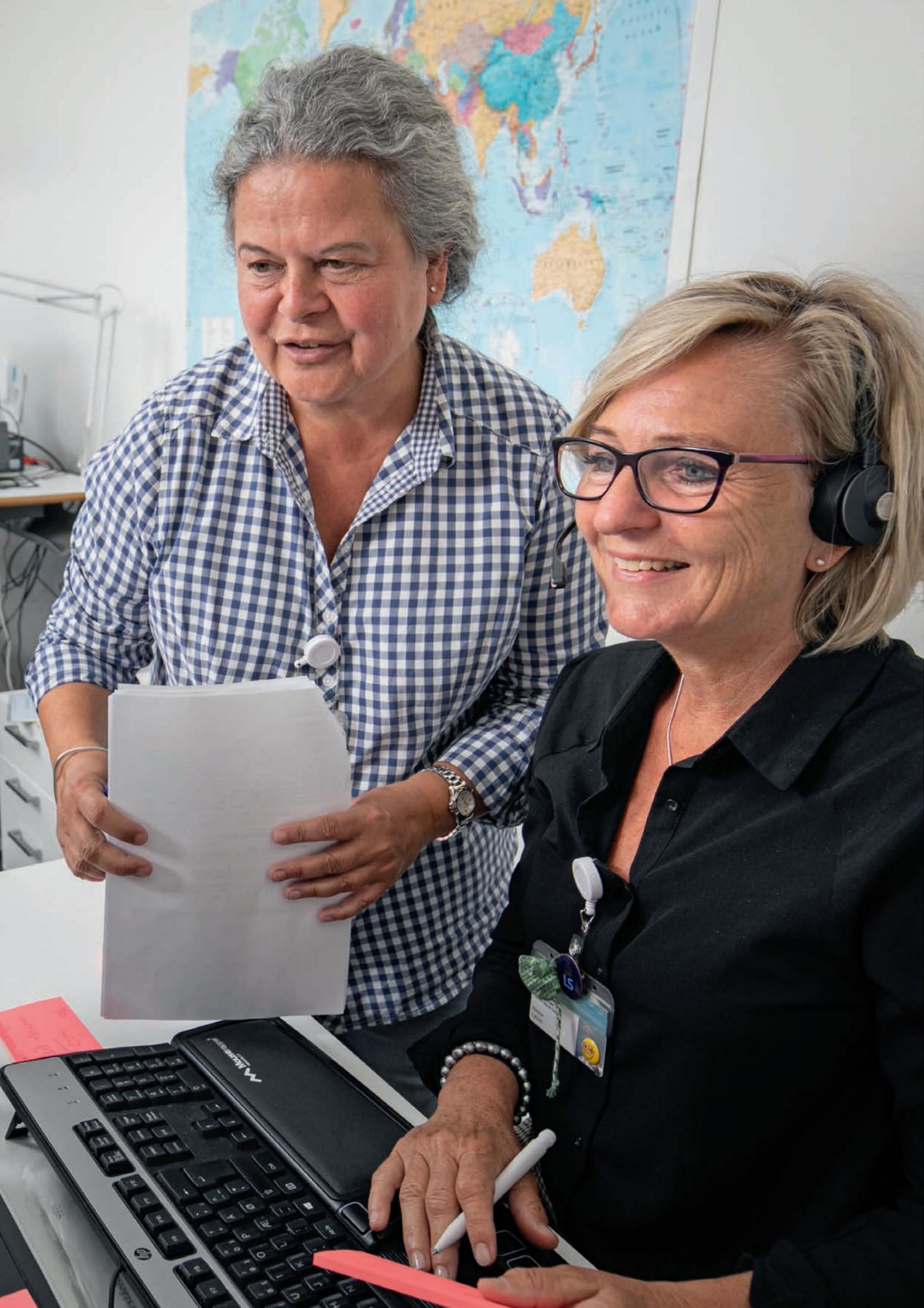
Efter grundig tværfaglig udredning tilbydes børn og unge, der ønsker at skifte køn, hormonbehandling i afdelingen. Behandlingen sker i form af 'stophormon' og 'krydshormon'.



Afdelingens 5.591 patienter fordelt på de diagnoser, de behandles for. Kun de hyppigste diagnoser er inkluderet her. Den enkelte patient kommer en eller flere gange årligt. Vi har i alt 11.000 patientbesøg hvert år.

- Mandlig infertilitet
- Hypogonadotrop hypogonadisme
- Testikulær hypogonadisme
- Gynækomasti

Voksne patienter



Sekretariat

I afdelingens lægesekretariat tager fire lægesekretærer sig af alle ambulante patientbesøg, registreringer og henvisninger, booker tider, svarer telefonopkald og håndterer personlige henvendelser. De er klinikkens ansigt udadtil og Rigshospitalets bedste sekretariat. Ved siden af det daglige arbejde kører lægesekretærerne kvalitets- og udviklingsprojekter.

I det administrative sekretariat tager chefens personlige assistent sig af hans planlægning, mødeaftaler, korrespondancer og opgaver som koordinerende professor i JMC og leder af ph.d.-programmet. Afdelingens økonomifuldægtig administrerer stedets økonomi, herunder fakturering af

eksternt salg af hormonanalyser, budgetter til patientbehandling og fondsbevillinger. Den HR-ansvarlige håndterer medarbejderområdet med henblik på arbejdstid, sygefravær og trivsel.

I fællesskab løser det administrative kontor desuden alle opgaver vedrørende kommunikation, planlægning af kurser og kongresser og at sikre en god start for internationale gæsteforskere og -studerende. Endelig håndterer kontoret de juridiske kontrakter med medicinalindustri og offentlige institutioner. Vi holder ugentlige stående tavlemøder, hvor vi følger nogle af vores essentielle ledelsesmål som antal publikationer, pressemeddelelser og fondsansøgninger.

Lægesekretariatet håndterer hvert år:

12.500
telefonopkald

11.000
personlige
henvendelser

3.600
henvisninger

11.300
elektroniske
henvendelser

11.000
ambulante
patientbesøg



Ambulatorium

Op mod 100 patienter besøger dagligt afdelingens ambulatorium, og syv konsultationer kan være i gang samtidig. Patienterne kommer til læge- eller sygeplejebesøg, får taget blodprøve, modtager intramuskulære eller subkutane injektioner, får udleveret medicin eller får foretaget en helkropsscanning (DXA).

Patienterne ses af speciallæger i pædiatri, medicinsk endokrinologi eller klinisk genetik, som har ekspertfunktion i børneendokrinologi og/eller medicinsk andrologi eller af læger under ekspertuddannelse med supervision af erfarne kolleger. Afdelingens højt specialiserede sygeplejersker ser også patienterne til særlige sygepleje-ambulante kontroller og har særlig ekspertise i compliance problemer hos teenagere.

Afdelingens patienter, der er alt mellem 0 og 100 år, henvises fra nærområdet, Region Hovedstaden, praktiserende læger, speciallæger og andre sygehusafdelinger i Danmark.

Samarbejder

Vi samarbejder med specialambulatorier fra Rigshospitalet og holder ugentlige fælleskonferencer med læger fra andre afdelinger, multidisciplinære team konferencer om DSD og transkønnede børn og unge, samt transitionsklinikker for de unge, som skal overgå til fortsatte kontroller i voksenregi. Desuden samarbejder vi med patientforeningerne Turner- og AGS-foreningen samt Hypofysenetværket omkring rådgivning og undervisning.

Ekspertuddannelse

Afdelingen er godkendt til ekspertuddannelse i pædiatrisk endokrinologi af Dansk Pædiatrisk Selskab (DPS) og certificeret af European Academy of Andrology (EAA) til behandling af og uddannelse indenfor mandlige reproduktions sygdomme.

Afdelingen deltager i den kliniske undervisning af medicinstuderende i pædiatri og andrologi og har jævnligt uddannelsessøgende læger indenfor gynækologi, fertilitet og klinisk genetik i kortere fokuserede eller længerevarende ophold.

Patienttilfredshed

Ved den seneste nationale undersøgelse af patienttilfredshed fra 2019 var 90% af vores patienter i høj grad eller i meget høj grad tilfredse med den behandling, de modtog ved afdelingen.



Transitionsklinik

Transition markerer overgangen fra barn til voksen i ambulantly regi.

For de unge patienter

Transitionsklinikken er tiltænkt unge med endokrine og gynækologiske lidelser som hypofyseinsufficiens, hypofysær gigantisme, Turner syndrom, komplet androgent insensitivitetssyndrom (CAIS), 46XY piger og andre variationer af køns karakteristika, herunder adrenogenitalt syndrom (AGS). Transitionsklinikken sikrer, at overgangen fra vores afdeling, der tager sig af patienterne gennem barndommen, til hospitalets gynækologiske og/eller endokrinologiske afdeling sker på bedst mulig vis.

Det har været et stort fagligt kvalitetsløft for afdelingens børnelæger at få gynækologiske kolleger tilknyttet. Systematisk fokus på overgangen fra barn til voksen i ambulantly regi muliggør også forskning, og flere internationale guidelines og videnskabelige publikationer om emnet er udgået fra transitionsklinikken.

Fælles konsultation

Vi har etableret transitionsklinikken i samarbejde med Gynækologisk Klinik og Medicinsk Endokrinologisk Klinik ved Rigshospitalet. Ved en fælles konsultation mødes patient og familie med speciallæger og sygeplejersker fra de relevante afdelinger. Herved sikres:

- Overlevering af langvarig sygehistorie med input fra den unge og familien
- Forberedelse af patient og familie på overgang til voksenambulantly regi
- Minimering af risikoen for at patienten udebliver efter transitionen
- Faglig sparring og erfaringsudveksling de faglige specialer imellem.

Udvalgte publikationer

Tønnes Pedersen A, Cleemann L, Main KM, Juul A. Transition in Pediatric and Adolescent Hypogonadal Girls: Gynecological Aspects, Estrogen Replacement Therapy, and Contraception. *Endocr Dev.* 2018;33:1130127.



Sædbank

I 2019
deponerede

350

mænd sæd i
sædbanken

Teenagere og voksne mænd, som skal igennem en behandling, der kan ødelægge deres sædproduktion, har på Afdeling for Vækst og Reproduktion mulighed for at få nedfrosset en sædprøve, før behandlingen startes. Tilbuddet er særligt relevant for gigtpatienter og kræftpatienter. Desuden tilbydes transkønnede (male to female) sæddeponering, inden de starter hormonbehandling. Nedfrysning af sæd giver god mulighed for, at patienten senere kan blive biologisk forælder, selvom deres forplantningsevne måske har taget varig skade af behandlingen.

De fleste børn med kræft helbredes og har et langt liv foran sig. Drengene i den tidlige pubertet har også mulighed for at lave en sædprøve, enten selv eller ved hjælp af elektrostimulation. Derved optimeres også deres chancer for at blive fædre en dag.

Vi har et tæt samarbejde med de behandlende afdelinger. Det er nødvendigt for hurtigt at kunne organisere en nedfrysning inden en akut behandling. Sædbanken er godkendt som landets eneste offentlige sædbank og refererer til Styrelsen for Patientsikkerhed.

Udvalgte publikationer

Hagenäs I, Jørgensen N, Rechnitzer C, Sommer P, Holm M, Schmiegelow K, Daugaard G, Jacobsen N, Juul A. Clinical and biochemical correlates of successful semen collection, for cryopreservation, with 12-18 year old patients: A single center study of 86 adolescents. **Human Reproduction** 2010; 25(8): 2031-8.



Sædlaboratoriet

Afdelingens sædlaboratorium har foretaget analyse af sædprøver i 30 år. Efter at vi i 2016 overtog størstedelen af funktionen i de praktiserende lægers laboratoriums sædlaboratorium (KPLL i Pilestræde), henvises nu hvert år cirka 3.000 mænd til sædanalyse i afdelingens nyindrettede sædlaboratorium. De fleste henvises fra egen læge. Den enkelte mand booker tid, kommer ind om morgenen, bliver registreret, laver en sædprøve i prøverummet og kan herefter tage direkte på arbejde. Sædanalysesvar og vejledende konklusion sendes via WebReg til den praktiserende læge, og hvis sædkvaliteten er stærkt nedsat, kan manden blive henvist til nærmere undersøgelse i vores andrologiske ambulatorium.

Sædanalysen

Koncentrationen af sædceller bestemmes med et automatiseret system, som vi udviklede i samarbejde med Chemo-Metec i forbindelse med en forskningsbevilling fra Innovationsfonden (Advancing Andrology).

I tilfælde af koncentrationer under 3 mio. sædceller per ml sæd foretager sædlaboratoriets bioanalytikere en manuel optælling.

Sædcellernes bevægelighed (motilitet), udseende (morfologi) og penetrationsevne undersøges også af bioanalytikerne, ligesom sædvæskens surhedsgrad måles og tilstedeværelsen af antistoffer undersøges.

Sædlaboratoriet

- Er referencelaboratorium for andre europæiske sædlaboratorier
- Deltager i internationalt kvalitetskontrolprogram gennem ESHRE (European Society of Human Reproduction and Embryology)
- Foretager analyser, der er ISO-standardiserede, DANAK-akkrediterede og følger WHO's retningslinjer

I sædlaboratoriet arbejder vi også med at udvikle og forbedre metoder til undersøgelse af sædparametre som *akrosom-reaktion* og *sperm-egg-binding*, som vil kunne bruges til at belyse sædcellernes evne til at befrugte ægget.

Udvalgte publikationer

Egeberg Palme DL, Rehfeld A, Bang AK, Nikolova KA, Kjærulff S, Petersen MR, Jeppesen JV, Glensbjerg M, Juul A, Skakkebæk NE, Ziebe S, Jørgensen N, Almstrup K. Viable acrosome-intact human spermatozoa in the ejaculate as a marker of semen quality and fertility status. **Hum Reprod.** 2018; 33(3):361-371.

Egeberg Palme DL, Johannsen TH, Petersen JH, Skakkebæk NE, Juul A, Jørgensen N, Almstrup K. Validation of image cytometry for sperm concentration measurement: Comparison with manual counting of 4010 human semen samples. **Clin Chim Acta.** 2017; 468:114-119.

DANAK-akkrediterede laboratorier og sædbank

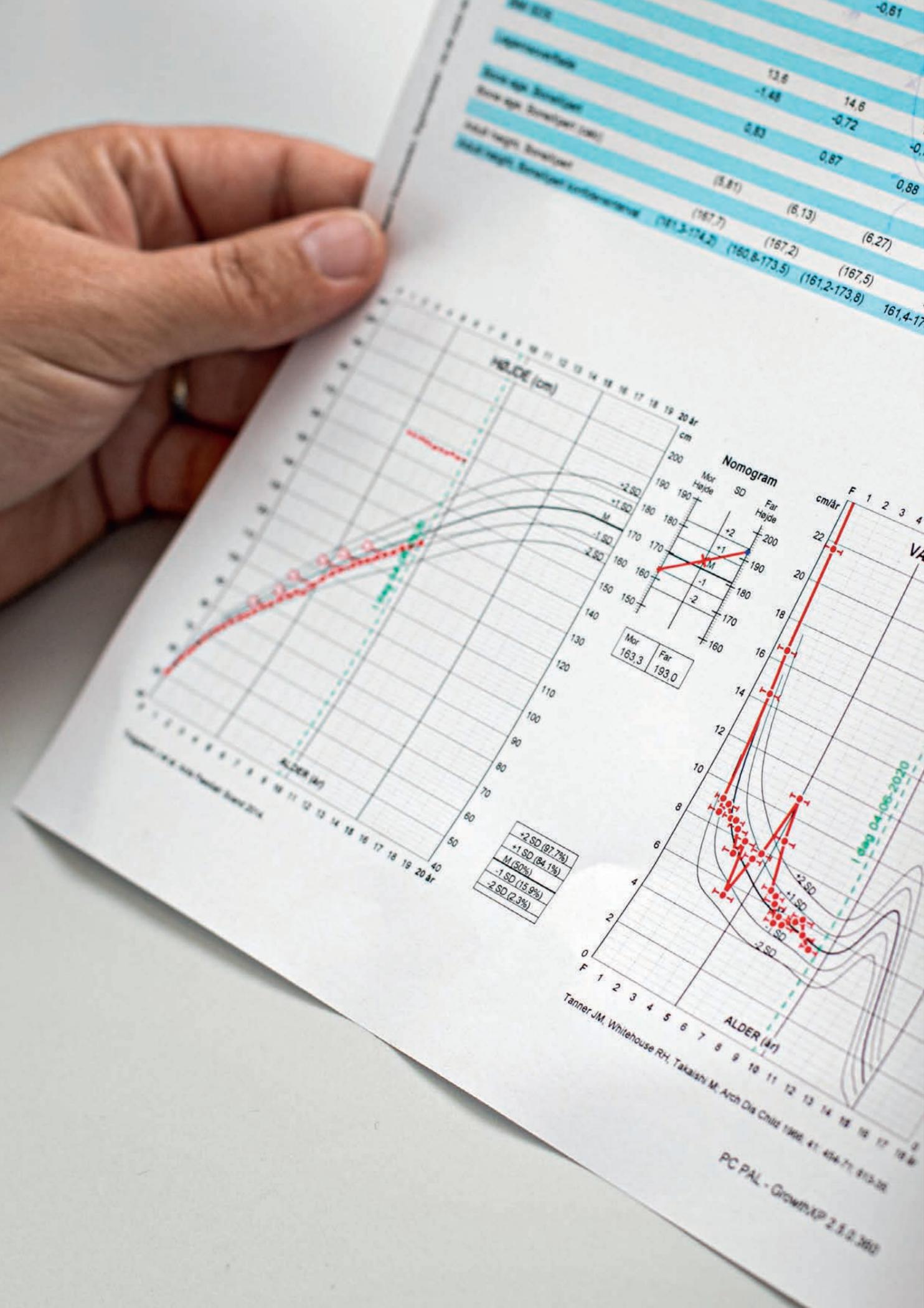
Afdeling for Vækst og Reproduktions fire kliniske/diagnostiske laboratorier og sædbank er alle DANAK-akkrediterede til medicinsk undersøgelse:

- Hormonlaboratoriet
- LC-MS/MS laboratoriet
- Det molekylærbiologiske laboratorium
- Histo-spermalaboratoriet
- Sædbanken

Akkrediteringen er en anerkendelse af faglig kompetence, organisatorisk opbygning, uvildighed, faciliteter og udstyr samt anerkendelse af et velfungerende og dokumenteret kvalitetsstyringssystem.

Overlæge Trine Holm Johannsen er speciallæge i klinisk biokemi og afdelingens kvalitetschef. Som tidligere DANAK-assessor har Trine erfaring med kvalitetsarbejdet og er overordnet ansvarlig for DANAK-akkreditering i afdelingen, inklusiv den løbende auditering.

Akkrediteringen er givet af Den Danske Akkrediterings- og Metrologifond (DANAK) efter standarden DS/EN ISO 15189.



Kliniske værktøjer

En vigtig del af afdelingens forskning indebærer udvikling af kliniske værktøjer, som er nødvendige for det kliniske arbejde på afdelingen og bruges af børneafdelinger i hele landet.

Nye danske højdekurver

Danske højdekurver baseret på vores populationsstudier af raske børn og unge er blevet udviklet i samarbejde med firmaet PC PAL. Højdekurverne er udviklet som en dansk version af det elektroniske vækstprogram GrowthXP, og projektet blev støttet af Region Hovedstaden som Offentligt-Privat Innovation.

Automatiseret knoglealderbestemmelse

I samarbejde med det danske firma Visiana har vi foretaget klinisk og videnskabelig validering af programmet BoneXpert, der ved hjælp af machine learning bestemmer den biologiske alder ud fra et røntgen af venstre hånd. Knoglealder bruges til at prædikere sluthøjden hos børn og unge. BoneXpert bruges til bestemmelse af knoglealder

cirka 1.500 gange om året på Rigshospitalet, og programmet bruges desuden på flertallet af landets børneafdelinger og i en række lande udenfor Danmark.

Pubertetsnomogrammer

Pubertetsudvikling er en dynamisk proces, der forløber over en årrække og traditionelt inddeles i fem såkaldte Tanner-stadier. Vi har omsat de fem Tanner-stadier for henholdsvis piger og drenge til en kontinuert pubertets SD-score ved hjælp af pubertetsnomogrammer. Kurverne har forbedret vores kliniske mulighed for at identificere danske børn med pubertetsforstyrrelser.

Referencer for anogenital afstand (AGD)

AGD, der er et mål for afstanden mellem anus og kønsorganerne, anvendes i stigende grad hos børn i første leveår som klinisk mål hos patienter med DSD tilstande. Vi har derfor etableret et internationalt AGD konsortium (ICA, clinical trials NCT02497209) og udarbejdet internationale referencer for AGD til klinisk brug.

www.vækstkurver.dk

Højdekurver og pubertetsnomogrammer kan ses og downloades som pdf på www.vækstkurver.dk.

Her er også bagvedliggende rådata og links til sluthøjdeprædiktion. Websitet har cirka 300 besøg om dagen.

Udvalgte publikationer

Fischer MB, Ljubicic ML, Hagen CP, Thankamony A, Ong K, Hughes I, Jensen TK, Main KM, Petersen JH, Busch AS, Upners EN, Swan SH, Juul A. Anogenital distance in healthy Infants: Method-, body size- and sex-related reference ranges. *J Clin Endocrinol Metab* 2020;dgaa393.

Tinggaard J, Aksglæde L, Sørensen K, Mouritsen A, Wohlfahrt Veje C, Hagen C, Mieritz MG, Jørgensen N, Wolthers OD, Heuck C, Petersen JH, Main KM, Juul A. The 2014 Danish references from birth to 20 years for height, weight and body mass index. *Acta Paed Scand* 2014, 103: 14-24.

Thodberg HH, Kreibog S, Juul A, Damgaard K. The BoneXpert Method for Automated Determination of Skeletal maturity. *IEEE Trans Med Imag* 2009, 28(1):52-66.

Lawaetz J, Hagen CP, Mieritz MG, Jensen MB, Petersen JH, Juul A. Evaluation of 451 Danish boys with delayed puberty: Diagnostic use of a new puberty nomogram and effects of oral testosterone therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2015, 100(4): 1376-85.



**Endocrine Disruption of
Male Reproduction and Child Health**

I 2014 åbnede EDCMaRC - et internationalt forskningscenter. Vi har ambitioner om at være verdensførende inden for forskning og uddannelse i hormonforstyrrelser, der påvirker den mandlige reproduktion og børns helbred. Hormonforstyrrelser dækker både endogene medfødte og erhvervede hormonsygdomme såvel som udefrakommende påvirkninger af hormonsystemet.

EDMaRC, der kom på finansloven i 2015-2016, er det første center af sin art og skal imødekomme det behov, der er for en samlet international indsats på området.

EDMaRCs aktiviteter

Centret arrangerer kurser for studerende og andre yngre forskere inden for de forskningsmæssige og kliniske områder, som Afdeling for Vækst og Reproduktion allerede beskæftiger sig med. Derudover har vi udenlandske ph.d.-studerende, der laver en del af deres ph.d.-projekt her i afdelingen i samarbejde med de danske ph.d.-studerende og forskere. EDCMaRC arbejder tæt sammen med

førende internationale forskere, som er i København i kortere eller længere perioder, dels for at undervise i de kurser EDCMaRC udbyder, dels for at samarbejde med afdelingens forskere om videnskabelige projekter.

Struktur og beliggenhed

EDMaRC er placeret på Rigshospitalet ved Afdeling for Vækst og Reproduktion, men hører i lige så høj grad til Københavns Universitet. Centret ledes af professor Anders Juul, og til centret er knyttet en videnskabelig styregruppe bestående af forskere fra Sverige, USA, England, Finland og Danmark.

Økonomisk støtte

Etableringen af EDCMaRC blev støttet økonomisk af en bevilling fra Kirsten og Freddy Johansens Fond. Den fortsatte drift af EDCMaRC støttes af midler fra den danske stat.

Læs mere på www.edmarc.net

Center for Hormonforstyrrende Stoffer

Center for Hormonforstyrrende Stoffer er et tværgående fagligt netværk, der opbygger ny viden om hormonforstyrrende stoffer.

Centret har siden dets åbning i 2008 igangsat og koordineret undersøgelser, der belyser hormonforstyrrende stoffers effekter på mennesker og miljø. Vi afholder informationsdage, der er åbne for offentligheden, og deler ny videnskabelig viden på området med Miljøstyrelsen. Vi har særligt fokus på danske forhold, og arbejdet er målrettet myndighedernes forebyggende indsats.

Aktuelt leder forskere i afdelingen og EDMaRC syv projekter, der helt eller delvist finansieres af Center for Hormonforstyrrende Stoffer:

- Determinanter for mandlig reproduktion (DeMaRe)
- COPENHAGEN Minipuberty Study: naturlige kønshormoner igennem første leveår

- Humane 'hanging-drop' vævskulturmodeller til mekanistiske studier af hormonforstyrrende effekter på den humane føtale testikeludvikling
- Non-genomiske effekter af hormonforstyrrende stoffer direkte på sædceller
- Human biomonitering af traditionelle og nye phthalater målt hos danske nyfødte og deres forældre
- Human biomonitering af triclosan, chloro- og phenylphenoler, benzophenoner, bisphenol A og andre bisphenoler målt hos danske nyfødte/småbørn og deres forældre
- Undersøgelse af mulighed for ny screeningsmodel for identifikation af hormonforstyrrende effekter via den G-proteinkoblede østrogen receptor 1 GPER1

Læs mere på www.cend.dk

Centerleder	Forskningsleder Anne-Maria Andersson, Rigshospitalet
Deltagende enheder	Afdeling for Vækst og Reproduktion, Rigshospitalet / EDMaRC Biologisk Institut, Syddansk Universitet DTU Fødevareinstituttet
Økonomisk støtte	Finansieret af Folketingets Fælles Kemiindsats (2018-2021)



Forskningsområder



Translational forskning på Vækst og Reproduktion

Afdelingens forskning tager udgangspunkt i klinikkens patienter og kredser om hovedtemaerne vækst, pubertet, mandlig infertilitet, testikulært dysgenese syndrom og variationer i kønskaraktistika. Der er en del overlap mellem områderne og fælles for dem er, at hormoner spiller en central rolle.

Inspirationen til vores forskning kommer fra de patienter, vi ser i afdelingens ambulatorium. For mange patienters vedkommende har vi ikke umiddelbart en forklaring på deres problem. Hvorfor er en mand infertil? Hvorfor går en pige for tidligt i pubertet? Og hvorfor ser vi flere og flere af disse patienter? Hvorfor vokser det lille barn ikke ordentligt? Og hvordan kan vi forstå den forstyrrede hormonproduktion fra binyrerne hos patienter med adrenogenitalt syndrom? Vi ønsker med vores translationelle forskning at besvare disse spørgsmål. Vi ved, at der ofte er tale om komplekse årsager, hvor genetisk følsomhed spiller sammen med forhold i fostertilværelsen og livsstilen her og nu.

Vi angriber forskningstemaerne fra forskellige vinkler. Epidemiologiske studier kombineres med molekylærbiologiske analyser, hormonanalyser, analyser af kemikalier i kroppen samt basale og funktionelle studier, der foretages på vævsprøver og kliniske undersøgelser, som vores patienter deltager i.

Det er afgørende for vores translationelle forskning, at den kliniske hverdag og laboratorierne er integrerede og fysisk tæt på hinanden - at læger og sygeplejerske mødes med kemikere og basalforskere ved kaffemaskinen.

I næsten alle vores projekter samarbejder vi med andre forskere fra både Danmark og udlandet.



Vækst

Vi udreder og diagnosticerer mange børn med lille eller stor højde. Ud fra barnets knoglealder kan vi vurdere, hvor meget vækst barnet har til gode og give et kvalificeret bud på sluthøjden. Mange børn med lille eller stor højde vokser som de skal ud fra deres genetiske potentiale. Disse børn kan og skal ikke behandles. Det er dog altid vigtigt at udelukke, om de har en underliggende sygdom, der kan forklare vækstforstyrrelsen.

Vækst og behandling

Afdeling for Vækst og Reproduktion varetager væksthormonbehandling af patienter, der har væksthormonmangel på grund af hypofysesygdom eller er væksthæmmede på grund af alvorlig nyresygdom, Turner syndrom, Prader Willi syndrom, Noonan syndrom eller lav fødselsvægt. Behandlingen med væksthormon justeres efter vækstrespons, knoglemodning og vækstoffaktoren IGF-I. Stor højde, herunder syndromer med kæmpevækst (gigantisme) udredes også på afdelingen. Effekten af østrogenbehandling på højdevæksten blev evalueret i et forskningsprojekt (ClinicalTrials.gov NCT02638922).

Vækstforskning

Vi forsker i faktorer, der regulerer vækst og væksthormon-IGF hormonaksen samt sammenhængen mellem vækst og pubertet. Et eksempel er vores forskning i SHOX-genet, der sidder på kønskromosomerne og er væsentligt for højdeudviklingen.

GH (Growth Hormone) database

For at kunne vurdere effekt og bivirkninger ved væksthormonbehandling har vi etableret en klinisk forskningsdatabase med data fra over 1.000 patienter, som har fået behandling med væksthormon. Flere igangværende projekter baseres på GH databasen, fx et projekt om piger med Turner syndrom.

GH databasen inkluderer kliniske og biokemiske data på mere end 1.000 børn og unge, som er behandlet med væksthormon.

Databasen er godkendt af Styrelsen for Patient-sikkerhed (sagsnr. 3-3013-2022/1) og Datatilsynet (rh-2016-177) til kvalitetssikring og forskning.

Danish-American Research Exchange (DARE)

Skolarstipendiat Anna Sophie Kjær er optaget på Lundbeckfondens forskningsprogram DARE. Anna skal forske på Stanford University i San Francisco og følge skræddersyede kurser i forskningsepidemiologi og entrepreneurship.

Projekttitel Tracking and life-time exposure to circulating IGF-I; Effect of age, sex, BMI, puberty and growth hormone intervention

Mentorer Professor Andrew Hoffman, Stanford University, US
Professor Anders Juul, Rigshospitalet, DK

Udvalgte referencer

Wang AC, Hagen CP, Nedaeifard L, Juul A, Jensen RB. Growth and Adult Height in Girls with Turner Syndrome Following IGF-I Titrated Growth Hormone Treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(8):dga274.

Juul A, Skakkebaek N. Why do normal children have acromegalic levels of IGF-I during puberty? *J Clin Endocrinol Metab* 2019; 104(7):2770-2776

Upners EN, Juul A. Evaluation and Phenotypic Characteristics of 293 Danish Girls with Tall Stature: Effects of Oral Administration of Natural 17β-Estradiol. *Pediatr Res* 2016, 80(5):693-701.



The North European Small for Gestational Age Study (NESGAS)

NESGAS er et multicenterstudie, der undersøger effekten af væksthormonbehandling af børn med lille højde, som er født med en lav fødselsvægt (SGA, small for gestational age).

Børn med lav højde, som er født SGA, har kunnet få behandling med væksthormon siden 2003. NESGAS, der blev startet i 2004 som et investigator-initieret studie, belyser den optimale dosering af væksthormon til børnene og eventuelle kort- og langtidseffekter på sukkerstofsifte og kropssammensætning.

I undersøgelsen er 110 børn blevet randomiseret til tre forskellige behandlingsregimer med væksthormon (33 µg/kg/dag, 66 µg/kg/dag, eller IGF-I titreret dosering). Børnenes sukkerstofsifte, kropssammensætning og knoglealder er vurderet årligt. Farmakogenetiske undersøgelser (MetaboChip) og undersøgelse af genetiske variationer i væksthormonreceptoren er foretaget for at identificere nye genetiske variationer med betydning for effekten af væksthormonbehandling.

En stor del af studiets deltagere har opnået deres sluthøjde, og nu analyseres tidspunkt for pubertetsstart og graden af vækstsput i puberteten.

Principal investigator	Anders Juul, Afdeling for Vækst og Reproduktion, Rigshospitalet
Deltagende centre	Malmø, Stockholm, Dublin, Birmingham, Cambridge og København
Økonomisk støtte	Novo Nordisk (unrestricted grant)

Udvalgte publikationer

Wegmann MG*, Jensen RB*, Thankamony A, Frystyk J, Roche E, Hoey H, Kirk J, Shaikh G, Ivarsson SA, Söder O, Dunger DB, Juul A. Increases in Bioactive IGF do not Parallel Increases in Total IGF-I During Growth Hormone Treatment of Children Born SGA. *joint first authorship. **J Clin Endocrinol Metab.** 2020;105(4):1-8.

Wegmann MG, Thankamony A, Roche E, Hoey H, Kirk J, Shaikh G, Ivarsson SA, Söder O, Dunger DB, Juul A, Jensen RB. The exon3 deleted growth hormone receptor gene polymorphism (d3-GHR) is associated with insulin and spontaneous growth in short SGA children (NESGAS). **Growth Horm IGF Res.** 2017;35:450-51

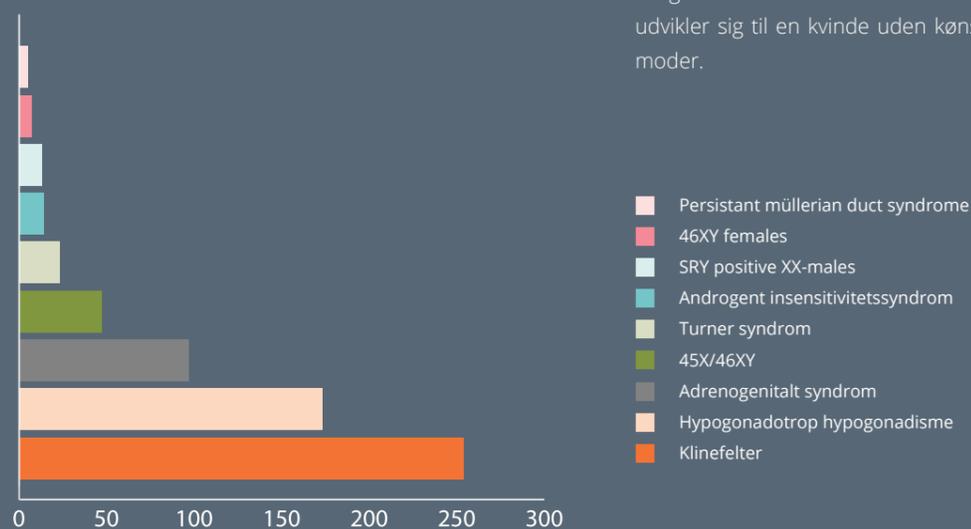
Thankamony A, Jensen RB, O'Connell SM, Day F, Kirk J, Donaldson M, Ivarsson SA, Söder O, Roche E, Hoey H, Ong KK, Dunger DB, Juul A. Adiposity in children born small for gestational age is associated with β -cell function, genetic variants for insulin resistance, and response to growth hormone treatment. **J Clin Endocrinol Metab.** 2016;101(1):131-142

Variationer i kønskarakteristika

Kønsudviklingen finder primært sted i fostertilværelsen og i puberteten. Ændringer i kønsudviklingen kan komme til udtryk som variationer i kønskarakteristika, også kaldet differences of sex development (DSD). Afdeling for Vækst og Reproduktion har ekspertfunktion i disse tilstande og ser patienter fra Danmark, Grønland og Færøerne.

Patienter og forskning

DSD kan inddeles i tre overordnede kategorier: kønskromosom-DSD, 46XX-DSD og 46XY-DSD. Eksempler på patienter med kønskromosom-DSD er Klinefelter syndrom, Turner syndrom og SRY-positiv 46XX-male tilstand. Vi følger cirka 250 patienter med Klinefelter syndrom i alle aldre, og flertallet behandles med testosteron, får kontrolleret kropssammensætning og får støtte til eventuelle psykosociale udfordringer. Afdelingslæge Lise Aksglæde er speciallæge i klinisk genetik, og blev rekrutteret til at optimere behandlingen af patienter med kønskromosom-DSD. Piger med Turner syndrom behandles med væksthormon og østrogen i puberteten.



Vi har diagnosticeret og behandlet mere end 600 patienter med forskellige former for DSD. Bemærk at Klinefelter syndrom dækker over 47XXY, 48XXXY og 46XY/47XXY mosaikker, androgen insensitivitetssyndrom inkluderer både den partielle og den komplette form, og gruppen af 46XY females dækker piger og kvinder, der har et Y-kromosom.

Den mest almindelige form for 46XX-DSD er en binyresygdom, adrenogenitalt syndrom (AGS), hvor for meget mandligt hormon kan give piger et maskulint præg ved fødslen med fx stor klitoris, og senere øget behåring og forstyrret cyklus. Mere end 100 børn og voksne mænd med AGS følges på afdelingen. De følges med blodprøve- og klinisk kontrol, og der foretages ultralyd af testiklerne for at vurdere, om patienten har udviklet AGS knuder i testiklerne. Vi forsker i at forbedre AGS diagnostik og monitorering.

Den hyppigste 46XY-DSD-tilstand er androgen insensitivitetssyndrom (AIS), der skyldes en mutation i genet for androgenreceptoren. Hvis mutationen medfører at receptoren kun virker delvist (partiel AIS, PAIS), kan det hos drenge komme til udtryk i form af små kønsorganer, brystudvikling og nedsat sædproduktion. Behandlingen kan indebære højdosis testosteron for at overkomme ufølsomheden overfor androgener. Hvis mutationen derimod medfører, at receptoren slet ikke virker (komplet AIS, CAIS), vil kroppen ikke reagere på mandlige hormoner, men kun på kvindelige hormoner. Man fødes derfor som pige, der senere udvikler sig til en kvinde uden kønsbehåring og uden livmoder.

Afdelingen deltager i to internationale multicenterstudier, der vedrører behandling af patienter med AGS:

Randomiseret klinisk undersøgelse (fase 3) af langtidsvirkende hydrokortison (Chronocort, Diurnal, DIUR005/DIUR006) (EudraCT # 2015-000711-40)

Randomiseret klinisk undersøgelse af en CRF receptor antagonist (Tildacerfont, Spruce) (EudraCT# 2019-004764-22)

DSD database og biobank

Databasens formål er at kvalitetssikre vores behandling af patienter med DSD og muliggøre forskningsprojekter i betydningen af DSD. Kliniske og biokemiske data fra cirka 940 patienter med DSD indgår.

Databasen er godkendt af Sundhedsstyrelsen (3-3013-1376/1/) og Datatilsynet (2012-58-0004).

AGS HOTLINE

Afdelingen har etableret en telefonisk hotline for patienter med AGS, der er tilgængelig døgnet rundt. Her får de eksperthjælp til justering af medicin i tilfælde af akut sygdom.

Overlæge Katharina Main er professor i pædiatri ved Københavns Universitet med speciale i DSD

Udvalgte publikationer

Clausen CS, Ljubicic ML, Main KM, Andersson AM, Petersen JH, Frederiksen H, Duno M, Johannsen T, Juul A. Congenital Adrenal Hyperplasia in Children: A Pilot Study of Steroid Hormones Expressed as Sex- and Age-related Standard Deviation Scores. **Horm Res Paediatr** 2020, in press

Main KM, Ljubicic ML, Pedersen AT, Johansen TH, Thorup J, Ifaoui IBR, Aksglæde L, Brodtkorb P, Rasmussen B, Jørgensen A, Jørgensen N, Rasmussen ÅK, Thomasen MV, Juul A. Diagnostik og behandling af patienter med 'Differences (Disorders) of Sex Development'. **Ugeskr Læger** 2019; 181: 133-137

Ljubicic ML, Jørgensen A, Acerini C, Andrade J, Balsamo A, Bertelloni S, Cools M, Cuccaro RT, Darendellier F, Flück CE, Grinspon RP, Maciel-Guerra A, Guran T, Hannema S, Lucas-Herald AK, Hiort O, Holterhus PM, Lichiardopol C, Looijenga LHJ, Ortolano R, Riedl S, Ahmed SF, Juul A. Clinical but not histological outcomes in males with 45,X/46,XY mosaicism vary depending on reason for diagnosis. **J Clin Endocrinol Metab** 2019; 104(10): 4366-81.

Hellmann P, Christiansen P, Johannsen TH, Main KM, Duno M, Juul A. Males with Partial Androgen Insensitivity Syndrome: A longitudinal follow-up of growth, reproductive hormones and the development of gynaecomastia. **Arch Dis Child** 2012; 97: 403-9.



Transkønnede børn og unge

Børn og unge under 18 år med kønsdysfori, også kaldet transkønnethed, kan blive udredt og få hormonel behandling, hvis de ønsker det.

En person med kønsdysfori oplever et betydeligt misforhold mellem kroppens udseende og egen oplevet kønsidentitet, hvilket medfører stort fysisk ubehag og psykisk belastning. Det er uvist, hvad årsagerne er til kønsdysfori, men der ses i alle lande flere og flere unge og voksne, som henvender sig for at få hjælp.

Afdeling for Vækst og Reproduktion er sammen med Sexologisk Klinik på Rigshospitalet og Børne-Unge-Psykiatri på Bispebjerg Hospital det nationale multidisciplinære team, som siden 2016 har varetaget udredning, forløbsstøtte og behandling af børn med kønsdysfori. Her deltager børnepsykiatere, sexologer, (special)psykologer og børneendokrinologer.

Hormonbehandling til transkønnede

På afdelingen tilbydes hormonbehandling, som består af 'stophormon' og 'krydshormon'. Stophormon (GnRH analog) sætter puberteten på pause og giver den unge tid til refleksion, uden at der opleves uønskede kropsforandringer som bryster, menstruation eller dyb stemme og kropsbehåring. Når den unge med transkønnethed er blevet så afklaret som muligt i sit valg, kan vi yderligere støtte processen med krydshormon, dvs. testosteron til dem med kvindeligt fødselskøn (female to male) og østradiol til dem med mandligt fødselskøn (male to female). Unge med mandligt fødselskøn tilbydes også sæddeponeering, hvis det er biologisk muligt, inden opstart af krydshormon. Behandling med krydshormon starter typisk i 15 til 17 års-alderen og fortsætter resten af livet.

Unge transkønnede kan henvises til kirurgisk behandling fra de er 18 år, hvor det også bliver muligt at skifte CPR nummer.

Vi registrerer systematisk effekten af stophormon og krydshormon på reproduktionshormoner og kropssammensætning som led i kvalitetssikring af vores behandling, og ønsker på sigt at anvende denne viden til at forbedre behandlingen.

Projektet er godkendt af Videnskabsetisk Komite (VEK: H-18050607)

Professor Katharina Main er bestyrelsesmedlem i Center for Kønsidentitet København. Hun er også med i Videncenter for Kønsidentitet og Arbejdsgruppen for kirurgiske retningslinjer for transkønnede, der begge hører under Sundhedsstyrelsen.

Tilbud om behandling til transkønnede børn og unge følger Sundhedsstyrelsens vejledning, der tager udgangspunkt i internationale guidelines og anbefalinger fra *World Professional Association for Transgender Health*.

Udvalgte publikationer

Sundhedsstyrelsen 2017: Vejledning om sundhedsfaglig hjælp ved kønsidentitetsforhold: <https://www.retsinformation.dk/Forms/R0710.aspx?id=193798>

Skordis N, Butler G, de Vries MC, Main KM, Hannema S: ESPE and PES International Survey of centers and clinicians delivering specialist care for children and adolescents with gender dysphoria. **Horm Res Paediatr 2018;** 90(5): 326-331.

Minipubertet

Mus og rotter begynder kønsmodningen umiddelbart efter fødslen. Hos mennesket er det den generelle opfattelse, at kønsmodningen først begynder i 10-11-årsalderen. Det har dog vist sig, at mennesket også starter puberteten lige efter fødslen. Den lukkes imidlertid hurtigt ned igen. Således danner nyfødte børn kønshormoner, endog i høje niveauer i de første levemåneder. Efter få måneder undertrykkes hormonproduktionen igen til næsten umålelige niveauer. Fænomenet kaldes 'minipuberteten' og kan formentlig forudsige den reproduktive kapacitet i voksenlivet. Minipuberteten er vigtig for diagnostik af børn med DSD, idet man kan vurdere gonadefunktionen i dette tidlige tidsvindue. Vi ved imidlertid kun lidt om minipubertets typiske tidsforløb, og om hvilke faktorer, der regulerer den tidlige hormonproduktion.

Minipubertetskohorte

Vi startede derfor The COPENHAGEN Minipuberty Study i 2016 – et prospektivt kohortestudie af 200 raske trioer bestående af mor, far og nyfødt, som følges fra graviditeten og gennem barnets første leveår med seks gentagne undersøgelser og indsamling af blod- og urinprøver. Moder-mælk bliver også indsamlet.

Minipubertetskohorten forventes gennem 4 ph.d./postdoc projekter bl.a. at kunne give svar på:

- Hvornår de højeste værdier af endogene kønshormoner og vækstfaktorer i minipuberteten ses, hvordan deres forløb er og hvad regulerer dem?
- Hvordan normal vækst hos et barn er – også sat i forhold til hormonprofil?
- Hvilke genetiske og epigenetiske faktorer, der påvirker minipuberteten?

Med udgangen af 2019 er alle børn færdigundersøgt. Der er i alt foretaget 1.258 undersøgelser, taget 802 blodprøver på børnene og opsamlet 539 urinprøver. Nu venter arbejdet med at analysere data, udgive artikler om emnet og anvende den nye viden i det kliniske arbejde.

Stor tak til alle de deltagende familier som desuden har givet skriftlig tilladelse til anvendelse af foto af deres barn (se næste side).

Principal investigator	Anders Juul, Afdeling for Vækst og Reproduktion
Deltagende centre	Afdeling for Vækst og Reproduktion og Obstetrisk Klinik, Rigshospitalet
Økonomisk støtte	Aase og Ejnar Danielsens Fond, RH forskningsudvalg, RegionH, CeHoS, andre mindre private fonde
Godkendelser	Clinicaltrials.gov (NCT02784184) / VEK (H-15014876) / Datatilsynet (RH-2015-210)

Udvalgte publikationer

Aksglaede L, Davis SM, Ross JL, Juul A. Minipuberty in Klinefelter syndrome: Current status and future directions. **Am J Med Genet C Semin Med Genet.** 2020;10.1002/ajmg.c.31794.

Johannsen TH, Main KM, Ljubicic ML, Jensen TK, Andersen HR, Andersen MS, Petersen JH, Andersson A-M, Juul A. Sex-Differences in Reproductive Hormones during Mini-Puberty in Infants with Normal and Disordered Sex Development. **J Clin Endocrinol Metab** 2018;103(8):3028-3037.





Pubertet

I 2006 havde halvdelen af alle danske piger begyndende brystudvikling, da de fyldte 10 år. 20 år tidligere så man først denne markering af pubertetsstart et år senere, nemlig i 11-års alderen. Tendensen med tidligere pubertetsstart observeres nu over hele verden, og vi ved endnu ikke, hvad der ligger bag.

Vores unikke kohortestudie, The COPENHAGEN Puberty Study (Clinical Trials.gov: NCT02784184, VEK: H-15014876, Datatilsynet: 2015-41-4494) danner basis for afdelingens forskning i den normale pubertet. En lang række ph.d.-projekter har belyst forskellige aspekter af pubertets indtræden, herunder betydningen af kropssammensætningen og udsættelse for hormonforstyrrende stoffer (phthalater) samt genetiske og epigenetiske variationers betydning. Studiet blev muliggjort af en bevilling fra Kirsten og Freddy Johansens Fond

Vi planlægger en stor opfølgende undersøgelse af københavnske skolebørn, for at se om tendensen fra 2006 fortsætter i retning af endnu tidligere pubertet hos danske børn. Projektet INTREPID er godkendt af VEK (H-19087825) og Datatilsynet (P-2020-322) og forventes at starte i 2021.

Pubertas præcox

Pubertas præcox (PP) er den kliniske betegnelse for for tidlig pubertet og defineres ved pubertetsstart før 8-årsalderen hos piger og før 9-årsalderen hos drenge. PP kan skyldes ændringer i hjernen (central PP, CPP) eller hormonpåvirkning fra andre organer (perifer PP). I mange tilfælde er årsagen dog ukendt. Tilstanden kan medføre lav sluthøjde og øget risiko for metabolisk syndrom og psykosociale problemer.

Hvis PP opdages i tide, kan puberteten bremses medicinsk. Herved lettes de psykologiske vanskeligheder, og der opnås større sluthøjde. Det er dog langt fra alle, som bør tilbydes behandling. Behandlingen indebærer indsprøjtning med depot GnRH analoger hver 3.-6. måned.

Afdelingen fik alene i 2019 henvist 160 nye børn med mistanke om pubertas præcox. Forekomsten har været markant stigende i Danmark de seneste 20 år

Pubertas præcox database

Vi har etableret en CPP database (Videnscenter for Datasikkerhed: P-2020-145, Styrelsen for patient-sikkerhed: 31-1521-50) hvor kliniske og biokemiske data fra mere end 2.300 drenge og piger med pubertas præcox er registreret. Det er verdens største database af sin slags, flere forskningsprojekter skal tage udgangspunkt i databasen, og tre yngre forskere arbejder på at opdatere den.

Udvalgte publikationer

Eckert-Lind C, Busch AS, Petersen JH, Biro FM, Butler G, Bräuner EV, Juul A. Worldwide secular trends in age at pubertal onset among girls assessed by breast development: A systematic review and meta-analysis. **JAMA Pediatr.** 2020;174(4):e195881.

Bräuner EV, Busch AS, Eckert-Lind C, Koch T, Hickey M, Juul. Marked increase in the incidence of central precocious puberty and its variants: A nationwide registry-based study 1998-2017. **JAMA Network Open** 2020, in press

Busch AS, Hagen CP, Juul A. Heritability of pubertal timing: detailed evaluation of specific milestones in healthy boys and girls. **Eur J Endocrinol.** 2020;EJE-20-0023.R2.

Busch AS, Hollis B, Day FR, Sørensen K, Aksglaede L, Perry JB, Ong KK, Juul A, Hagen CP. Voice break in boys – temporal relations with other pubertal milestones and likely causal effects of BMI. **Hum Reprod** 2019;34(8):1514-22.



Mandlig infertilitet

Vi ser i klinikken en del mænd, som bliver henvist fordi de har problemer med at gøre deres partner gravid. En nærmere udredning kan f.eks. vise at manden har aflukkede sædledere, manglende produktion af sædceller, genetiske eller kromosomale forandringer eller ubalance i de hormoner, der regulerer funktionen af testiklerne.

Afdeling for Vækst og Reproduktion er som den eneste afdeling i Danmark certificeret af European Academy of Andrology (EAA) til behandling og uddannelse af læger med ekspertfunktion inden for mandlige reproduktionssygdomme.

Sædkvaliteten blandt danske unge mænd

Afdeling for Vækst og Reproduktion har siden 1996 monitoreret sædkvaliteten blandt unge, danske mænd. Vi undersøger cirka 300 mænd om året. Den seneste status fra 2018 viser:

- Den mediane sædcellekoncentration er 44 millioner/ml
- 22 procent af de unge mænd har en optimal sædkvalitet
- 25 procent af de unge mænd har en sædkvalitet, der er så lav, at mændene sandsynligvis vil være længere tid om at gøre deres partner gravid
- 16 procent har en sædkvalitet, der gør, at de sandsynligvis får brug for fertilitetsbehandling for at få et barn.

Ud over sædprøven, har vi også indhentet blod- og urinprøver fra de unge mænd og fået en række andre oplysninger fra dem. De bruges alle i vores videnskabelige undersøgelser af årsager til dårlig sædkvalitet.

Sædkvalitetsovervågningen modtager finansiel støtte fra Sundhedsministeriet og er godkendt af Videnskabetisk Komite (H-KF-289428).

Udvalgte publikationer

Bräuner EV, Nordkap L, Priskorn L, Hansen ÅM, Bang AK, Holmboe SA, Schmidt L, Jensen TK, Jørgensen N. Psychological stress, stressful life events, male factor infertility, and testicular function: a cross-sectional study. **Fertil Steril.** 2020;113(4):865-875.

Priskorn L, Bang AK, Nordkap L, Krause M, Mendiola J, Jensen TK, Juul A, Skakkebaek NE, Swan SH, Jørgensen N. Anogenital distance is associated with semen quality but not reproductive hormones in 1106 young men from the general population. **Hum Reprod.** 2019;34(1):12-24.

Priskorn L, Nordkap L, Bang AK, Krause M, Holmboe SA, Egeberg Palme DL, Winge SB, Mørup N, Carlsen E, Joensen UN, Blomberg Jensen M, Main KM, Juul A, Skakkebaek NE, Jensen TK and Jørgensen N. Average sperm count remains unchanged despite reduction in maternal smoking: results from a large cross-sectional study with annual investigations over 21 years. **Hum Reprod.** 2018;33(6):998-1008.



Spermatozofunktion

Spermatozoen – sædcellen – er en højt specialiseret celle-type og helt afgørende for mandlig fertilitet. Forskere ved afdelingen undersøger specifikke funktionelle elementer af spermatozoen i relation til så forskellige områder som fertilitetsbehandling, hormonforstyrrende stoffer og mandlig prævention.

Akrosomer

Akrosomet, der udgør spidsen af spermatozoen, er nødvendig for sædcellens evne til at trænge igennem ovarievæggen og befrugte ægget. Hos nogle mænd er akrosomet beskadiget på overraskende mange sædceller, hvilket gør, at de ikke kan befrugte ægget. Denne nye viden kan bruges til at skræddersy ufrivilligt barnløse pars fertilitetsbehandling. Ved på forhånd at vurdere, om akrosomerne på mandens spermatozoer er intakte, vælger man nu den mest hensigtsmæssige fremgangsmåde fra starten og kan dermed spare parret for belastende og ineffektive behandlinger.

CatSper

Ionkanalen CatSper er specifik for spermatozoer og central i reguleringen af sædcellens funktioner, heriblandt evnen til at kunne bevæge sig. Forskellige miljøkemikalier, som mennesker udsættes for, kan påvirke spermatozofunktionen direkte gennem interaktion med CatSper. For eksempel kan solfiltre påvirke spermatozoernes svømmeadfærd via CatSper og dermed ændre sædcellernes bevægelse frem mod ægget.

I kraft af sin specifikke, funktionelle rolle er CatSper også et interessant og lovende mål for udvikling af et præventionsmiddel til mænd. Til udforskning af dette fik læge, postdoc Anders Rehfeld tildelt en 2-årig postdoc stilling i BRIDGE programmet, hvor potente non-steroid hæmmere af CatSper kanalen undersøges og videreudvikles.

BRIDGE – Translational Excellence Programme

Forsker	Anders Rehfeld, postdoc ved Afdeling for Vækst og Reproduktion, Rigshospitalet
Titel	Development of a novel male contraceptive through specific inhibition of the CatSper ion channel in human sperm cells
Mentorer	Professor Hans Bräuner-Osborne og Lektor Bo Hjorth Bentzen, Sundhedsvidenskabeligt Fakultet, Københavns Universitet Professor Anders Juul, Afdeling for Vækst og Reproduktion, Rigshospitalet

Udvalgte publikationer

Rehfeld A, Egeberg Palme DL, Almstrup K, Juul A, Skakkebaek NE. Medium-throughput Screening Assays for Assessment of Effects on Ca²⁺-Signaling and Acrosome Reaction in Human Sperm. **J Vis Exp.** 2019;(145).

Egeberg Palme DL, Rehfeld A, Bang AK, Nikolova KA, Kjærulff S, Petersen MR, Jeppesen JV, Glensbjerg M, Juul A, Skakkebaek NE, Ziebe S, Jørgensen N, Almstrup K. Viable acrosome-intact human spermatozoa in the ejaculate as a marker of semen quality and fertility status. **Hum Reprod.** 2018;33(3):361-371.

Rehfeld A, Egeberg D, Almstrup K, Holm Petersen J, Dissing S, Skakkebaek NE. Chemical UV filters can affect human sperm function in a progesterone-like manner. **Endocr Connect.** 2018;7(1):16-25.



Hypogonadotrop hypogonadisme

Hypofysens sekretion af gonadotropinerne FSH og LH stimulerer hos mænd testiklen til at danne testosteron, som sikrer 1) virilisering af kønsorganerne i fostertilværelsen, 2) testiklernes placering i pungen, 3) spontan pubertetsudvikling og 4) testiklernes testosteron- og sædcelleproduktion i voksenlivet. Mangel på FSH og LH (hypogonadotrop hypogonadisme) kan være medfødt eller erhvervet (efter fx hypofyseadenom eller hjernetumor).

Vi har vist mutationer i en lang række gener (FGFR1, KAL1, GNRHR, PROK2, CDH7 etc) hos danske mandlige patienter med medfødt hypogonadotrop hypogonadisme. Kendskab til den specifikke mutation er af stor betydning i den genetiske rådgivning af familien.

Patienterne behandles med kønshormon i minipuberteten, gennem puberteten og i voksenlivet. Desuden kan særlig behandling af mænd (spermatogeneseinduktion) med FSH og hCG gives ved ønske om børn. Det er en højt-specialiseret andrologisk behandling som reguleres efter blandt andet inhibin B niveau, testikelvækst og sædcellekoncentration.

Anders Juul repræsenterer Danmark i det store EU COST netværk, COST action BM1105. I regi af netværket, som også har aktiv deltagelse af patientorganisationer, har afdelingen deltaget i udarbejdelse af internationale behandlingsguidelines og patientfoldere.

Udvalgte publikationer

Jespersen K, Ljubicic ML, Johannsen TH, Christiansen P, Skakkebaek NE, Juul A. Distinguishing between hidden testes and anorchia: The role of endocrine evaluation in infancy and childhood. **Eur J Endocrinol.** 2020; EJE-20-0041.R1.

Badiu C, BoComi M, Borshchevsky I, Cools M, Craen M, Ghervan C, Hauschild M, Hershkovitz E, Hrabovszky E, Juul A, ..., Young J, Dwyer AA. Developing and evaluating rare disease educational materials co-created by expert clinicians and patients: the paradigm of congenital hypogonadotropic hypogonadism **Orphanet J Rare Dis** 2017, 12(1):57. doi: 10.1186/s13023-017-0608-2

Varimo T, Hero M, Laitinen EM, Miettinen PJ, Tommiska J, Käsäkoski J, Juul A, Raivio T. Childhood growth in boys with congenital hypogonadotropic hypogonadism. **Pediatr Res.** 2016;79(5):7050709

Boehm U, Bouloux PM, Dattani MT, de Roux N, Dodé C, Dunkel L, Dwyer AA, Giacobini P, Hardelin JP, Juul A, Maghnie M, Pitteloud N, Prevot V, Raivio T, Tena-Sempere M, Quinton R, Young J. Expert consensus document: European Consensus Statement on congenital hypogonadotropic hypogonadism: pathogenesis, diagnosis and treatment. **Nat Rev Endocrinol.** 2015;11(9):547-64.



Crosstalk – knogler, hypofyse og gonader

Vitamin D og calcium, der som oftest forbindes med knogler, er også involveret i regulering af testiklerne. I afdelingen forskes i hvordan crosstalk imellem forskellige organer, typisk med knoglen i centrum, er med til at regulere nyre-, hypofyse- og gonadefunktion.

Forskningsområdet tager afsæt i funktionelle dyrestudier som kombineret med kliniske studier har vist en sammenhæng mellem vitamin D og mandlig reproduktion. Vi arbejder translationelt, idet indledende identifikation af fx en knoglemarkør i testiklerne eller en receptor for et hypofysehormon i nyren undersøges gennem funktionelle studier udført i mus og på humant væv. Er fundene interessante, belyser vi den kliniske betydning ved at teste effekten i relevante patientgrupper og om muligt i placebo-kontrolerede studier.

Etablering af gruppe i Boston

Afdelingens gruppe for knogle, mineral og gonadeendokrinologi rykkede, med Martin Blomberg Jensen i spidsen, til Boston i 2015-2018 og har efter hjemkomsten bevaret en tæt tilknytning til Roland Barons gruppe på Harvard University. Resultaterne af arbejdet, der i høj grad er genereret i samarbejde med internationale samarbejdspartnere, kommer i 2020 og 2021, når de igangsatte kliniske studier er færdige.

Den innovative del af vores forskning understreges af rækken af patenter, som vi søger at udvikle kommercielt. Der er desuden etableret et spinout firma (FertilityPro) og givet økonomisk støtte til patentering og kommercialisering (BioInnovation Institute, proof-of-concept midler).

I klinikken interesserer vi os for sjældne calcium-, vitamin- og fosfatforstyrrelser og samarbejder med pædiatere og endokrinologer regionalt og nationalt om at udrede og behandle disse med god sparring fra udenlandske kollegaer.

Udvalgte publikationer

Hansen LB, Kaludjerovic J, Nielsen JE, Rehfeldt A, Poulsen NN, Ide N, Skakkebaek NE, Frederiksen H, Juul A, Lanske B, Blomberg Jensen M. Influence of FGF23 and Klotho on male reproduction: Systemic versus direct effects. **FASEB J** 2020, in press

Mortensen LJ, Lorenzen M, Jørgensen N, Andersson AM, Nielsen JE, Petersen LI, Lanske B, Juul A, Hansen JB, Blomberg Jensen M. Possible link between FSH and RANKL release from adipocytes in men with impaired gonadal function and Klinefelter Syndrome. **Bone** 2019, 123:103-114

Blomberg Jensen M, Lawaetz JG, Petersen JH, Juul A, Jørgensen N. Effects of vitamin D supplementation on semen quality, reproductive hormones and live birth rate: a randomized clinical trial. **J Clin Endocrinol Metab** 2017, 103(3):870-881

Udstedte patentansøgninger

Blomberg Jensen M. Patent WO 2,012,116,699: "Active vitamin D and vitamin D analogs for use in vivo or in vitro fertilization." Submitted 28-02-2011 ACTI-VE-Now National phase - To be granted in Europe, US pending.

Blomberg Jensen M. Patent WO 13179609.6: "Antibodies and derivatives thereof for use in the treatment of male infertility." submitted 07-08-2013 resubmitted 06-08-2014, published Feb 2015. To be granted in EU and US

Blomberg Jensen M. Patent WO 13179XXX.6: "LHCGR for use in diagnosing and monitoring of men andrological diseases such as carcinoma in situ testis, and/or, invasive testis cancer, and/or prostate cancer, and/or Klinefelter Syndrome and/or a need of Androgen replacement therapy (ART) and/or gonadal dysfunction." submitted March-2015



Gynækomasti

Gynækomasti er den kliniske betegnelse for brystudvikling hos drenge og mænd. Gynækomasti er et meget almindeligt fænomen omkring puberteten, hvor cirka halvdelen af alle drenge udvikler brystkirtelvæv. Det er helt ufarligt og forsvinder hos de fleste inden for et år.

Hos voksne mænd kan gynækomasti skyldes mange forskellige sygdomme (fx hormonsygdomme, lever- eller nyresygdomme og i sjældne tilfælde testikelkræft). Det kan også ses som bivirkning til medicin, herunder anabole steroider, men i mange tilfælde kan man ikke finde årsagen. Det er vigtigt at sikre sig, at brystudviklingen ikke skyldes

en sygdom. Derfor får drenge og mænd med gynækomasti undersøgt deres hormoner, lever og nyrer og får ultralydsscannet testiklerne. Hvis man finder en udløsende årsag til brystudviklingen, behandles denne. Hvis ikke, ser man ofte tiden an, men i nogle tilfælde kan kirurgi komme på tale.

Afdelingen forsker i forekomsten af mulige genetiske og hormonelle årsager til gynækomasti både hos drenge og voksne mænd. Man ved ikke præcis, hvorfor nogle udvikler gynækomasti og andre ikke gør, men der er mistanke om, at det skyldes en ubalance i forholdet mellem østrogen og testosteron.

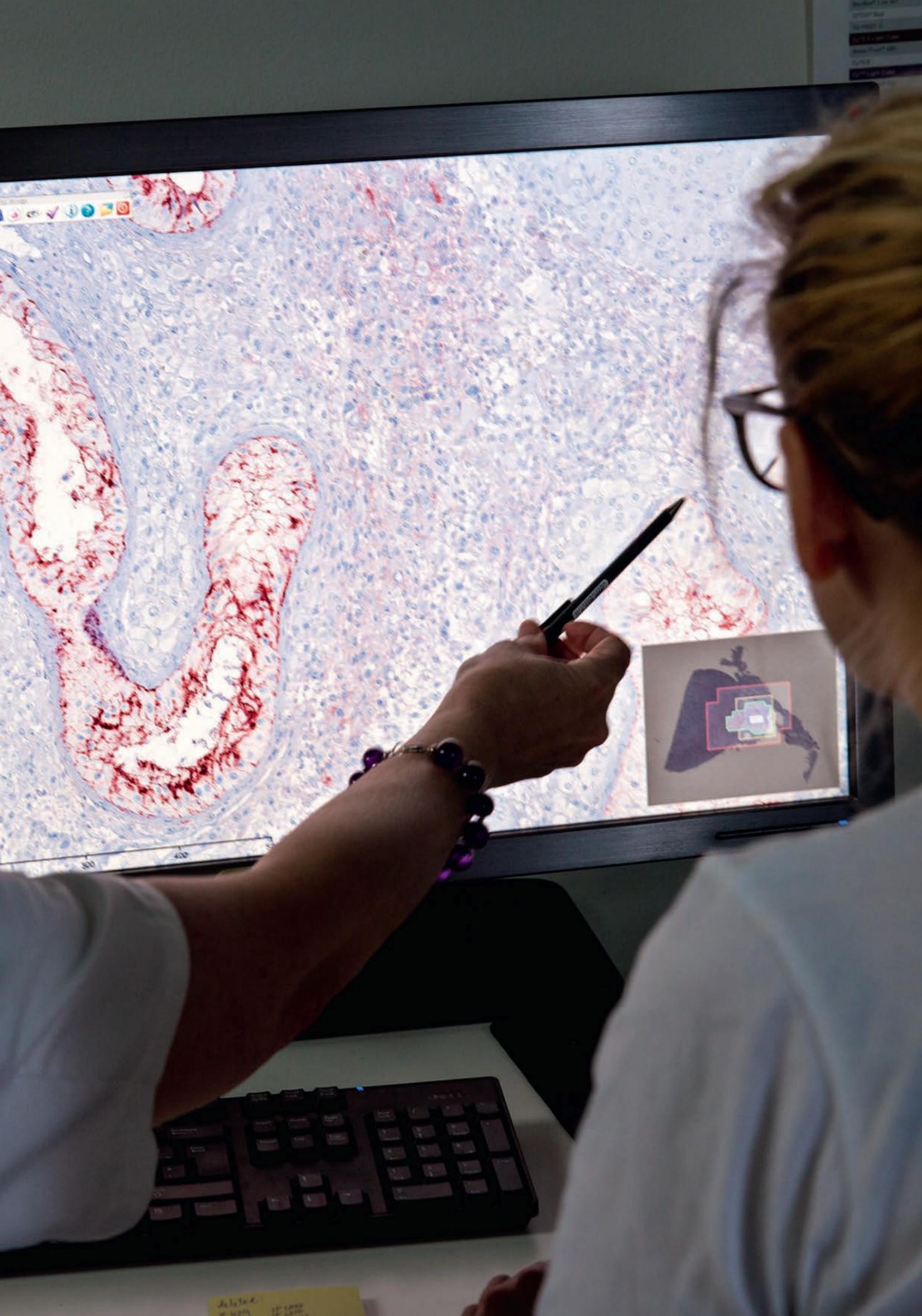
Udvalgte publikationer

Koch T, Bräuner EV, Busch AS, Hickey M, Juul A. Marked Increase in Incident Gynaecomastia: A 20-year National Registry Study 1998-2017. **J Clin Endocrinol Metab** 2020, in press

Kanakis GA, Nordkap L, Bang AK, et al. EAA clinical practice guidelines-gynaecomastia evaluation and management. **Andrology**. 2019;7(6):7780793

Mieritz MG, Christiansen P, Blomberg Jensen M, Joensen UN, Nordkap L, Olesen IA, Bang AK, Juul A, Jørgensen N. Gynaecomastia in 786 Adult Men: Clinical and Biochemical findings. **Eur J Endocrinol** 2017, 176(5):555-566

Mieritz MG, Rakêt LL, Hagen CP, Nielsen JE, Talman L-LM, Petersen JH, Sommer SH, Main KM, Jørgensen N, Juul A. A Longitudinal Study of Growth, Sex Steroids and Insulin-like Growth Factor I in boys with Physiological Gynaecomastia. **J Clin Endocrinol Metab** 2015; 100(10): 3752-9.

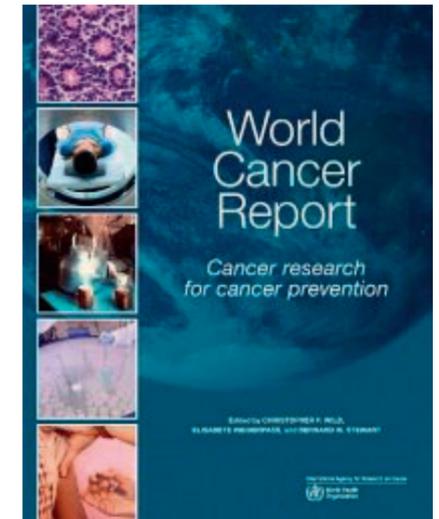


Testikelsyndromet TDS

Ved testikulært dysgenese syndrom (TDS) forstyrres testiklernes udvikling før fødslen, hvilket påvirker de sæddannende og hormonproducerende væv. I nogle tilfælde har denne påvirkning konsekvenser helt ind i voksenlivet.

TDS kan vise sig allerede ved fødslen som kryptorkisme og/eller hypospadi. Kryptorkisme er manglende nedstigning af den ene eller begge testikler til pungen, mens hypospadi er en misdannelse af penis, hvor urinrøret udmunder på undersiden af penis i stedet for på spidsen. TDS kan også komme til udtryk i voksenlivet, for eksempel i form af en forringet sædkvalitet eller lave testosteronniveauer. I nogle tilfælde ses også testikelkræft hos yngre mænd.

Professor Niels Erik Skakkebaek, der grundlagde og stadig er forsker i Afdeling for Vækst og Reproduktion, står bag hypotesen om TDS. Afdelingen har i mange år forsket i syndromets biologi, årsager og udbredelse, og gør det stadig, ligesom mange andre forskningsgrupper nu beskæftiger sig med området.

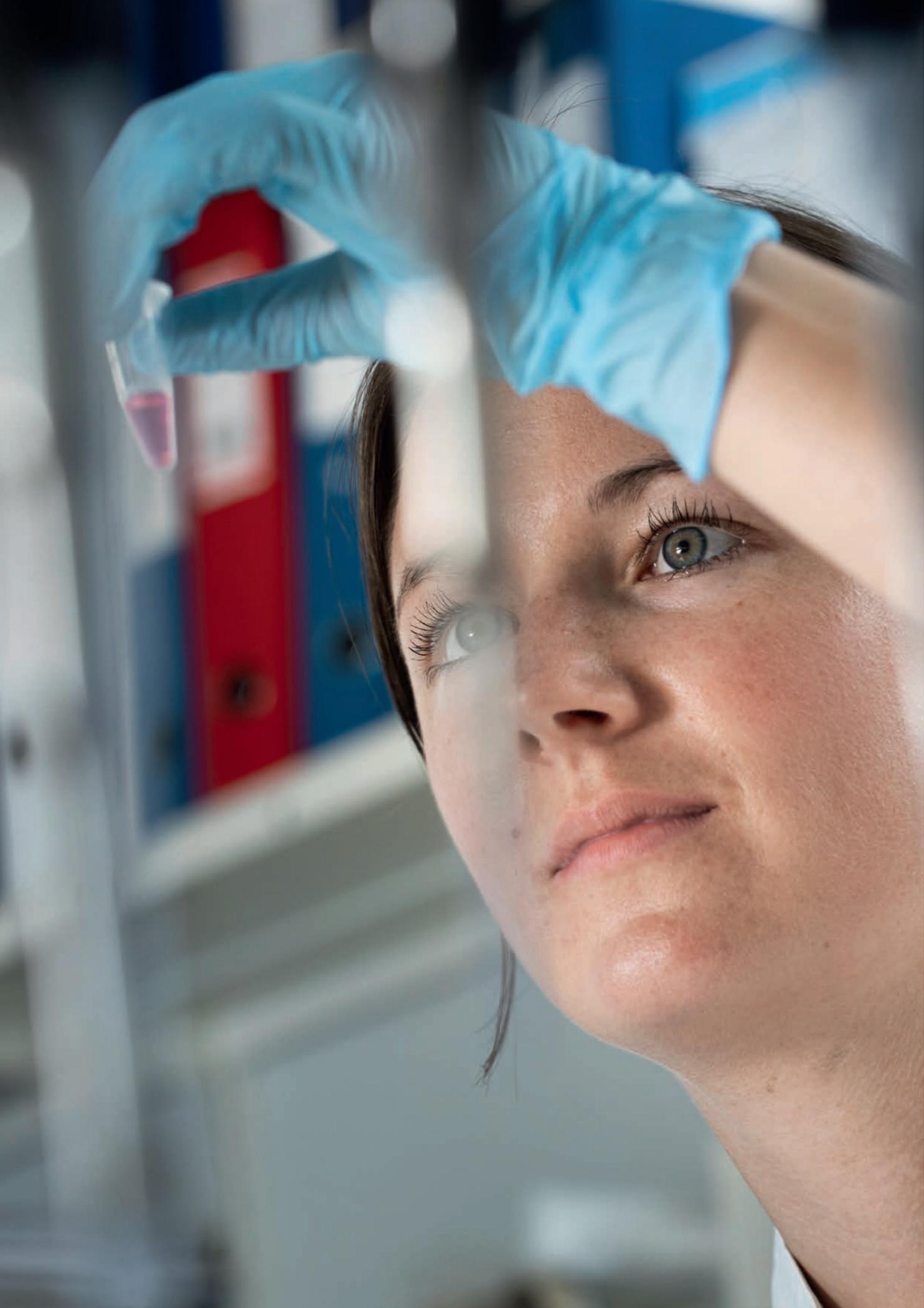


Afdelingens forskere skrev kapitlet om testikelkræft i World Cancer Report fra WHO og IARC

Udvalgte publikationer

The World Health Organization (WHO) and The International Agency for Research on Cancer (IARC). World Cancer Report: Cancer Research for Cancer Prevention. Edited by Wild CP, Weiderpass E, Stewart BW. **2020**

Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Buck Louis GM, Toppari J, Andersson AM, Eisenberg ML, Jensen TK, Jørgensen N, Swan SH, Sapra KJ, Ziebe S, Priskorn L, Juul A. Male Reproductive Disorders and Fertility Trends: Influences of Environment and Genetic Susceptibility. **Physiol Rev** **2016**, 96(1):55-97.



Føtal udvikling og testikelkræft

Testikelkræft udgør cirka 60% af alle kræfttilfælde hos mænd i alderen 20-40 år. Kræftformen opstår fra forstadiet germ cell neoplasia in situ (GCNIS), der ofte ses sammen med TDS og i tvetydige kønsorganer. GCNIS-celler ligner de germinale celler og opstår allerede under fosterudviklingen.

Forekomsten af testikelkræft er af uvisse årsager steget flerfold i løbet af det 20. århundrede. Den kraftige stigning må skyldes miljø eller livsstilsfaktorer, som påvirker den normale testikels udvikling i abnorm retning.

Testiklens signalveje

Forskere i afdelingen undersøger den føtale gonadeudvikling for bedre at forstå, hvordan testiklen udvikles og GCNIS opstår. Et aktuelt projekt identificerer gennem manipulation af ex vivo hanging-drop vævskulturer de signalveje, der afgør om og hvordan tidligt føtalt væv udvikles til ovarier eller testikler. Et andet forskningsprojekt har for nyligt påvist, at Nodal-signaler er involveret i udviklingen af germinale celler og i etableringen af de tubuli i testiklen, der danner rammen om spermatogenesisen.

Den maligne transformation af germinale celler til GCNIS-celler undersøges ved at kigge på hanging-drop vævskulturer dels af føtale germinale celler og dels af testikelvæv fra voksne mænd med GCNIS. Resultater fra ex vivo kultur af føtalt testikelvæv har for nyligt peget på, at dysreguleret Nodal-signaler kan være involveret i udvikling af GCNIS-celler.

Testikelkræft og hormonforstyrrende stoffer – DISRUPT

Vi ved at eksponering for hormonforstyrrende stoffer i fostertilværelsen kan forstyrre kønsorganernes normale udvikling og have langsigtede konsekvenser, herunder testikelkræft. Vores internationale forskningsprojekt, DISRUPT, der har fået en forskningsbevilling fra det amerikanske National Institute of Health (NIH), skal nu afklare, om miljøeksponering af de gravide øger risikoen for udvikling af testikelkræft hos deres sønner. Det gøres ved at koble analyser af udvalgte biologiske prøver fra en biobank af serumprøver fra 140.000 gravide kvinder indsamlet i perioden 1976-1996 med danske cancer registerdata.

DISRUPT: Prenatal Exposure to Endocrine Disrupting Chemicals and Risk of Testicular Cancer

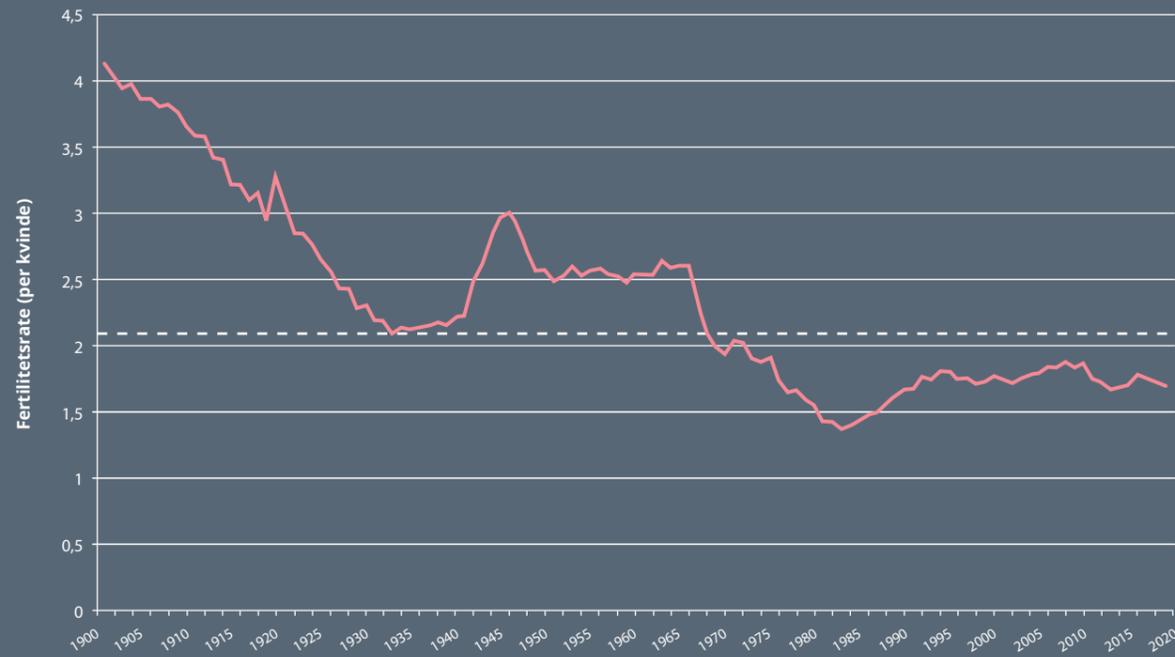
Økonomisk støtte	National Institute of Health (NIH 1 R01 CA236816-01A1)
Principal investigators	Anders Juul og Elvira Vaclavik Bräuner, Afdeling for Vækst og Reproduktion, Rigshospitalet
Øvrige deltagere	Harvard University, Boston, USA Lund University, Sverige Finnish Institute of Health and Welfare, Finland

Udvalgte publikationer

Jørgensen A, Macdonald J, Nielsen JE, Kilcoyne KR, Perlman S, Lundvall L, Langhoff Thuesen L, Juul Hare K, Frederiksen H, Andersson AM, Skakkebak NE, Juul A, Sharpe RM, Rajpert-De Meyts E, Mitchell RT. Nodal Signaling Regulates Germ Cell Development and Establishment of Seminiferous Cords in the Human Fetal Testis. *Cell Rep.* 2018;25(7):1924-1937.e4.

Juel Mortensen L, Blomberg Jensen M, Christiansen P, Rønholt AM, Jørgensen A, Frederiksen H, Nielsen JE, Loya AC, Grønkær Toft B, Skakkebak NE, Rajpert-De Meyts E, Juul A. Germ Cell Neoplasia in Situ and Preserved Fertility Despite Suppressed Gonadotropins in a Patient With Testotoxicosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(12):4411-4416.

Fertilitet



Fertilitetsrate i Danmark 1901 – 2019.

Den stiplede linje repræsenterer en fertilitetsrate på 2,1.

Der er sket en dramatisk udvikling i fødselstallene i den industrialiserede verden gennem de seneste årtier, og over halvdelen af verdens befolkning lever nu i et land, hvor fertilitetsraten er under 2,1 barn pr. kvinde. Det er den fertilitetsrate, der er nødvendig for at opretholde en befolknings størrelse over tid. I Danmark har fertilitetsraten ligget på cirka 1,7 siden 1970'erne, og hvis det fortsætter, vil der om tre generationer være halvt så mange danske børn og unge som i dag.

Unge par udskyder børneprojektet og prioriterer uddannelse, karriere og frihed højere end familiedannelse. Samtidig er det velkendt, at børnefamilier kæmper med at få hverdagen til at hænge sammen. Men psykosociale mekanismer forklarer ikke hele udviklingen. I 1850'erne fik kvinder på Bornholm fx gennemsnitligt 4 børn, selvom de på grund af datidens lovgivning først begyndte at få børn i samme sene alder som i dag. Behovet for fertilitetsbehandling vokser verden over, og i Danmark fødes hvert 10. barn nu efter en eller anden form for kunstig befrugtning.

Mange af de sygdomme og problemstillinger Afdeling for Vækst og Reproduktion beskæftiger sig med, kan komme til udtryk som subfertilitet eller infertilitet. Det gælder for eksempel testikelkræft, lav sædkvalitet og forskellige DSD-tilstande.

Der er mange biologiske såvel som ikke biologiske årsager til lave fertilitetsrater. Der er imidlertid ikke en samlet videnskabelig forståelse af, hvor meget forskellige medicinske, miljømæssige, psykosociale og samfundsrelaterede faktorer betyder, og hvordan de eventuelt spiller sammen.

Reproduktiv bæredygtighed

Forskning i fertilitet er en investering i fremtiden. For at øge viden på området er forskere fra afdelingen gået sammen med Antropologisk Institut ved Københavns Universitet om at etablere en tværfaglig forskningsplatform, der skal belyse årsager, forklaringer, påvirkninger og konsekvenser af lav fertilitet. Målet er, at såvel politikere og befolkningen skal forstå de forandringer, de næste generationer ser ind i.

Udvalgte publikationer

Priskorn L, Dahl CL, Pihl AS, Skakkebaek NE, Juul A. High maternal age at first and subsequent child births in Denmark in the mid-1800s - Letter to the editor. **Eur J Obst & Gynecol and Reprod Biol** 2019; 241: 137-8.

Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Buck Louis GM, Toppari J, Andersson AM, Eisenberg ML, Jensen TK, Jørgensen N, Swan SH, Sapra KJ, Ziebe S, Priskorn L, Juul A. Male Reproductive Disorders and Fertility Trends: Influences of Environment and Genetic Susceptibility. **Physiol Rev**. 2016;96(1):55-97.

Blomberg Jensen M, Priskorn L, Jensen TK, Juul A, Skakkebaek NE. Temporal Trends in Fertility Rates: A Nationwide Registry Based Study from 1901 to 2014. **PLoS One**. 2015;10(12):e0143722.

Priskorn L, Holmboe SA, Jacobsen R, Jensen TK, Lassen TH, Skakkebaek NE. Increasing trends in childlessness in recent birth cohorts - a registry-based study of the total Danish male population born from 1945 to 1980. **Int J Androl**. 2012;35(3):449-55.



ReproUnion

Ufrivillig barnløshed rammer 15-25% af alle par og kan dermed betegnes som en folkesygdom. Heldigvis kan mange infertile par hjælpes med fertilitetsbehandling, og i Danmark er 10% af nyfødte børn et resultat af kunstig befrugtning.

ReproUnion er et stort anlagt dansk-svensk samarbejde, der aktuelt forsker i og arbejder innovativt med fem store udfordringer (challenges) indenfor reproduktion og ufrivillig barnløshed. Afdeling for Vækst og Reproduktion er involveret i projekter vedrørende udfordringerne Improvement of male fertility og Prevention of fertility-related morbidity.

ReproUnion biobank and infertility cohort (RUBIC)

I arbejdet med udfordringerne opstarter ReproUnion nu verdens største prospektive infertilitetskohorte, der skal bestå af 5.000 infertile par med tilhørende biobank og registerkobling (ReproUnion Biobank and Infertility Cohort). Halvdelen af de 5.000 par rekrutteres og undersøges i Danmark, og Afdeling for Vækst og Reproduktion skal undersøge den mandlige halvdel af de danske par, der både vil inkludere mænd med meget lav sædkvalitet og mænd med god sædkvalitet, hvor årsagen til parrets fertilitetsproblemer skal findes hos kvinden. Kvinderne i kohorten undersøges af andre partnere i ReproUnion samarbejdet.

Kort om ReproUnion

Partnere	Københavns Universitet, Lund Universitet, Malmø Universitet, Region Hovedstaden, Region Skåne, Ferring Pharmaceuticals og Medicon Valley Alliance.
Økonomisk støtte	EU Interreg V
Challenges	Improvement of male fertility Optimizing medically assisted reproductive treatment Securing female ovarian function Prevention of fertility-related morbidity Fertility awareness

Udvalgte publikationer

Albrethsen J, Johannsen TH, Jørgensen N, Frederiksen H, Sennels HP, Jørgensen HL, Fahrenkrug J, Petersen JH, Linneberg A, Nordkap L, Bang AK, Andersson AM, Juul A. Evaluation of Serum Insulin-like Factor 3 Quantification by LC-MS/MS as a Biomarker of Leydig Cell Function. **J Clin Endocrinol Metab.** 2020;105(6):dgaa145.

Frederiksen H, Johannsen TH, Andersen, Albrethsen J, Landersøe SK, Petersen JH, Andersen AN, Vestergaard ET, Schorring ME, Linneberg A, Main KM, Andersson AM, Juul A. Sex-specific estrogen levels and reference intervals from infancy to late adulthood determined by LC-MS/MS. **J Clin Endocrinol Metab** 2020. 92(3): 150-6

Mørup N, Rajpert-De Meyts E, Juul A, Daugaard G, Almstrup K. Evaluation of circulating miRNA biomarkers of testicular germ cell tumors during therapy and follow-up – a Copenhagen experience. **Cancers (Basel).** 2020;12(3):759.

Forskningsværktøjer



Populationsstudier

Afdeling for Vækst og Reproduktions populationskohorter dækker livsfaser og emner, der er relevante for afdelingens kliniske arbejde. Kohorterne er kilde til de biologiske prøver, kliniske data og spørgeskemabesvarelser, der ligger til grund for størstedelen af afdelingens forskning.

Den Københavnske Pubertetsundersøgelse



The Copenhagen Puberty Studies

Et københavnsk pubertetsstudie blev gennemført tilbage i 1991, og igen i 2006 startede en pubertetsundersøgelse op, der omfattede 2.000 raske børn og unge. Snart starter en tredje københavnsk kohorte (INTREPID) op, der skal følge op på de markante forskelle i tidspunkt for pubertetsstart, der blev set imellem 1991 og 2006. Undersøgelsen blev muliggjort af en bevilling fra Kirsten og Freddy Johansens Fond.

Vækst og Udvikling

Mor-barn kohorten startede i 1996 med rekruttering af mere end 2.000 gravide kvinder fra Københavnsområdet. Deres børn er blevet undersøgt igennem barndommen og puberteten og er nu unge voksne. Aktuelt inviteres alle de unge mænd fra kohorten samt deres fædre til endnu en undersøgelse. Den opfølgende undersøgelse er muliggjort af en bevilling fra Fabrikant Vilhelm Pedersens og Hustrus Legat.

Sædkvalitetsstudier

Næsten 8.000 unge danske mænd har indtil videre deltaget i afdelingens sædkvalitetsundersøgelser, der har kørt siden 1996. Mændene bliver inviteret til at deltage i studiet i forbindelse med Forsvarets Dag. Undersøgelserne monitorerer danske mænds sædkvalitet, da denne tidligere har været faldende.



ReproUnion Biobank and Infertility Cohort (RUBIC)

I 2020 starter indsamlingen af data på 5.000 infertile par, hvoraf 2.500 kommer fra Danmark og 2.500 fra Sverige. Parrenes fertilitetsproblemer kan skyldes mandlig såvel som kvindelig faktor eller en kombination af disse. Mændene fra alle de danske par skal undersøges i Afdeling for Vækst og Reproduktion.

Copenhagen Analgesic Study (COPANA)

Det prospektive COPANA studie starter op i 2020 og skal undersøge, om medicinindtag under graviditeten påvirker udviklingen af fosterets kønsorganer. Der indsamles data om al medicinindtag, men fokus vil være på smertestillende håndkøbsmedicin (fx Panodil), som i dyreforsøg har vist påvirkning af kønsorganerne.

Minipubertetskohorten

Minipubertetskohorten undersøger barnets første leveår, hvor hypofyse-gonade akser er meget aktive i en periode. Cirka 250 nyfødte er blevet fulgt med hyppige blod- og urinprøver, og nu skal analyser af prøverne udforske minipubertets betydning for den senere pubertet og reproduktive udvikling.

Health In Childhood Following Assisted Reproductive Technology (HiCART)

HiCART kohorten består af 600 børn, der er født efter fertilitetsbehandling. Fertilitetsbehandling kan have betydning for børnenes fødselsvægt, men langtidseffekterne er ukendte. Børnene i HiCART undersøges i 6-8-årsalderen med fokus på vækst, kropssammensætning, metabolisme og hjertekarsystem.

Læs mere om kohorterne på www.edmarc.net og www.repronion.eu



Basale reproduktionsstudier

Afdelingens molekylærbiologiske laboratorie går i dybden med nogle af de reproduktionssygdomme, vi udreder og behandler. I afdelingens cellelab dyrkes en række cellelinjer i kultur (NTera2, TCam-2, 2102Ep, GC-1 og 15P-1) som bruges til testning af stoffer og mekanismer. Væv fra føtale testikler, ovarier og binyrer eller testikelvæv fra patienter med TDS, GCNIS eller testikelkræft undersøges ved brug af immunohistokemi og immunofluorescens, cellelinjeassays udvikles, og ex vivo hanging-drop vævskulturer giver mulighed for at forstå mekanismerne bag normal og patologisk vævsudvikling.

Androgenreceptor bioassay

Forskere i afdelingen udvikler aktuelt et *in vitro* androgen bioaktivitetsassay, som et supplement til de eksisterende androgen-relaterede analyser. Assayet udvikles i cellelinjen HEK-293, og baseres på ekspresionen af den humane androgenreceptor. Metoden skal bruges til at måle androgen bioaktivitet i serum fra raske drenge og mænd og fra patienter med forstyrrelser i androgen-hormonaksen.

GPER aktiveringsassay

Vi etablerer en screeningsmetode for hormonforstyrrende stoffer, som påvirker signalering via den membranbundne østrogenreceptor GPER og derigennem ændrer niveaue

af intracellulært Ca^{2+} . Metoden udvikles i cellelinjen SK-BR-3, der udtrykker GPER men ikke andre typer af østrogenreceptorer.

Hangig-drop vævskulturer fra humant føtalt væv

Ex vivo hanging-drop vævskulturer dyrkes små stykker af intakt humant væv. Teknikken er nu udviklet til føtalt testikel-, ovarie-, binyre- og nyrevæv, som indsamles i forbindelse med kirurgisk abort på de gynækologiske afdelinger i RegionH efter accept fra de tidligt gravide, men også på testikelvæv, testikelkræft tumorer og nyrevæv fra voksne. Metoden indgår i afdelingens basale studier, herunder projekter, der sammenholder prøver fra patienter med DSD med *ex vivo* vævskulturer af føtalt ovarie-, testis- og binyrevæv. Det kan belyse specifikke cellulære mekanismer i, og funktionelle konsekvenser af, forskellige former for DSD og deres betydning for gonadernes og binyrernes udvikling. Undersøgelsen er muliggjort af bevillinger fra Svend Andersens Fond og Lundbeckfonden.

HUGODECA

Det EU-støttede projekt HUGODECA skal kortlægge den cellulære organisering og udvikling af humane ovarier og testikler for bedre at forstå de mekanismer, der regulerer kønsdifferentiering af gonaderne. Projektet vil gøre brug af en række avancerede metoder og er i høj grad baseret på *ex vivo* hanging-drop vævskulturer.

Principal investigator	Anne Jørgensen, Afdeling for Vækst og Reproduktion, Rigshospitalet
Økonomisk støtte	EU – Horizon 2020
Involverede lande	Sverige, England, Frankrig, Tyskland og Danmark



Udvalgte publikationer

Harpelunde Poulsen K, Nielsen JE, Frederiksen H, Melau C, Juul Hare K, Langhoff Thuesen K, Perlman S, Lundvall L, Mitchell RT, Juul A, Rajpert-De Meyts E, Jørgensen A. Dysregulation of FGFR-signalling by a selective inhibitor reduces germ cell survival in human fetal gonads of both sexes and alters the somatic niche in fetal testes. **Human Reproduction** 2019; 34(11): 2228-2243.

Melau C, Nielsen JE, Frederiksen H, Kilcoyne K, Perlman S, Lundvall L, Thuesen LL, Juul Hare K, Andersson AM, Mitchell RT, Juul A, Jørgensen A. Characterization of Human Adrenal Steroidogenesis during Fetal Development. **J Clin Endocrinol Metab** 2018, 104(5):1802-1812

Jørgensen A, Macdonald J, Nielsen JE, Kilcoyne K, Perlman S, Lundvall L, Thuesen LL, Hare KJ, Frederiksen H, Andersson AM, Skakkebaek NE, Juul A, Sharpe RM, Rajpert-De Meyts E, Mitchell RT. Nodal signalling regulates germ cell development and establishment of seminiferous cords in the human fetal testis. **Cell Reports** 2018, 25(7):1924-1937



Reproduktionsgenetik

Der ligger mange årsager bag de sygdomme, vi arbejder med i klinikken. Hos nogle er årsagen genetisk og kan dermed findes ved at undersøge kromosomerne eller udvalgte gener. Nedenfor er givet nogle eksempler på afdelingens genetiske forskningsområder og diagnostiske værktøjer.

I molekylærbiologisk laboratorium undersøger vi Y-mikrodeletioner og FSH genpolymorfier på vores patienter som led i vores kliniske praksis. Derudover laves en række genetiske undersøgelser i forskningsøjemed.

Y-kromosomets skrøbelighed

Mandens Y-kromosom indeholder mange gener med stor betydning for sædcelledannelsen. Især AZF-regionen på Y-kromosomet er væsentligt. Hele Y-kromosomet har en struktur med en høj grad af gentagne identiske sekvenser. En sådan struktur øger risikoen for tab af DNA (deletioner). En mindre deletion i AZFc kan resultere i alt fra fravær af

sædceller til nedsat eller næsten normal sædcelledannelse. Afgivelserne kan ikke behandles, men påvisningen er vigtig inden et par tilbydes fertilitetsbehandling med brug af mandens sæd, idet en søn vil arve eventuelle afvigelse i Y-kromosomet og dermed have risiko for fertilitetsproblemer som voksen.

Genetisk variation

Mennesker er forskellige, blandt andet fordi der er små variationer (polymorfier) i vores arvemateriale. Polymorfier kan medføre, at man nemmere udvikler en sygdom. I afdelingens molekylærbiologiske laboratorium undersøger vi genetiske variationer, der kan have betydning for pubertetsforstyrrelser, infertilitet og testikelkræft. Vi har på vores populationskohorter kvantificeret udvalgte genpolymorfier, fx FSH genpolymorfier, i relation til pubertetstiming, sæd kvalitet, testikelkræft og TDS.

Afdelingen deltager i følgende større internationale genetiske (GWAS) konsortier:

ReproGen (The Reproductive Genetics Consortium, www.reprogen.org)

GEMINI (Genetics of Male Infertility Initiative, gemini.conradlab.org)

TECAC (Testicular Cancer Consortium, www.tecac.org)

Genetics of Reproductive Health (The Danish Blood Donor Study, www.dbds.dk)

Copenhagen Hospital Biobank (CHB) i samarbejde med DECODE Genetics, Iceland

Udvalgte publikationer

Ruth KS, Day FR, Tyrrell J, Thompson DJ, Wood AR, Mahajan A, Beaumont RN, Wittemans L, Martin S, Busch AS, Erzurumluoglu AM, Hollis B, O'Mara TA; Endometrial Cancer Association Consortium, McCarthy MI, Langenberg C, Easton DF, Wareham NJ, Burgess S, Murray A, Ong KK, Frayling TM, Perry JRB. Using human genetics to understand the disease impacts of testosterone in men and women. **Nat Med.** 2020;26(2):252-258.

Ganna A, Verweij KJH, Nivard MG, Maier R, Wedow R, Busch AS, ..., Martin ER, Sanders AR, Perry JRB, Neale BM, Zietsch BP. Large-scale GWAS reveals insights into the genetic architecture of same-sex sexual behavior. **Science.** 2019;365(6456):eaat7693.

Mørup N, Busch A, Bang AK, Nordkap L, Nielsen JE, Rajpert-De Meyts E, Juul A, Jørgensen N, Almstrup K. Polymorphisms in JMJD1C are associated with pubertal onset in boys and reproductive function in men. **Scientific Reports** 2017, 7(1):17242.

Wang Z, McGlynn KA, Rajpert-De Meyts E, .. S, Wiklund F, Turnbull C, Chanock SJ, Kanetsky PA, Nathanson KL; Testicular Cancer Consortium. Meta-analysis of five genome-wide association studies identifies multiple new loci associated with testicular germ cell tumor. **Nat Genet.** 2017;49(7):1141-1147



Testiklens epigenetik

Epigenetik dækker over kroppens evne til at styre, hvor og hvornår vores gener kommer til udtryk. Epigenetiske mønstre kan nedarves men er også dynamiske og kan påvirkes af det liv, vi lever. Denne form for kontrol af arvemasse er dermed et led mellem vores gener og vores miljø.

Epigenetik udgøres af kemiske modifikationer på selve DNA eller de proteiner som arvemassen er viklet op omkring. Den bedst kendte modifikation er en methylering af selve arvemassen. Hvis et område af DNA er methyleret, kan de proteiner der skal aflæse arvemassen ikke binde sig, og generne i området vil være inaktive. Metoder til kvantitering af cirkulerende mikroRNA som mulige markører for germinalcellecancer hos børn og unge er støttet af Børnecancerfonden.

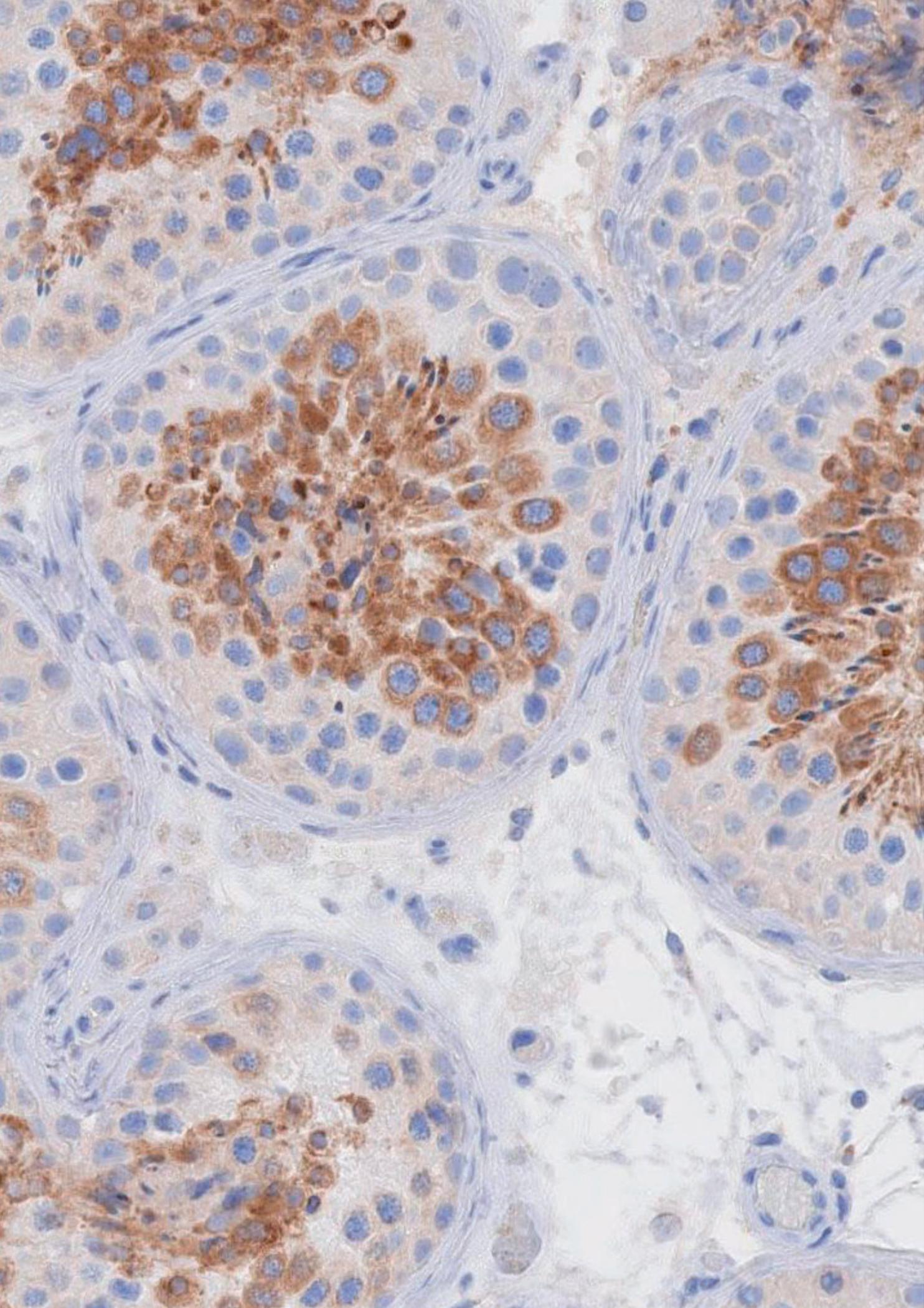
Molekylærbiologer ved afdelingen har identificeret DNA methyleringsmønstre, som tæt følger pubertetsudviklingen og ændringer i hormonniveauer. Nogle af disse methyleringsændringer gav også ophav til ændringer i udtryk af bestemte gener og formodes derfor at have en fysiologisk funktion. Molekylærbiologerne arbejder nu med at undersøge, om hormonforstyrrende stoffer kan give epigenetiske ændringer, og om der ses ændringer hos børn født efter kunstig befrugtning. Resultaterne vil bringe os nærmere en funktionel forklaring på, hvordan vores miljø kan påvirke os og generationerne efter os.

Udvalgte publikationer

Almstrup K, Lobo J, Mørup N, Belge G, Rajpert-De Meyts E, Looijenga LHJ, Dieckmann K-P. Application of miRNAs in the diagnosis and monitoring of testicular germ cell tumours. **Nat Rev Urol.** 2020;17(4):201-213

Almstrup K, Lindhardt Johansen M, Busch AS, Hagen CP, Nielsen JE, Petersen JH, Juul A. Pubertal development in healthy children is mirrored by DNA methylation patterns in peripheral blood. **Scientific Reports.** 2016; 6: 28657.

Pedersen LH, Nielsen JE, Daugaard G, Hansen TV, Rajpert-De Meyts E, Almstrup K. Differences in global DNA methylation of testicular seminoma are not associated with changes in histone modifications, clinical prognosis, BRAF mutations or gene expression. **Cancer Genetics.** 2016; 209(11): 506-514.



Histologisk farvninger af gonader

Infertile mænd, der ikke har nogen sædceller i sædvæsken (azoospermi), får i nogle tilfælde foretaget en testisbiopsi. Indgrebet foretages på Urologisk Afdeling på Rigshospitalet eller Herlev/Gentofte Hospital. Ved hjælp af en efterfølgende histologisk vurdering af biopsien kan vi på Afdeling for Vækst og Reproduktion beskrive spermatogenesis og Leydigcellerne og undersøge, om der er forstadier til testikelkræft (GCNIS). Biopsier kan også være relevante hos patienter, der ikke har azoospermi, men hvor der af andre grunde er øget risiko for tilstedeværelse af GCNIS. Ved tidlig diagnosticering af GCNIS kan indvækst i det omgivende væv og spredning af testikelkræft forhindres, behandlingen bliver mere skånsom, og testiklen kan bevares.

Farvning af testisbiopsier fra patienter

Straks efter en biopsi er modtaget, fikseres og skæres den og der foretages histokemisk (HE og PAS) og immunhistokemisk (PLAP, D2-40, Oct4, MAGE-A4, FAAH) farvning. Specialfarvninger med PLAP, D2-40 og Oct4 anvendes til detektion af GCNIS. MAGE-A4 farver spermatogonier og er særlig informativ i tilfælde af testisbiopsier med Sertoli cell-only mønster. FAAH er et endocannabinoid-enzym, som kun udtrykkes på udvalgte stadier af sædcellens dannelse. Denne farvning valideres aktuelt, og forventes at bidrage til en endnu bedre spermatogenesevurdering (se figur på modsatte side).

Siden 2018 har vi haft et tæt samarbejde med patologerne fra Patologiafdelingen på Rigshospitalet. Alle biopsier bliver vurderet og kontraseret af patologerne, og vores

Afdelingen er medarrangør af *Winter School on Testis Histology and Pathology for Clinical Andrologists and Embryologists*, som er et intensivt 4-dages kursus i regi af European Academy of Andrology (EAA).

Forskere i afdelingen udarbejder aktuelt EAA guidelines vedrørende testisbiopsier i samarbejde med eksperter fra andre lande.

beskrivelse af biopsierne uploades nu i den centrale database 'Patobank' og er dermed synlig for vores kolleger i Sundhedsplatformen.

Histologi i forskningen

Histologiske farvninger understøtter forskningsprojekter på tværs af afdelingen. I de basale forskningsprojekter undersøges testikelvæv samt føtalt testikel-, ovarie- og binyrevæv fra ex vivo hanging-drop vævskulturer for at afklare, hvordan manipulation af normale signaleringsveje eller nye behandlings-strategier påvirker fordelingen af celler i vævet og udvalgte proteiners udtryk. Derudover har vi undersøgt udtrykket af knoglefaktorer i testikelvæv for at afklare deres betydning i normal testikelfunktion og hos patienter med nedsat sæd kvalitet eller testikelkræft. Effekten af mutationer i gener, der regulerer funktioner i testiklen kan i nogle tilfælde eftervises ved hjælp af antistoffer mod de proteiner, der er ændret, ligesom histologiske farvninger kan understøtte studier af genregulering og DNA-methylering.

Udvalgte publikationer

Nielsen JE, Rolland AD, Rajpert-De Meyts E, et al. Characterisation and localisation of the endocannabinoid system components in the adult human testis [published correction appears in *Sci Rep.* 2020;10(1):1267]. *Sci Rep.* 2019;9(1):12866.

Winge SB, Dalgaard MD, Belling KG, Jensen JM, Nielsen JE, Aksglaede L, Schierup MH, Brunak S, Skakkebaek NE, Juul A, Rajpert-De Meyts E, Almstrup K. Transcriptome analysis of the adult human Klinefelter testis and cellularity-matched controls reveals disturbed differentiation of Sertoli- and Leydig cells. *Cell Death Dis.* 2018;9(6):586.

Nordkap L, Almstrup K, Nielsen JE, Bang AK, Priskorn L, Krause M, Holmboe SA, Winge SB, Egeberg Palme DL, Mørup N, Petersen JH, Juul A, Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Jørgensen N. Possible involvement of the glucocorticoid receptor (NR3C1) and selected NR3C1 gene variants in regulation of human testicular function. *Andrology.* 2017;5(6):1105-1114.

Rajpert-De Meyts E, McGlynn KA, Okamoto K, Jewett MA, Bokemeyer C. Testicular germ cell tumours. *Lancet.* 2016;387(10029):1762-74.



Immunbaserede hormonanalyser

Immunbaserede hormonanalyser

Afdelingens hormonlaboratorium står for analyse af blod- og urinprøver fra patienter og projektdeltagere. Analyserne er en essentiel del af patientudredningen samt en vigtig brik i mange af afdelingens forskningsprojekter.

Grafisk afbildning af analysesvar

Vi afgiver resultaterne på grafiske afbildninger med udregning af SD-scorer. Disse er uvurderlige redskaber, ikke kun for afdelingens egne klinikere, men også for klinikere fra andre danske hospitaler, der sender blodprøver til analyse i afdelingens hormonlaboratorium.

Hormonlab
udførte
45.413
analyser
i 2019

Over
40%
af analyserne
udførtes for andre
afdelinger

Ultrafølsomme analyser

Laboratoriets personale er eksperter i de specifikke manuelle eller semiautomatiserede immunanalyser, som kan leve op til kravet om at kunne måle lave hormonniveauer hos børn. Måling af meget lave hormonniveauer kan ikke lade sig gøre på større fuldautomatiserede analyseplatforme, da kravet om hurtige svar sker på bekostning af analysernes følsomhed. Vi måler derfor selv FSH og LH med ultrafølsomme assays (de mest følsomme i Europa) samt IGF-I, IGFBP-3, SHBG, inhibin B og AMH.

Dynamiske hormonstimulationstest

Hormonlaboratoriets personale udfører også dagligt dynamiske hormonstimulationstests (GnRH-test, Arginintest, Clonidintest, hCG-test og Synacthentest) på 2-4 patienter. De fleste tests kan klares på nogle timer, hvorefter familierne kan gå hjem igen.

Hormonanalyser i forskning

I forskningsprojekter udnytter vi laboratoriets ekspertise i følsomme immunanalyser, og har til forskellige projekter analyseret blodprøver for en lang række hormoner, fx DLK1, MKRN3, osteocalcin, MPG, RANKL, OPG, FGF21 og FGF23.



Steroidhormoner målt ved massespektrometri

De relativt høje niveauer af testosteron, østradiol og andre steroidhormoner, som findes hos voksne, er velegnede til at blive analyseret ved brug af traditionelle immunanalyser. Derimod er immunanalyser sjældent specifikke og følsomme nok til at måle de lave niveauer af steroidhormoner, som findes hos nyfødte og mindre børn. Derfor har afdelingens kemiske laboratorium udviklet følsomme metoder baseret på LC-MS/MS teknologi, hvor østrogener, androgener (herunder testosteron) og glukokortikoider kan måles i meget lave koncentrationer.

Referenceintervaller og klinisk anvendelse

Androgen- og østrogenanalyser på serumprøver fra omkring 2.500 raske nyfødte, børn, unge og voksne projektdeltagere danner basis for afdelingens etablering af nye referenceintervaller for alle aldersgrupper. Referenceintervallerne bruges i klinikken, fx i udredningen af børn med DSD og pubertetsrelaterede sygdomme.

Forskning i steroidhormoner

Vores LC-MS/MS baserede steroidhormonanalyser anvendes i en række af afdelingens forskningsprojekter og i samarbejdsprojekter med andre forskningsgrupper. I minipubertetskohorten måles fx androgen- og østrogenniveauet gennem hele det første leveår, og i de basale forskningsprojekter vedrørende udvikling af føtale testikler, ovarier og binyrer måles hormonproduktionen i medier fra *ex vivo* vævskulturer.

Vi planlægger at fortsætte udviklingen af vores ultrafølsomme LC-MS/MS metoder, så vi i fremtiden kan analysere samtlige steroidhormoner og deres metabolitter, inkl. metabolitter involveret i alternative synteseveje (backdoor pathway).

Udvalgte publikationer

Frederiksen H, Johannsen TH, Andersen SE, Albrethsen JC, Landersø SK, Petersen JH, Andersen AN, Vestergaard ET, Schorring ME, Linneberg A, Main KM, Andersson AM, Juul A. Sex-specific Estrogen Levels and Reference Intervals from Infancy to Late Adulthood Determined by LC-MS/MS. **J Clin Endocrinol Metab.** 2020;105(3):754-768.

Søborg T, Frederiksen H, Johannsen TH, Andersson AM, Juul A. Isotope-dilution TurboFlow-LC-MS/MS method for simultaneous quantification of ten steroid metabolites in serum. **Clin Chim Acta.** 2017;468:180-186.

Damgaard-Olesen A, Johannsen TH, Holmboe SA, Søborg T, Petersen JH, Andersson AM, Aadahl M, Linneberg A, Juul A. Reference ranges of 17-hydroxyprogesterone, DHEA, DHEAS, androstenedione, total and free testosterone determined by TurboFlow-LC-MS/MS and associations to health markers in 304 men. **Clin Chim Acta** 2015, 454:82-8.

Søborg T, Frederiksen H, Mouritsen A, Johannsen TH, Main KM, Jørgensen N, Petersen JH, Andersson AM, Juul A. The Influence of Age, Gender, Pubertal Stage, and Oral Contraceptives on Serum Levels of DHEA, DHEAS, 17 α -Hydroxyprogesterone, Δ 4-Androstenedione, Testosterone, and their Ratios Determined by TurboFlow-LC-MS/MS in 1798 Healthy Children, Adolescents, and Young Adults. **Clinica Chimica Acta** 2014, 437:6-13.



Peptider på massespektrometri

Massespektrometri (MS) er veletableret i hospitalsdiagnostik og benyttes primært til måling af små molekyler som steroider, vitaminer, aminosyrer og diverse behandlingsmidler. Af tekniske årsager er MS mindre anvendt til klinisk måling af større molekyler som proteiner og peptider. Imidlertid har metoden nogle analytiske fordele i forhold til immunanalyser.

INSL3

Insulin-like factor 3 (INSL3) bliver, som testosteron, inhibin B og AMH, dannet i testiklerne, og studier tyder på, at INSL3 er en god og komplementær markør for testikelfunktion. De immunanalyser, der findes for INSL3, er svært tilgængelige eller upålidelige, og ingen af de eksisterende metoder for INSL3 er brugbare til rutinemålinger.

På trods af udfordringer med måling af store molekyler ved brug af MS, er vi lykkedes med at udvikle den første MS-baserede målemetode for INSL3. Vores metode benytter en simpel kemisk modifikation, som knækker INSL3 over i to mindre dele, hvoraf den ene akkurat er lille nok til, at vi kan måle den i serumprøver med MS. Metoden er optimeret og valideret, og vi har nu på Afdeling for Vækst og Reproduktion som de eneste i verden en metode til måling af serum INSL3, som er anvendelig til rutineanalyser og forskningsprojekter.

INSL3 kan være en værdifuld diagnostisk markør, som kan komplementere testosteron i forbindelse med udredning af patienter med testikelsygdomme.

Kombineret metode til måling af vækstfaktorer

En ny kombineret metode til samtidig MS-analyse af peptiderne IGF-I, IGF-II og IGFBP-2 til -6 er under udvikling. Denne metode skal ikke erstatte vores velfungerende immunanalyser for IGF-I og IGFBP-3, men bruges som referencemetode, når der er tvivl om standardmålingen, og i forskningsprojekter vedr. anti-doping, væksthormonforstyrrelser og IGF patofysiologi.

Udvikling af analysen er støttet af en bevilling fra Anti Doping Danmark.



Udvalgte publikationer

Albrethsen J, Johannsen TH, Jørgensen N, Frederiksen H, Sennels HP, Jørgensen HL, Fahrenkrug J, Petersen JH, Linneberg A, Nordkap L, Bang AK, Andersson AM, Juul A. Evaluation of Serum Insulin-like Factor 3 Quantification by LC-MS/MS as a Biomarker of Leydig Cell Function. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020. pii: dgaa145.

Albrethsen J, Frederiksen H, Andersson AM, Anand-Ivell R, Nordkap L, Bang AK, Jørgensen N, Juul A. Development and validation of a mass spectrometry-based assay for quantification of insulin-like factor 3 in human serum. *Clin Chem Lab Med.* 2018;56(11):1913-1920.

Mono-methyl phthalate Mono-ethyl phthalate Mono-iso-propyl phthalate
 Mono-n-propyl phthalate Mono-iso-butyl phthalate Mono-(2-hydroxy-iso-butyl) phthalate
 Mono-n-butyl phthalate Mono-(3-hydroxy-n-butyl) phthalate Mono-benzyl phthalate
 Mono-n-pentyl phthalate **Mono-(3-hydroxypentyl) phthalate**
 Mono-(4-hydroxypentyl) phthalate Mono-iso-pentyl phthalate
 Mono-(3-hydroxypentyl) phthalate Mono-(4-hydroxypentyl) phthalate
Mono-(2-ethyl-hexyl) phthalate Mono-(2-ethyl-5-hydroxyhexyl) phthalate
 Mono-(2-ethyl-5-oxohexyl) phthalate Mono-(2-ethyl-5-carboxypentyl) phthalate
 Mono-(2-carboxymethyl-hexyl) phthalate **Mono-n-hexyl phthalate**
 Mono-hydroxyhexyl phthalate Mono-carboxypentyl phthalate Mono-cyclohexyl phthalate
 Mono-n-heptyl phthalate Mono-hydroxyheptyl phthalate Mono-carboxyhexyl phthalate
 Mono-octyl phthalate Mono-(3-carboxypropyl) phthalate Mono-iso-nonyl phthalate
Mono-hydroxy-iso-nonyl phthalate Mono-oxo-iso-nonyl phthalate
 Mono-carboxy-iso-octyl phthalate Mono-iso-decyl phthalate
 Mono-hydroxy-iso-decyl phthalate **Mono-oxo-iso-decyl phthalate**
 Mono-carboxy-iso-nonyl phthalate Cyclohexane-1,2-dicarboxylate-mono-(hydroxyl-iso-nonyl) ester
 Cyclohexane-1,2-dicarboxylate-mono-(carboxy-iso-octyl) ester Mono-n-pentyl terephthalate
Mono-(3-hydroxypentyl) terephthalate Mono-(4-hydroxypentyl) terephthalate
 Mono-iso-pentyl terephthalate Mono-(3-hydroxypentyl) terephthalate
 Mono-(4-hydroxypentyl) terephthalate **Mono-(2-ethyl-5-hydroxy-hexyl) terephthalate**
 Mono-(2-ethyl-5-oxo-hexyl) terephthalate Mono-(2-ethyl-5-carboxyl-pentyl) terephthalate
 Mono-(2-carboxyl-methyl-hexyl) terephthalate Bisphenol A (2,2-Bis(4-hydroxyphenyl)propane)
Bisphenol S (4,4'-Sulfonyldiphenol) Bisphenol F (4,4'-Methylenediphenol)
 Bisphenol AF (4,4'-(Hexafluoroisopropylidene)diphenol) 1,1-Bis(4-hydroxyphenyl)ethane
 2,2-Bis(4-hydroxy-3-methylphenyl)propane 2,2-Bis(4-hydroxy-3-isopropylphenyl)propane
 1,1-Bis(4-hydroxyphenyl)-1,1-diphenylmethane **Triclosan** Triclocarban
 Benzophenone-3 2,4-Dichlorophenol 2,5-Dichlorophenol 2,4,5-Trichlorophenol
 2-Phenylphenol **4-Phenylphenol** Benzophenone Benzophenone-1
 Benzophenone-2 Benzophenone-3 5-chloro-2-hydroxybenzophenone
4-hydroxy-benzophenone 4-methyl-benzophenone 3-(4-methylbenzylidene)-camphor
 3-benzylidene camphor methyl paraben ethyl paraben iso-propyl paraben
n-propyl paraben iso-butyl paraben n-butyl **paraben** benzyl paraben
 Acetanilide N-acetyl-2-aminophenol N-acetyl-4-aminophenol (paracetamol)
 2-aminophenol 4-aminophenol **Daidzein** Genistein Equal

Hormonforstyrrende stoffer

Vi udsættes dagligt for kemiske stoffer, og nogle af disse er hormonforstyrrende eller mistænkes for at være det. Eksempler er plastblødgørende stoffer som phthalater, bakteriehæmmende stoffer som parabener og triclosan, der kan findes i kosmetik og rengøringsmidler, samt bisphenol A, som er hovedbestanddelen i polycarbonatplast. Kemikalierne optages i kroppen ved indånding, gennem huden og via vores kost.

Afdeling for Vækst og Reproduktion har særlig interesse i hormonforstyrrende stoffer, fordi nogle af de problemer afdelingens patienter har (tidlig pubertet, kryptorkisme, nedsat testosteronniveau og sædproduktion eller brystudvikling hos mænd), er de samme som ses hos forsøgsdyr, når de eksperimentelt udsættes for disse kemikalier.

Forskning i hormonforstyrrende stoffer

Afdelingens kemiske laboratorium analyserer hormonforstyrrende stoffer i prøver indsamlet fra danske børn, unge og voksne, herunder gravide kvinder. Vi undersøger graden af eksponering, hvordan stofferne optages, omdannes og udskilles, og hvad eksponeringen betyder for fosterudvikling, vækst i barndommen, pubertetsudvikling

og sædkvalitet. Der arbejdes kontinuerligt med at udvikle analysemetoder til nye relevante kemikalier, og senest er repertoire udvidet med UV-filtre, nye phthalater og nye kemikalier, som i industrien erstatter de mest problematiske hormonforstyrrende stoffer. Avanceret massespektrometrisk udstyr er bevilget af Velux Fonden.

Vi har vist, at danskernes eksponering for mange kritiske hormonforstyrrende phthalater og bisphenol A er faldet gennem de sidste 10 år i takt med udfasning og stramme international lovgivning. Derimod udsættes danskerne nu mere for nogle af de nye kemikalier, der bruges i stedet for.

Andre nyere undersøgelser fra afdelingen har vist, at næsten alle danskere, også gravide, nyfødte og mindre børn, udsættes for UV-filtre året rundt. En eller flere UV-filtre blev målt i samtlige urinprøver indsamlet hen over året fra projektdeltagere i alle aldre. Desuden har vi detekteret UV-filtre i sædvæske, navlesnorsblod og fostervand. Dog lader det til at moderkagen beskytter barnet, så de niveauer fostret udsættes for er markant lavere end de mængder, man kan måle hos moderen.

Human Biomonitoring in Europe – HBM4EU

Afdelingen er med i det stort anlagte EU-projekt HBM4EU, der genererer koordineret viden om europæiske borgeres udsættelse for kemikalier og de helbredsrelevante konsekvenser heraf.

Kemilaboratoriet fungerer som benchmark laboratorium på en række analysemetoder i projektet.

Deltagere 30 lande, European Environment Agency (EEA) og European Commission (EC)

Økonomisk støtte EU Horizon 2020 (2017-2021)



Udvalgte publikationer

Frederiksen H, Nielsen O, Koch HM, Skakkebaek NE, Juul A, Jørgensen N, Andersson AM. Changes in urinary excretion of phthalates, phthalate substitutes, bisphenols and other polychlorinated and phenolic substances in young Danish men; 2009-2017. *Int J Hyg Environ Health.* 2020;223(1):93-105.

Krause M, Frederiksen H, Sundberg K, Jørgensen FS, Jensen LN, Nørgaard P, Jørgensen C, Ertberg P, Juul A, Drzewiecki KT, Skakkebaek NE, Andersson AM. Presence of benzophenones commonly used as UV filters and absorbers in paired maternal and fetal samples. *Environ Int.* 2018;110:51-60.

Reproduktionsepidemiologi

Med epidemiologiske metoder kan vi tage helikopterperspektivet og undersøge de overordnede sammenhænge ved hjælp af data fra tusindvis af mennesker. I Danmark har vi unik adgang til registre og mulighed for at koble data fra forskellige registre. Derudover bruger vi vores egne kohorter og andres befolkningsundersøgelser til at belyse trends og sammenhænge i den danske befolkning.

Testikelfunktion og generelt helbred

Ved at koble data fra Glostrupundersøgelserne med oplysninger fra Landspatientregistret og Dødsårsagsregistret har vi fundet, at hormonniveauerne hos danske mænd har betydning for deres senere sygelighed og død. Aktuelt linker vi informationer fra det tidligere Københavns Praktiserende Lægers Laboratorium (KPLL), der har indhentet sæd kvalitetsdata fra danske mænd siden 1960'erne, med information fra Landspatientregistret og Dødsårsagsregistret.

Flere og flere har for tidlig pubertet og gynækomasti

Landspatientregistret kan også bruges til at kaste lys over, hvordan forekomsten af sygdomme ændrer sig over tid. Vi er gået i dybden med hormonafhængige sygdomme som

for tidlig pubertet (CPP) og gynækomasti og fundet en betydelig stigning i antallet af patienter, der har søgt behandling for disse sygdomme gennem de sidste 20 år.

Fiskeolie og sædkvalitet

Hænger livsstil og testikelfunktion sammen? Det er afdelingens egne sædkvalitetsundersøgelser, der nu rummer oplysninger fra mere end 8.000 danske mænd, velegnede til at svare på. Vi viste for nylig at mænd, der indtager fiskeolie, har større testikler, flere sædceller i deres sædprøve og en bedre kønshormonprofil. Bedst så det ud hos mænd, som regelmæssigt tog fiskeoliekosttilskud gennem de seneste tre måneder inden undersøgelsen.

Infertilitetskohorte og Disrupt

De næste store reproduktionsepidemiologiske projekter i afdelingen omfatter verdens største infertilitetskohorte med 5.000 danske og svenske par, der etableres i regi af ReproUnion (se side 63) samt det NIH-støttede Disrupt projekt, der skal koble data fra Cancerregistret med analyse af serumprøver fra gravide kvinder indhentet i 1976-1996 (se side 59).

Relevante registre

- Cancerregistret
- Landspatientregistret
- Dødsårsagsregistret
- Lægemiddelstatistikregistret

Andre relevante kilder

- Glostrupundersøgelserne
- KPLL - sædkvalitetsdata
- Den danske sygeplejerskekohorte

Udvalgte publikationer

Jensen TK, Priskorn L, Holmboe SA, Nassan FL, Andersson AM, Dalgård C, Petersen JH, Chavarro JE, Jørgensen N. Associations of Fish Oil Supplement Use With Testicular Function in Young Men. **JAMA Netw Open.** 2020;3(1):e1919462.

Nassan FL, Jensen TK, Priskorn L, Halldorsson TI, Chavarro JE, Jørgensen N. Association of Dietary Patterns With Testicular Function in Young Danish Men. **JAMA Netw Open.** 2020;3(2):e1921610.

Holmboe SA, Jensen TK, Linneberg A, et al. Low Testosterone: A Risk Marker Rather Than a Risk Factor for Type 2 Diabetes. **J Clin Endocrinol Metab.** 2016;101(8):3180-3190.



Forskere



1. Anders Juul, klinisk professor (lærestol) og ledende overlæge i pædiatrisk endokrinologi og andrologi, forsker i børns og unges vækst og pubertet, føtal testikeludvikling, sjældne endokrine sygdomme og reproduktionsfunktion hos voksne mænd. Han er principal investigator for The COPENHAGEN Minipuberty Study, COPENHAGEN Puberty Study og NESGAS.

2. Katharina M Main, professor og overlæge i pædiatrisk endokrinologi, forsker i Differences of Sex Development (DSD) og i betydningen af børns kønsudvikling fra fosterliv til ung voksen for den reproduktive sundhed senere i livet og for evnen til at kunne få børn. Hun er principal investigator for Mor-barn kohorten.

3. Peter Christiansen, overlæge i pædiatrisk endokrinologi og certificeret androlog, forsker i hypogonadisme og generel testikelfunktion hos den voksne mand.

4. Line Cleemann, overlæge i pædiatrisk endokrinologi, forsker i Turner syndrom, herunder østrogenbehandling og fertilitetsbevarende behandling.

5. Niels Jørgensen, overlæge i medicinsk endokrinologi / andrologi og seniorforsker, forsker i mænds reproduktive helbred, herunder årsager til forringet sædkvalitet. Han leder afdelingens sædkvalitetsstudier af unge danske mænd.

6. Rikke Beck Jensen, overlæge i pædiatrisk endokrinologi og seniorforsker, forsker i vækst og pubertet, herunder hvordan væksten i fosterlivet kan have betydning for vækst, metabolisme og helbred senere i livet.

7. Trine Holm Johannsen, overlæge i klinisk biokemi og kvalitetschef, forsker i hormonelle aspekter af Differences of Sex Development (DSD) og står bag DANAK-akkrediteringen af afdelingens laboratorier

8. Lise Aksglæde, afdelingslæge i klinisk genetik og andrologi, forsker i testikelfunktion med særligt fokus på udvikling af endokrinologiske og histologiske forandringer hos drenge og mænd med Klinefelter syndrom.

9. Casper Hagen, afdelingslæge i pædiatri, forsker i minipubertet og pubertetsudvikling, kortlægger, gennem kliniske undersøgelser af raske børn, minipuberteten (Copenhagen Minipuberty Study) og undersøger, hvorvidt svag smertestillende medicin under graviditeten påvirker gonadeudviklingen (COPANA Study).

10. Christine Wohlfahrt Veje, afdelingslæge i pædiatri, benytter data fra den store mor-barn kohorte til at undersøge, om vækst- og hormonmønstre i de første levemåneder kan prædiktere hvornår et barn går i pubertet.

11. Anna-Maria Andersson, biolog og forskningsleder, forsker i reproduktionshormoner hos voksne mænd og i hvordan livsstil og miljø, herunder hormonforstyrrende stoffer, påvirker menneskers reproduktive helbred. Hun er leder af det nationale Center for Hormonforstyrrende stoffer og står bag Copenhagen Workshop on Endocrine Disrupters.

12. Anne Jørgensen, molekylærbiolog og seniorforsker, forsker i basal gonadeudvikling og mekanismer, der styrer hvorvidt gonaderne udvikler sig til testikler eller ovarier og i føtal binyreudvikling og endokrin funktion.

13. Elvira Bräuner, epidemiolog og seniorforsker, kobler danske registerdata til store fødsels- og patientkohorter og biobanker for bl.a. at undersøge om testikelkræft kan skyldes påvirkning af hormonforstyrrende stoffer i fosterstadiet og belyse tidstrends i forekomsten af sygdomme.

14. Ewa Rajpert-De Meyts, seniorforsker, forsker i de basale mekanismer bag raske kimmcellers udvikling til forstadier af testikelkræft (GCNIS).

15. Hanne Frederiksen, kemiker og seniorforsker, forsker i danskernes eksponering for kemikalier med mulige hormonforstyrrende effekter og deres samspil med vores kønshormoner. Hun er daglig leder af stedets kemiske laboratorium, hvor både patient- og projektprøver analyseres for køns- og peptidhormoner samt hormonforstyrrende kemikalier.

16. Jakob Albrethsen, kemiker og seniorforsker, benytter massepektrometriske metoder til at forske i proteiner og peptider, herunder undersøgelser af peptidhormoner som diagnostiske markører for reproduktive sygdomme.

17. John Erik Nielsen, biolog seniorforsker, benytter histologiske metoder til at forske i føtale og voksne testiklers biologi, herunder testikulært dysgenese syndrom og udvikling af testikelkræft.

18. Jorma Toppari, adjungeret professor fra Turku Universitet i Finland, er ekspert indenfor hormonforstyrrende stoffer og mandlig reproduktion og har samarbejdet med afdelingen gennem mange år. I 2018 modtog Jorma sammen med afdelingen den prestigefyldte internationale KFJ-pris fra Rigshospitalet støttet af Kirsten og Freddy Johansens Fond.

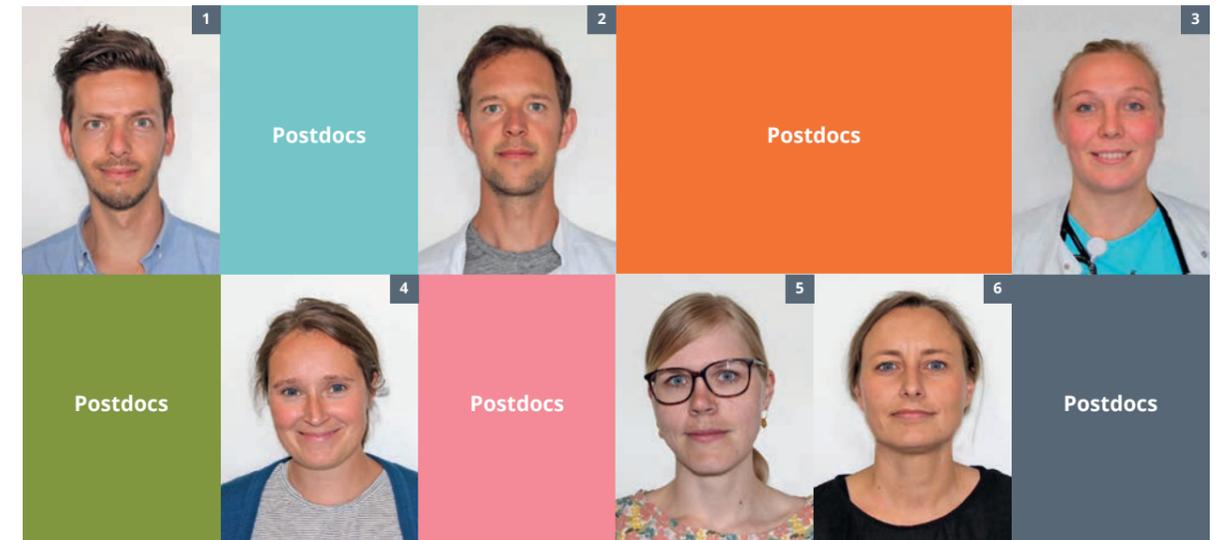
19. Jørgen Holm Petersen, biostatistiker og lektor, rådgiver forskerne ved afdelingen i komplekse statistiske problemstillinger og forsker selv i statistik indenfor longitudinelle data. Han er ansat både ved Københavns Universitet og hos os.

20. Kristian Almstrup, molekylærbiolog og seniorforsker, forsker primært i genetiske og epigenetiske aspekter af reproduktion og testikelkræft samt i funktionelle analyser af sædceller.

21. Martin Blomberg Jensen, læge og seniorforsker, forsker i D vitamin og andre knoglerelaterede faktoreres betydning for testikelfunktionen. Han har særligt fokus på det endokrine samspil mellem kønshormoner og knoglefaktorer.

22. Niels Erik Skakkebak, professor og seniorforsker, forsker i mandlig reproduktion og biologi og kliniske aspekter ved testikulært dysgenese syndrom, herunder udviklingen af testikelkræft. Han grundlagde Afdeling for Vækst og Reproduktion i 1990 og ledede den frem til 2006. Niels Erik modtager den fornemme europæiske forskerpris "European Hormone Medal" i 2021 (European Society of Endocrinology) som en anerkendelse af hans forskning.

23. Tina Kold Jensen, professor på SDU og deltidsansat på afdelingen, forsker i, hvordan livsstilsparametre og hormonforstyrrende stoffer påvirker mænds sædkvalitet og børns helbred i de første år. Hun er ansat både ved Syddansk Universitet og hos os.



1. Alexander Busch, læge, arbejder deltids i afdelingen, og forsker i børns og unges udvikling. Ved brug af både kliniske og genetiske studier undersøger han betydningen af hormonernes aktivitet under minipubertet og pubertet for den reproduktive udvikling og sundhed

2. Anders Rehfeld, læge og postdoc, forsker i calcium-kanalen CatSper og dens betydning for fertiliteten. Han er en del af BRIDGE Translational Excellence Programme på Københavns Universitet, hvor han undersøger potente CatSper-hæmmere med henblik på udvikling af en p-pille til mænd.

3. Julie Abildgaard, reservelæge og postdoc, forsker i fysiologiske effekter, når kønshormonerne forsvinder efter fjernelse af ovarier eller testikler.

4. Lærke Priskorn, epidemiolog og postdoc, forsker i, hvordan mænds sædkvalitet påvirkes af deres mors livsstil under graviditeten samt deres egen livsstil senere hen. Derudover undersøger hun, om sædkvalitet kan være en markør for mænds generelle helbred på lang sigt.

5. Sofia Boeg Winge, molekylærbiolog og postdoc, arbejder tæt sammen med forskere fra Aarhus Universitet og København Zoo for at klarlægge evolutionære aspekter af sædcelledannelsen. Genekspressionsmønstre i de enkelte kimpler under spermatogenesis kortlægges for at belyse reproduktionen hos aber og mennesker.

6. Stine A Holmboe, epidemiolog og postdoc, benytter kohorter, registre og befolkningsundersøgelser til at forske i arvelige- og miljømæssige faktoreres betydning for mænds testosteronniveau og testosterons betydning for senere udvikling af sygdom så som diabetes og hjertekarsygdom.



1. Ann Holm Hansen, kandidat i Folkesundhedsvidenskab, forsker i mænds reproduktive helbred, herunder årsager til forringet sædkvalitet. Hun er projektkoordinator på den nyopstartede Repro-Union Biobank og Infertilitets Kohorte (RUBIC).

2. Cecilie Melau, biokemiker og ph.d.-studerende, forsker i human binyreudvikling og i hvordan medfødte binyresygdomme ændrer produktionen af steroidhormoner under fosterudviklingen.

3. Christine Hjorth Andreassen, molekylær biomediciner og ph.d.-studerende, forsker i samspillet mellem knogler, testikler og reproduktionsfunktion med særligt fokus på knoglefaktoren RANKL og vitamin D. Derudover undersøger hun, om hæmning af RANKL kan bruges i behandling af testikkelkræft.

4. Emmie Upners, læge og ph.d.-studerende, undersøger sammenhængen mellem vækst og pubertet, herunder om væksthormoner i barndommen påvirker pubertetsstart og -udvikling. Ph.d.-projektet støttes af Candy Fonden.

5. Ida Marie Boisen, molekylær biomediciner og ph.d.-studerende, forsker i calcium- og fosfatbalancen i det mandlige reproduktive system.

6. Laura Smidt Hansen, reservelæge, forsker i mænds reproduktive helbred, herunder udredning samt årsager til forringet sædkvalitet.

7. Li Juel Mortensen, læge og ph.d.-studerende, forsker i betydningen af knoglefaktorerne vitamin D og RANKL for mænds reproduktionsfunktion med særligt fokus på samspillet mellem knoglefaktorer og reproduktionshormoner.

8. Louise Laub Asserhøj, læge og ph.d.-studerende, forsker i hvordan assisteret reproduktion (primært in vitro fertilisation) kan have betydning for vækst og helbred hos børn senere i livet (HiCART – Health in Childhood following Assisted Reproductive Technology).

9. Louise Scheutz Henriksen, læge og ph.d.-studerende, forsker i, hvad udsættelse for hormonforstyrrende stoffer i fosterlivet betyder for mænds reproduktive sundhed og i sammenhængen mellem minipubertet og reproduktiv sundhed hos den voksne mand.

10. Malene Riis, biolog, forsker i føtal gonadeudvikling og arbejder på HUGODECA projektet, der har til formål at undersøge de signaleringsveje, som styrer udviklingen af ovarier og testikler i fosterlivet.

11. Margit Bistrup Fischer, læge og ph.d.-studerende, forsker i føtallivets betydning for den reproduktive sundhed senere i livet. Hun undersøger blandt andet hvorvidt smertestillende medicin i graviditeten påvirker gonadeudviklingen hos fosteret (COPANA).

12. Maria Assens, læge og ph.d.-studerende, undersøger i sit projekt hvorvidt miljø- og livsstilsfaktorer i fostertilværelsen har betydning for pigers køns- og pubertetsudvikling. Maria har undersøgt en gruppe af 14-17-årige piger, som alle er fulgt i afdelingen siden fostertilværelsen.

13. Marie Lindhardt Ljubicic, læge og ph.d.-studerende, forsker i normal og forstyrret kønskirtel- og binyreudvikling fra fødsel til voksenalv ved brug af en kohorte af raske børn i minipuberten samt en patientdatabase over patienter med Differences of Sex Development.

14. Mathias Johansen, biolog, arbejder med in vitro assays til at analysere androgen bioaktivitet i serumprøver. Derudover arbejder han med østrogen-receptorens virkemåde i cellerlinjer.

15. Mette Lorenzen, molekylær biomediciner og ph.d.-studerende, forsker i receptoren for luteiniserende hormon (LH) og dens betydning for udviklingen af testikkelkræft samt dens effekter uden for gonaden, heriblandt i nyren.

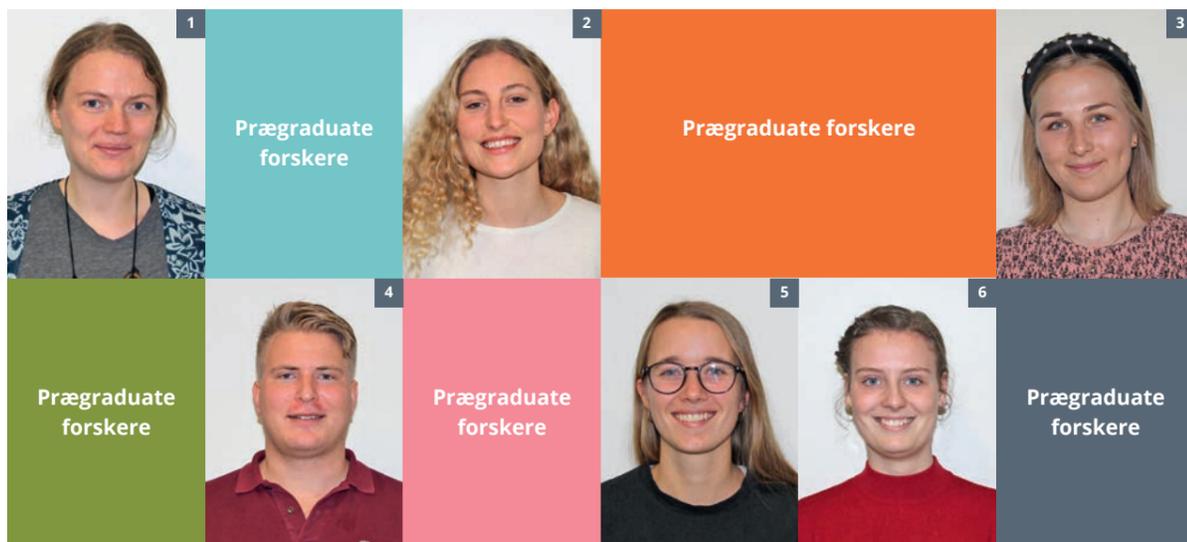
16. Nadia Nicholine Poulsen, læge, forsker i hvordan kalk og knoglerelaterede faktorer påvirker hypofysefunktion og pubertet.

17. Nina Mørup Nygaard, molekylær biomediciner og ph.d.-studerende, forsker i genetiske og epigenetiske aspekter af reproduktion og testikkelkræft med special fokus på nye små RNA-markører til diagnosticering af testikkelkræft og genetiske variationer, der bidrager til nedsat reproduktionsevne eller infertilitet hos mænd.

18. Rune Holt, læge og ph.d.-studerende, forsker i knogle-gonadeaksen hos mænd med specielt fokus på vitamin D og RANK/RANKL/OPG. Hypotesen er at forskellige knogle-regulerende hormoner også har en direkte eller indirekte effekt på gonadefunktionen.

19. Sam Kafai Yahyavi, læge, forsker i hvordan kalk, knoglerelaterede faktorer og behandlinger kan påvirke reproduktionen.

20. Trine Koch, kandidat i Folkesundhedsvidenskab, bruger Den Danske Sygeplejerskekohorte til at undersøge eventuelle langsigtede konsekvenser af præmenopausal fjernelse af en eller begge æggestokke (ooforektomi) i form af cancer, mentalt helbred, hjertekarsygdomme og knoglefrakturer.



1. Anna Berg Hansen, skolarstipendiat og stud.med., arbejder sammen med to andre studerende på at etablere en omfattende database af patienter med for tidlig pubertet (pubertas præcox). Samtidig forsker hun i kønshormonniveauer blandt børn og unge.

2. Anna Kjær, skolarstipendiat og stud.med., undersøger i sit kandidatprojekt blodtryk hos piger med Turner syndrom. Derudover etableres et nyt normalområde for blodtryk ud fra afdelingens kohorter af raske børn. Fra efteråret 2020 rejser hun til Stanford University i USA som led i DARE-programmet.

3. Benedikte von Spreckelsen, stud.med., har valgt et forskningssemester i sammenhæng med sin bachelor opgave. Hun skriver om en sjælden binyresygdom, 17- β -hydroxysteroid dehydrogenase type 3 mangel, og dens effekt på kønskirtlernes udvikling og hormondannelse.

4. Christoffer Renault, skolarstipendiat og stud.med., arbejder sammen med to andre studerende på at etablere en omfattende database af patienter med for tidlig pubertet (pubertas præcox). Derudover har Christoffer arbejdet på et review om minipubertet.

5. Ditte Wøjdemann, skolarstipendiat og stud.med., arbejder sammen med to andre studerende på at etablere en omfattende database af patienter med for tidlig pubertet (pubertas præcox). Samtidig arbejder hun på en artikel om østrogenniveauer målt med LC-MS/MS på piger og kvinder med hypogonadisme.

6. Ireen Kooij, kandidatstuderende i Biologi-Bioteknologi, forsker i sammenhængen mellem aktiviteten af vitamin D metabolitter og mandlig fertilitet.

Udenlandske gæsteforskere (2015-2020)

2015

Ajay Thankamony University of Cambridge, Cambridge, United Kingdom
 Elana Monai University of Padova, Padova, Italy
 Francisco Artacho-Cordon University of Granada, Granada, Spain
 Jaakko Koskenniemi University of Turku, Turku, Finland

2016

Maria Grazia Tarsitano Sapienza University of Rome, Rome, Italy

2017

Agata Olborska Medical University of Lodz, Poland
 Britt Brunetta University of Antwerp, Antwerp, Belgium
 Rita Rahban University of Geneva, Geneva, Switzerland

2018

Clio Dalmaz University Paris Diderot-Paris, Paris, France
 Karen Czeloth ReproUnion scholarship 2018, Münster, Germany
 Valentina Mularoni Sapienza University of Rome, Rome, Italy

2019

Kishlay Kumar Queens University Belfast, United Kingdom
 Leen Antonio Universitair Ziekenhuis Leuven, Belgium
 Maria Cecilia Lardone University of Chile, Santiago, Chile
 SriDurgaDevi Kolla Fullbright Scholarship, University of Massachusetts Amherst, Massachusetts, USA

2020

Andre Madsen University of Bergen, Bergen, Norway
 Ieva Golubickaite Lithuanian University of Health Sciences, Kaunas, Lithuania
 Ria Katalin Bologh University of Szeged, Szeged, Hungary
 Rytis Stakaitis Lithuanian University of Health Sciences, Kaunas, Lithuania
 Simona Ioana Enoui King's College London, London, United Kingdom



Fonds- og virksomhedsstøtte

Afdelingen har modtaget støtte fra følgende fonde og virksomheder i perioden 2015-2020:

Anita og Tage Therkelsens Fond	Højteknologifonden
Anti Doping Danmark	Hørslev-Fonden
AP Møller Fonden	Innovationsfonden
Axel Muusfeldts Fond	Johs. Clemmesens Forskningsfond
Beckett-Fonden	Kirsten og Freddy Johansen Fond
Børnecancerfonden	Kong Christian den tiendes Fond
Candys Foundation	Kræftens Bekæmpelse
Carl og Ellen Hertz Familielegat	Københavns Universitet
COOP	Lundbeckfonden
Dagmar Marshalls Fond	Læge Sofus Carl Emil Friis og Hustru Olga Doris Friis' Legat
Danmarks Frie Forskningsfond	Miljøstyrelsen
Dansk Kræftforskningsfond	MSD Danmark
Danske Lægers Forsikring Under Codan/Seb Pension	NaturErhvervsstyrelsen
Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie	Neye-fonden
Direktør Emil C. Hertz og Hustru Inger Hertz' Fond	NIH
Diurnal Ltd	Novo Nordisk
Einar Willumsens Mindelegat	Novo Nordisk Fonden
Elsa og Mogens Wedell Wedellsborgs Fond	Oda og Hans Svenningsens Fond
ESPE Research Fellowship	Odense Universitetshospital
EU	Origio
Eva & Henry Frænkels Mindefond	Region Hovedstaden
Familien Erichsens Mindefond	Rigshospitalets Forskningsfond
Familien Hede Nielsens Fond	Savværksejer Jeppe Juhls og hustru Ovita Juhls Mindelegat
Ferring	Sundheds- og Ældreministeriet (Finansloven)
Forsknings- og Innovationsstyrelsen	Sundhedsstyrelsen
Grosserer Valdemar Foersom og hustru Thyra Foersoms Fond	Svend Andersens Fond
Hans og Nora Buchards Fond	Vissing Fonden
Helsefonden	Aase og Ejnar Danielsens Fond
Holger Rabitz og hustru Doris Mary, født Philipp's mindefond	

Den økonomiske støtte fra medicinalindustrien overstiger ikke 5% af afdelingens samlede årlige forskningsbudget



**Kommunikation og
samarbejde**



Kliniske guidelines og Endo-ERN

Kliniske guidelines er retningslinjer for den bedste kliniske praksis inden for et givent område. Retningslinjerne udarbejdes af eksperter og er et vigtigt redskab for praktiserende læger og speciallæger. De kliniske guidelines, der er baseret på evidensbaserede kriterier, sikrer, at den nyeste forskning kommer patienten til gavn.

Som regel udarbejdes retningslinjerne som et internationalt samarbejde mellem prominente forskere og klinikere. Forskerne ved Afdeling for Vækst og Reproduktion deltager ofte i dette formidlingsarbejde og har bidraget til kliniske guidelines inden for fx diagnostik og behandling af gynækomasti og short stature samt inden for behandling med væksthormon.

Endo-ERN

Et internationalt samarbejde har afgørende betydning for, at den bedste strategi for både diagnostik og behandling bringes tilbage til patienterne – og især til patienter med komplekse eller sjældne tilstande. Det Europæiske Reference Netværk indenfor endokrinologi (Endo-ERN) er et virtuelt ekspertnetværk som afdelingen er en aktiv del af. Endo-ERN har netop til formål at bidrage til højt specialiseret diagnostik og behandling af sjældne, endokrine lidelser, og giver afdelingens læger mulighed for at diskutere patienter med sjældne endokrine sygdomme med eksperter fra hele Europa.

Endo-ERN

Deltagere

86 europæiske referencecentre, inkl. Rigshospitalet

Afdeling for Vækst og Reproduktion leder den europæiske arbejdsgruppe Diagnostics and Laboratory Analysis



Endo-ERN

Udvalgte publikationer

Eggermann T, Elbracht M, Kurth I, Juul A, Johannsen TH, Mastorakos G, Netchine I, Johansson G, Pereira AM, Hiort O, on behalf of the European Reference Network on Rare Endocrine Conditions (ENDO-ERN). Genetic testing in endocrine disorders: joint position paper of the European Reference Network on Rare Endocrine Conditions (Endo-ERN). **Orphanet J Rare Diseases** 2020, 15: 144

Johannsen TH, Andersson AM, Ahmed SF, de Rijke YB, Greaves RF, Hartmann MF, Hiort O, Holterhus PM, Krone NP, Kulle A, Ljubicic ML, Mastorakos G, McNeilly J, Pereira AM, Saba A, Wudy SA, Main KM, Juul A. Peptide hormone analysis in diagnosis and treatment of Differences of Sex Development: joint position paper of EU COST Action 'DSDnet' and European Reference Network on Rare Endocrine Conditions. **Eur J Endocrinol.** 2020;182(6):P1-P15.



Uddannelse og videndeling

Prægraduat undervisning

Afdelingen er en del af Institut for Klinisk Medicin (IKM) ved Københavns Universitet og varetager klinisk undervisning af medicinstuderende på 12. semester som led i deres uddannelse i pædiatri. Opholdet på Rigshospitalet afsluttes med mundtlig eksamen i pædiatri. Vi underviser også i medicinsk andrologi for studerende på 6. semester af medicinstudiet, varetager prægraduat forskningsvejledning for studerende, der skriver bachelor- og kandidatopgaver, og har altid specialestuderende i afdelingens laboratorier.

Postgraduat undervisning

Postgraduat undervisning inkluderer ekspertuddannelse af pædiatere indenfor pædiatrisk endokrinologi (1-2 års ansættelse) og kliniske ophold for specialtandlægestuderende. Afdelingens postgraduate forskningsvejledning rettes primært mod afdelingens mange ph.d.-studerende.

Afdelingen står bag det nystartede ph.d.-program Life Cycle in Medicine med 63 studerende indskrevet. Programmet dækker områderne føtal medicin, pædiatri, gynækologi, obstetrik, andrologi, reproduktionsmedicin og endokrinologi.

Programleder Anders Juul
Programkoordinator Kathrine Dahl Hurtigkarl



www.healthsciences.ku.dk/phd/about-the-graduate-school/graduateprogrammes/life-cycle-medicine/

Workshops på afdelingen

Videnskabelige workshops sætter rammen for udveksling af nye ideer og tanker og danner grobund for samarbejder med danske og internationale forskningsgrupper.

Afdeling for Vækst og Reproduktion er værter for flere forskellige workshops. Copenhagen Workshops on Endocrine Disruptors (COW) afholdes hvert andet år på Rigshospitalet med omkring 200 deltagere fra hele verden og en varighed på fire dage. Næste COW afholdes i oktober 2021. Hvert fjerde år arrangerer afdelingen Copenhagen Workshop on CIS testis and Germ Cell Cancer.

I 2017 var Dansk Andrologisk Selskab (DAS) med overlæge Niels Jørgensen fra afdelingen som formand, vært for den globale andrologikongres ICA2017. Afdelingen skulle desuden have været værter ved European Society of Paediatric Endocrinology's (ESPE) kongres i København i 2021 med 4.000 deltagere, men på grund af COVID19-situationen er kongressen blevet udsat til 2025.

Udvalgte lærebogskapitler

Main KM, Gravholt CH, Juul A. Biologiske variationer i køns karakteristika; Disorders of Sex Development (DSD); Christian Graugaard, Annamaria Giraldo og Bo Møhl, red. i **Sexologi: Faglige perspektiver på seksualitet**. 1 udg. Munksgaard. ISBN: 9788762813489. 2019

Jørgensen N, Rajpert-De Meyts E, Juul A. Andrologisk endokrinologi; **Medicinsk Kompendium 19. udgave**. Kap. 28. Munksgaard / Hans Reitzels Forlag. ISBN: 9788762817524. 2019

Undervisning og forskning under IKM ved Rigshospitalets Juliane Marie Center (JMC) varetages af JMCs professorer, lektorer, læger og sygeplejersker. Der er kvartalsvise IKM JMC Faculty Clubs for alle forskningsinteresserede.

JMC koordinerede professor
JMC ph.d.-koordinator

Anders Juul, Afdeling for Vækst og Reproduktion
Rikke Beck Jensen, Afdeling for Vækst og Reproduktion

www.ikm.ku.dk

I medierne



Piger verden over går tidligere i pubertet

Danske forskere står bag ny undersøgelse, som viser, at piger går markant tidligere i puberteten end før.



POLITIKEN

VIDEN OG TECH > VIDEN | TECH | VIDEN OG TECH ANALYSER | MENU



Danske forskere har fundet sovende gener, der skyder puberteten i gang

I en undersøgelse af 54 danske børn, har et forskerhold fundet ud af, hvad det er, der skyder puberteten i gang. Det kan blive nøglen til at forstå, hvorfor flere og flere børn går i tidligere pubertet sammenlignet med førhen.



Barnløst par måtte igennem tre års behandling - ny dansk forskning kan hjælpe andre



Ny forskning kan hjælpe barnløse par 3:52



Din tipoldemor fik også børn i en sen alder. Så hvorfor er det sværere i dag?

Hormonforstyrrende stoffer og usund livsstil kan være to af synderne.



Pigers tidligere pubertet kan skyldes snedigt link mellem gener og miljø

Piger går tidligere i puberteten end før. Men hvad styrer, hvornår vi går i puberteten? Er det arv eller miljø? De spørgsmål er vi for nyligt blevet en del klogere på vha. epigenetik, skriver forsker i denne artikel.



Piger går tidligere i puberteten end for 20 år siden. Det skyldes blandt andet pubertetetogen TRIPN, fortæller Kristina Alnstrup i denne artikel. (Foto: Shutterstock)



Nu ved danske læger, hvornår det er normalt at gå i puberteten

Rigshospitalet har udviklet et nyt, smart værktøj.



Med det nye værktøj kan læger hurtigere og bedre afgøre, om et barn udvikler sig normalt. (Grafik: Afdeling for Vækst og Reproduktion, Rigshospitalet)

Kristeligt Dagblad

Flere forældre vil give sønner væksthormon



5. juni 2016, kl. 22:30
Katrine Bay

Lyt til artiklen (5 minutter)

Antallet af forældre, der kommer til landets hospitaler med ønske om væksthormonbehandling til deres små – men i øvrigt sunde og raske – drenge, er steget betydeligt. Det er særligt de velstillede forældre, der tropper op. Og de tager ikke altid et nej for et nej



Miljøet skader dansk sæd og vækst

Dansk brystmælk indeholder større mængder kemikalier end finsk, og danske drenge har hyppigere misdannede kønsorganer. Det hænger sammen med nedsat sædkvalitet, og hormonforstyrrende stoffer får skylden af klinisk professor.

Del Tweet



Anders Juul er klinikchef for Klinik for Vækst og Reproduktion, der består af kemikere, laboranter, biologer og læger. Foto: Claus Boesen

The New York Times

Fish Oil Supplements Tied to Sperm Health

Young men who took fish oil supplements had higher sperm counts, a greater sperm volume and larger average testicular size.



Tony Cenicola/The New York Times



Afdelingen



Afdelingsledelsen

Afdeling for Vækst og Reproduktion ledes af ledende overlæge og professor Anders Juul. Med i afdelingsledelsen er også professor og overlæge Katharina Main og forskningsleder Anna-Maria Andersson.

Anders Juul har været afdelingens chef siden 2006 og er speciallæge i pædiatri, ekspertgodkendt i pædiatrisk endokrinologi og certificeret androlog. Anders er desuden koordinerende professor, formand for Rigshospitalets professorsammenslutning og medlem af Rigshospitalets forskningsstrategiske råd. Anders' primære forskningsområder er børn og unges vækst og pubertetsudvikling, Klinefelter syndrom og testikelsygdomme. Han har udgivet mere end 400 artikler, vejledt over 30 ph.d.-studerende og har et H-index på 70. (Web of Science, OrcID: 0000-0002-0534-4350).

Katharina M Main er professor i pædiatri med fokus på kønsudviklingsforstyrrelser og er ekspertgodkendt i pædiatrisk endokrinologi. Katharina ser patienter i ambulatoriet, leder det multidisciplinære DSD team på Rigshospitalet og forsker i børns vækst og kønsudvikling fra et livscyklusperspektiv. Hun er ansvarlig for hormonbehandling af danske transkønnede børn og unge, og medlem af bestyrelsen for Videnscenter for sundhedsfaglig hjælp ved Kønsidentitetsforhold under Sundhedsstyrelsen og Center for Kønsidentitet, København. Katharina har udgivet mere end 240 artikler, vejledt 24 ph.d.-studerende og har et H-index på 59. (Web of Science; OrcID: 0000-0001-7259-1039).

Anna-Maria Andersson er biolog med mangeårig ekspertise i immunkemiske metoder til hormonanalyser og gruppeleder for "the hormones and endocrine disruptors laboratory group", som omfatter afdelingens hormon- og kemilab. Hendes primære forskningsområder er de mandlige reproduktionshormoner og hormonforstyrrende stoffers sundhedsskadelige effekter. Hun har udgivet mere end 220 artikler og har et H-index på 63. (Web of Science, OrcID: 0000-0002-7300-1659).

Ansatte

Ansatte per 1. juni 2020

Afdelingsledelse

Anders Juul, professor
Katharina M Main, professor
Anna-Maria Andersson, forskningsleder

Speciallæger og seniorforskere

Peter Christiansen, overlæge
Line Hartvig Cleemann, overlæge
Niels Jørgensen, overlæge
Rikke Beck Jensen, overlæge
Trine Holm Johannsen, overlæge
Lise Aksglæde, afdelingslæge
Christine Wohlfart-Veje, afdelingslæge
Siri Fredheim Sørensen, afdelingslæge
Casper Hagen, afdelingslæge

Anne Jørgensen, seniorforsker
Jakob Albrethsen, seniorforsker
Kristian Almstrup, seniorforsker
Elvira Bräuner, seniorforsker
Hanne Frederiksen, seniorforsker
Tina Kold Jensen, professor
Niels Erik Skakkebæk, professor
John Erik Nielsen, seniorforsker
Ewa Rajpert-De Meyts, seniorforsker

Jorma Toppari, adj. professor
Jørgen Holm Petersen, seniorforsker
Martin Blomberg Jensen, seniorforsker

Yngre læger og forskere

Julie Abildgaard, reservelæge
Laura Smidt Hansen, reservelæge
Nadia Poulsen, læge
Anders Rehfeld, læge
Louise Scheutz Henriksen, læge
Rune Holt, læge
Louise Laub Asserhøj, læge
Marie L Ljubcic, læge
Margit Fisher, læge
Emmie Upners, læge
Li Juel Mortensen, læge

Stine Agergaard Holmboe, postdoc
Lærke Priskorn, postdoc
Sofia B Winge, postdoc
Mette Lorenzen, molekylær biomediciner
Cecilie Melau, biokemiker
Ann Holm Hansen, folkesundhedskandidat
Trine Koch, folkesundhedskandidat
Ida Marie Boisen, molekylær biomediciner

Nina Mørup, molekylær biomediciner
Christine H Andreassen, molekylær biomediciner
Mathias Johansen, biolog
Malene Lundgård Riis, biolog

Studenterforskere

Anna Berg Hansen, stud.med.
Christoffer Højrup Renault, stud.med.
Ditte Wøjdemann, stud.med.
Anna L Kjær, stud.med.
Benedikte von Spreckelsen, stud.med.
Ireen Kooij, stud.scient (biologi-teknologi)

Ambulatoriet

Dorte Marslew, afdelingssygeplejerske
Kirsten Flyvholm Christensen, sygeplejerske
Britt Tværmose, sygeplejerske
Lonni Elke Davidsen, lægesekretær
Tina Tronier, lægesekretær
Hanne Lyhne, lægesekretær
Birgitte Havmøller, lægesekretær
Anette Boye Fosgerau, laborant
Morten Petersen, laborant

Administration

Tine Michelsen, økonom
Kathrine Hurtigkarl, personlig assistent
Britt Stricker, HR assistent

It

Jørgen Riis Christensen, systemudvikler

Bioanalytikere og laboranter

Hormonlab
Farshid Ghazi, bioanalytiker
Mariann Beck Henriksen, bioanalytiker
Maiken Probst, laborant
Irina Safonenko, bioanalytiker
Marianne Seilund, bioanalytiker
Karina Skou, bioanalytiker
Helle Bekker Sørensen, bioanalytiker

Histo/spermalab

Anne-Mette Kjøge, afdelingsbioanalytiker
Sabina Sultanova, bioanalytiker
Marie Louise Ulmestål, bioanalytiker
Mia Romero, bioanalytiker
Nina Schmidt, bioanalytiker

Kristine Thane Nielsen, bioanalytiker
Ana Nielsen, laborant
Hahn Phan, bioanalytiker
Sissel Marie Bredesen, laborant
Lene Andersen, bioanalytiker
Susanne Christensen, bioanalytiker

Molekylærlab

Brian Vendelbo Hansen, bioanalytiker
Dijana Maslovaric, laborant
Kirsten Michaëlis, laborant

Lc-ms/ms lab

Ole Nielsen, bioanalytiker
Stine Ehlern Andersen, bioanalytiker

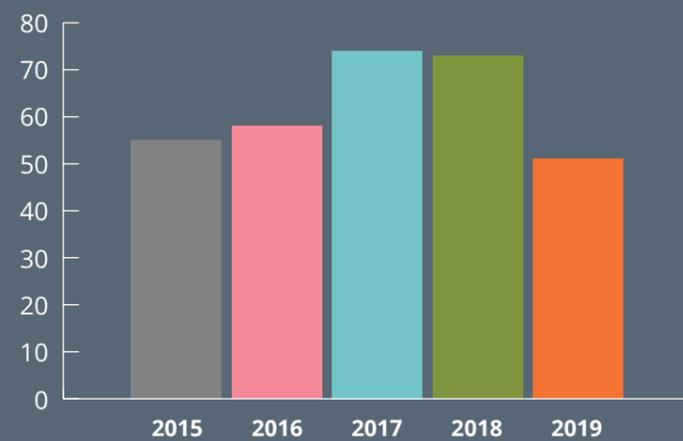
Studentermedhjælpere

Amalie Johansen
Catrine Mottlau

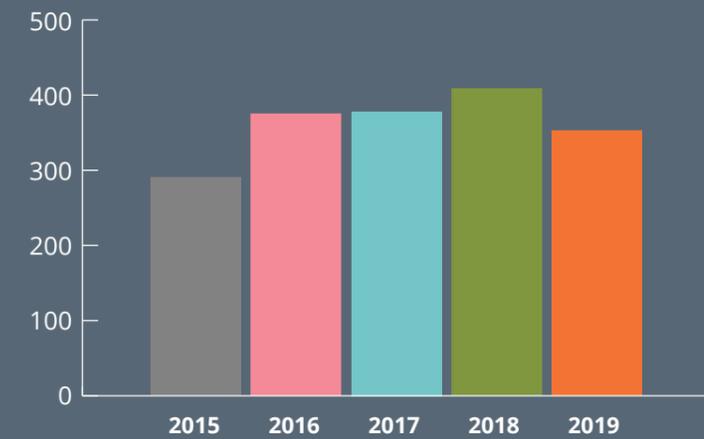
Udgivelser

Forskningsbibliometri

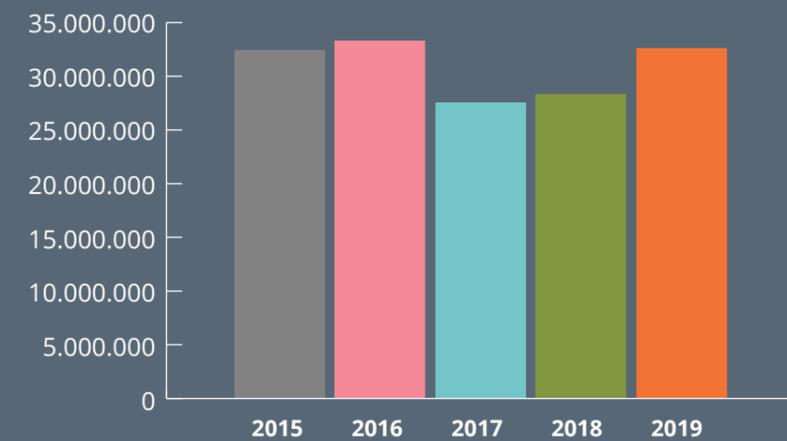
Antal videnskabelige publikationer udgivet af forskere ved Afdeling for Vækst og Reproduktion i perioden 2015 - 2019



Summeret journal impact factor for de videnskabelige artikler Afdeling for Vækst og Reproduktion forskere har udgivet i perioden 2015 - 2019



Bevillingsmidler modtaget af forskere ved Afdeling for Vækst og Reproduktion i perioden 2015 - 2019



Afhandlinger 2000-2020

Doktorafhandlinger 2000 – 2020

Casper Hagen 2017.

The hypothalamic-pituitary-gonadal axis in girls

Martin Blomberg Jensen 2014.

Vitamin D and male reproduction

Christina Engel Høi-Hansen 2008.

Application of stem cell markers in search for neoplastic germ cells in dysgenetic gonads, extragonadal tumours, and in semen of infertile men

Ewa Rajpert-De Meyts 2006.

Developmental model for the pathogenesis of testicular carcinoma in situ: genetic and environmental aspects

Anders Juul 2003.

Serum levels of insulin-like growth factor I and its binding proteins in health and disease

Ph.d. afhandlingar 2000 – 2020

Lasse Bøllehus Hansen 2020.

The relationship between vitamin D, CYP24A1, FGF23-KLOTHO and male reproduction.

Alexander S Busch 2019.

Factors affecting timing and progression of male puberty.

Lærke Priskorn 2018.

Semen quality in young Danish men - prenatal factors and adult lifestyle.

Malte S Nissen 2018.

Automatic Motility Analysis of Human Sperm

Marianna Krause 2018.

Exposures and possible endocrine disrupting effects of UV filters on human health.

Anders A Rehfeld 2017.

Do endocrine disrupting chemicals affect human sperm cell function?

Anne Kirstine Bang 2017.

The association between FSH-related genetic variants and human testis function.

Dorte E Palme 2017.

Automated sperm analysis and new endpoints of sperm quality.

Loa Nordkap 2017.

Is stress and adrenal gland activity associated with semen quality and reproductive hormones in men?

Sofia Boeg Winge 2018.

Mechanism of germ cell loss in Klinefelter Syndrome and testicular dysgenesis.

Stine Agergaard Holmboe 2017.

Testosterone as risk factor for metabolic syndrome related disease and mortality in men.

Inge A Olesen 2016.

Comorbidities and long term testicular function in men with severely impaired semen quality.

Jeanette Tinggaard 2016.

Body composition in normal weight children Methodological aspects and early determinants.

Mikkel Grunnet Mieritz 2016.

Gynaecomastia in Danish boys and men: The Association to endogenous hormones, growth and body composition in the development of gynaecomastia.

Tina Harmer Lassen 2014.

Human phenol exposure: Temporal variability and associations with birth outcomes, anogenital distance and adult male reproductive health.

Casper Hagen 2014.

Ovarian function in healthy girls and Turner syndrome patients - with special focus on antiMüllerian hormone (AMH).

Grete Lottrup 2014.

Characterisation of human Leydig cells. During development and in patients with reproductive disorders.

Marlene Dalgaard 2013.

Genetic variability in the pathogenesis of Testicular Dysgenesis Syndrome.

Annette Korsholm Mouritsen 2013.

Adrenal function in Danish children: Importance of environmental and genetic factors.

Christine Wohlfahrt Veje 2012.

Prenatal exposure to modern pesticides and possible effects on childhood growth and reproductive development.

Ulla Nordström Joensen 2012.

Environmental endocrine disrupters and testicular function.

Kaspar Sørensen 2011.

Sex hormone-binding globulin and body composition in normal and precocious puberty.

Lise Aksglæde 2010.

Secular changes in pubertal development.

Malene Boas 2010.

Thyroid function in pregnant women and in children: associations with growth and phthalate exposure.

David Møbjerg Kristensen 2010.

On the origin of testicular dysgenesis and non-invasive detection of CIS: Hitting TDS.

Guy Wayne Novotny 2009.

Small RNA molecules: potential regulators of carcinogenesis and a novel tool in molecular biology research.

Katrine Bay 2009.

Human testicular insulin-like factor 3: in relation to development, reproductive hormones, and andrological disorders.

Camilla Asklund 2008.

Hypospadias, semen quality and fertility. Studies of male reproductive health and intergenerational effects in three different populations.

Si Brask Sonne 2008.

Origin of carcinoma in situ of the testis: insight from comparative gene expression profiling of microdissected embryonic cell populations and studies of selected putative CIS markers.

Ida Norgil Damgaard 2007.

Risk factors for congenital cryptorchidism.

Rikke Beck Jensen 2007.

Long-term effects of fetal growth on postnatal growth, bone mass and pituitary-gonadal function in adolescence.

Claudia Mau Kai 2007.

Growth and reproductive function of children conceived by intra-cytoplasmic sperm injection (ICSI).

Grete Teilmann 2007.

Pubertal development in internationally adopted girls.

Martin Asser Hansen 2006.

Bioinformatic analysis of gene families in mouse and human spermatogenesis.

Trine Holm Johannsen 2006.

Long-term outcomes of intersex-like conditions. A Danish follow-up study of seventy adult women.

Kristian Almstrup 2005.

Gene expression profiling of developing mouse testes and human testicular germ cell neoplasms.

Kirsten Arntz Boisen 2005.

Prevalence of cryptorchidism and hypospadias in 1072 Danish boys followed from birth to three years of age.

Marla Chellakooty 2005.

The function of the placental GH and IGF-I axis in the regulation of normal fetal and early postnatal growth.

Ida Maria Schmidt 2005.

Determinants of kidney size in young children: 1270 Danish children followed from birth to 18 months of age.

Lone Frydelund-Larsen 2004.

Microdeletions on the Y chromosome and male infertility.

Anne Marie Ottesen 2004.

Investigations of chromosomal aberrations and DNA content in early stages of testicular germ cell cancer: Implications for the pathogenesis.

Anne-Grethe Andersen 2001.

Semen quality and reproductive hormones in normal young men and in partners of pregnant women.

Rasmus Damsgaard 2001.

Children in competitive sports.

Kandidatopgaver 2015-2020

Gustav G Nielsen 2020.

Influence of the Calcium-Sensing Receptor in Testicular Germ Cell Tumors

Ireen Kooij 2020.

Is 24,25-dihydroxyvitamin D an active metabolite in male reproduction?

Joseline Emilie Götzsche 2020.

Bone density in transgender adolescents in stop and cross hormone

Michala Birch 2020.

The effects of finasteride on human sperm cells. A compromising factor for human male fertility?

Amanda Cleemann 2019.

Sluthøjde blandt piger med Turner Syndrom efter væksthormonbehandling: effekt af dosering af væksthormon ved hjælp af IGF-1 titrering

Amalie Somuncu Johansen 2019.

Effekt af GnRH analog behandling på body mass index (BMI) hos piger i behandling for pubertas præcox

Ann Holm Hansen & Trine Koch 2019.

Is congenital cryptorchidism associated with testicular function? A cross-sectional study of 6376 young men

Bonnie Håkansson 2019.

The role of prostaglandin signaling in the pathogenesis of testicular germ cell cancer

Caroline Skovsbo Clausen 2019.

Monitorering af Behandlingen hos Børn og Unge med Adrenogenitalt Syndrom (AGS) ved måling af Androgen Metabolitter udtrykt som Køns- og Aldersrelaterede Standard Deviationer

Emma Wall 2019.

Case report – two transgender adolescents with late onset CAH

Fie Larsen 2019.

Anogenital distance and infertility in men

Kirstine Jespersen 2019.

Kønorganudvikling og reproduktionshormoner i drenge født med ikke-palpable testikler på grund af anorki eller bilateral kryptorkisme

Mathilde Lolk Thomsen 2019.

Exposure to PFCs and body composition in teenage boys

Maria Schaarup 2019.

Fertility Preservation in Transgender patients FtM

Saaim Perveen 2019.

Serum lipid changes during hormone treatment of transgender patients

Ida A Dalsgaard 2018.

Time to Pregnancy in Denmark and Finland

Malene Kongsgaard Hansen 2018.

Thyroid function at birth and 2 months of age- association with anthropometry

Pernille Norup 2018.

Percentage of acrosome intact spermatozoa as a marker of semen quality in infertility treatment

Rikke Færgemann Hansen 2018.

Amniocentesis project Prenatal exposure to parabens, phenols and phthalates and the hormonal development of the foetus

Louise Krog Vind 2017.

Effect of polyfluorinated chemicals on female reproduction

Mathilde Gersel Wegmann 2017.

The exon3-deleted growth hormone receptor gene polymorphism (D3-GHR) is associated with insulin metabolism and spontaneous growth in short SGA children (NESGAS)

Nanna Kolby 2017.

Urinary gonadotropins and puberty

Amalie Bisgaard 2016.

Bisphenol A, Phthalate Metabolites and Glucose Homeostasis in Healthy Normal-weight Children

Amalie London 2016.

Reference ranges of 17-hydroxyprogesterone, DHEA, DHEAS, androstenedione, total and free testosterone determined by TurboFlow-LC-MS/MS and associations to health markers in 304 men

Andreas C Lawaetz 2016.

The epigenetics of the carcinoma in situ cell in relation to normal and aberrant testis development

Christine Hjort Andreassen 2016.

RANKL and testicular germ cell cancer

Emma Sofie Hoegsted 2016.

Psychiatric and physical morbidity in transgender youth

Emmie Upners 2016.

Evaluation of 293 Danish girls with tall stature

Kathrine Harpelunde Poulsen 2016.

Analysis of meiosis signaling in adult human testis samples cultured ex vivo in hanging drops with retinoic acid

Kristina Vile Jensen 2016.

Involvement of the DNA mismatch repair system in cisplatin sensitivity of NTera2 cells

Maja Marstrand-Jørgensen 2015.

Prævalensen af SHOX gen deletioner i en population af short stature patienter

Louise Fugl 2015.

MRI of glandular breast tissue in girls

Louise Scheutz Henriksen 2015.

FSH(R) polymorphism and minipuberty in girls

Jacob Damsgaard 2015.

Varicocele og sædkvalitet

Jacob Gerner Lawaetz 2015.

Diagnosis and Treatment of Boys with Constitutional Delay in Growth and Puberty

Christian Zambach 2015.

The association between per-fluorinated compound levels in cord blood and (mini)puberty in girls

Sanna-Maria Eero 2015.

Anogenital afstand og hormonforstyrrende stoffer

Signe Faurschou 2015.

Use of mild analgetics in pregnancy and female reproductive parameters in the mini-puberty

**Videnskabelige
publikationer 2015-2020**

2020 (1. januar - 30. juni 2020)

1. Haavisto A, Mathiesen S, Suominen A, Lähteenmäki P, Sørensen K, Ifversen M, Juul A, Nielsen MM, Müller K, Jahnukainen K. Male sexual function after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in childhood: a multicenter study. *Cancers* 2020, in press

2. Koch T, Bräuner EV, Busch AS, Hickey M, Juul A. Marked Increase in Incident Gynaecomastia: A 20-year National Registry Study 1998-2017. *J Clin Endocrinol Metab* 2020, in press

3. Bräuner EV, Busch AS, Eckert-Lind C, Koch T, Hickey M, Juul A. Marked increase in the incidence of central precocious puberty and normal variant puberty among youth in Denmark, 1998-2017. *JAMA Network Open* 2020, in press.

4. Hansen LB, Kaludjerovic J, Nielsen JE, Rehfeldt A, Poulsen NN, Ide N, Skakkebaek NE, Frederiksen H, Juul A, Lanske B, Blomberg Jensen M. Influence of FGF23 and Klotho on male reproduction: Systemic versus direct effects. *FASEB J* 2020, in press

5. Ljubicic ML, Jespersen K, Aksglaede L, Hagen CP, Petersen JH, Andersen HR, Linneberg A, Main KM, Andersson AM, Johannsen TH, Juul A. The LH/FSH ratio is not a sex-dimorphic marker after infancy: data from 6,418 healthy individuals and 125 patients with Differences of Sex Development. *Hum Reprod* 2020, in press

6. Fischer MB, Ljubicic ML, Hagen CP, Thankamony A, Ong K, Hughes I, Jensen TK, Main KM, Petersen JH, Busch AS, Upners EN, Sathyanarayana S, Swan SH, Juul A. Anogenital distance in healthy Infants: Method-, age- and sex-related reference ranges. *J Clin Endocrinol Metab* 2020, in press

7. Eggermann T, Elbracht M, Kurth I, Juul A, Johannsen TH, Mastorakos G, Netchine I, Johansson G, Pereira AM, Hiort O, on behalf of the European Reference Network on Rare Endocrine Conditions (ENDO-ERN). Genetic testing in endocrine disorders: Joint position paper of the European Reference Network on Rare Endocrine Conditions (Endo-ERN). *Orphanet J Rare Diseases* 2020, 15: 144

8. Clausen CS, Ljubicic ML, Main KM, Andersson AM, Petersen JH, Frederiksen H, Duno M, Johannsen T, Juul A. Congenital Adrenal Hyperplasia in Children: A Pilot Study of Steroid Hormones Expressed as Sex- and Age-related Standard Deviation Scores. *Horm Res Paediatr* 2020, in press

9. Rehfeld A, Andersson AM, Skakkebaek NE. Bisphenol A Diglycidyl Ether (BADGE) and Bisphenol Analogs, but Not Bisphenol A (BPA), Activate the CatSper Ca2+ Channel in Human Sperm. *Front Endocrinol* 2020, in press.

10. Eftekhari, A., Frederiksen, H., Andersson, A-M., Weschler, C. J. & Morrison, G., Predicting Transdermal Uptake of Phthalates and a Paraben from Cosmetic Cream Using the Measured Fugacity. *Environ Sci Tech* 2020, 54, :7471-7484.

11. Rebourcet D, Mackay R, Darbey A, Curley MK, Jørgensen A, Frederiksen H, Mitchell RT, O'Shaughnessy PJ, Nef S, Smith LB. Ablation of the canonical testosterone production pathway via knockout of the steroidogenic enzyme HSD17B3, reveals a novel mechanism of testicular testosterone production. *FASEB J* 2020, in press

12. Holmboe SA, Priskorn L, Jensen TK, Skakkebaek NE, Andersson AM, Jørgensen N. Use of e-cigarettes associated with lower sperm counts in a cross-sectional study of young men from the general population. *Human Reproduction* 2020, in press

13. Assens M, Dyre L, Henriksen LS, Brocks V, Sundberg K, Jensen LN, Pedersen AT, Main KM. Menstrual Pattern, Reproductive Hormones and Transabdominal 3D Ultrasound in 317 Adolescent Girls. *J Clin Endocrinol Metab* 2020, in press

14. Nordkap L, Priskorn L, Bräuner EV, Hansen ÅM, Bang AK, Holmboe SA, Winge SB, Egeberg Palme DL, Mørup N, Skakkebaek NE, Jensen TK, Jørgensen N. Impact of psychological stress measured in three different scales on testis function; A cross sectional study of 1,362 young men. *Andrology* 2020, in press

15. Renault CH, Aksglaede L, Wøjdemann D, Hansen AB, Jensen RB, Juul A. Minipuberty of Human Infancy. A window of opportunity to evaluate hypogonadism and DSD? *APEM* 2020, in press

16. Aksglaede L, Davis SM, Ross JL, Juul A. Minipuberty in Klinefelter syndrome: Current status and future directions. *Am J Med Genet* 2020

17. Albrethsen J, Johannsen TH, Jørgensen N, Frederiksen H, Sennels HP, Jørgensen HL, Fahrenkrug J, Petersen JH, Linneberg A, Nordkap L, Bang AK, Andersson A-M, Juul A. Evaluation of Serum Insulin-like Factor 3 Quantification by LC-MS/MS as a Biomarker of Leydig Cell Function. *J Clin Endocrinol Metab* 2020; 105(6)

18. Lorenzen M, Nielsen JE, Andreassen CH, Juul A, Toft BG, Rajpert-De Meyts E, Daugaard G, Blomberg Jensen M. Luteinizing Hormone Receptor Is Expressed in Testicular Germ Cell Tumors: Possible Implications for Tumor Growth and Prognosis. *Cancers (Basel)* 2020; 12(6)

19. Winge SB, Soraggi S, Schierup MH, Rajpert-De Meyts E & Almstrup K. Integration and reanalysis of transcriptomics and methylomics data derived from blood and testis tissue of men with 47,XXY Klinefelter syndrome indicates the primary involvement of Sertoli cells in the testicular pathogenesis. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2020

20. Mathiesen S, Sørensen K, Nielsen MM, Suominen A, Ifversen M, Grell K, Lähteenmäki P, Frederiksen H, Juul A, Müller K, Jahnukainen K. Male gonadal function after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in childhood: a cross-sectional, population-based study. *Biol Blood Marrow Transplant* 2020

21. Wang AC, Hagen CP, Nedaiefard L, Juul A, Jensen RB. Growth and Adult Height in Girls with Turner Syndrome Following IGF-I Titrated Growth Hormone Treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2020

22. Soto BJ, Pereira A, Busch AS, Almstrup K, Corvalan C, Iñiguez G, Juul A, Mericq GV. Reproductive Hormones During Pubertal Transition in Girls with Transient Thelarche. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2020

23. Landersøe SK, Larsen EC, Forman JL, Birch Petersen K, Kroman MS, Frederiksen H, Juul A, Nøhr B, Løssl K, Nielsen HS, Nyboe Andersen A. Ovarian reserve markers and endocrine profile during oral contraception: Is there a link between the degree of ovarian suppression and AMH? *Gynecol Endocrinol* 2020; 106

24. Almstrup K, Lobo J, Mørup N, Belge G, Rajpert-De Meyts E, Looijenga LHJ & Dieckmann K-P. Application of miRNAs in the diagnosis and monitoring of testicular germ cell tumours. *Nat Rev Urol* 2020; 17 (4): 201-213.

25. Henriksen LS, Mathiesen BK, Assens M, Krause M, Skakkebaek NE, Juul A, Andersson AM, Hart RJ, Newnham JP, Keelan JA, Pennell C, Main KM, Frederiksen H. Use of stored serum in the study of time trends and geographical differences in exposure of pregnant women to phthalates. *Environ Res* 2020; 184

26. Jespersen K, Ljubicic ML, Johannsen TH, Christiansen P, Skakkebaek NE, Juul A. Distinguishing between hidden testes and anorchia: The role of endocrine evaluation in infancy and childhood. *Eur J Endocrinol* 2020

27. Cramer J, Jørgensen JT, Hoffmann B, Loft S, Bräuner EV, Prescott E, Ketznel M, Hertel O, Brandt J, Jensen SS, Backalarz C, Simonsen MK, Andersen ZJ. Long-Term Exposure to Air Pollution and Incidence of Myocardial Infarction: A Danish Nurse Cohort Study. *Environ Health Perspect* 2020; 128(5):57003

28. Fisher BG, Thankamony A, Mendiola J, Petry CJ, Frederiksen H, Andersson AM, Juul A, Ong KK, Dunger DB, Hughes IA, Acerini CL. 2020. Maternal serum concentrations of bisphenol A and propyl paraben in early pregnancy are associated with male infant genital development. *Hum Reprod* 2020; 35(4):913-928

29. Harpelunde Poulsen K, Nielsen JE, Grønkær Toft B, Joensen UN, Rasmussen LJ, Blomberg Jensen M, Mitchell RT, Juul A, Rajpert-De Meyts E, Jørgensen A. Influence of Nodal signalling on pluripotency factor expression, tumour cell proliferation and cisplatin-sensitivity in testicular germ cell tumours. *BMC Cancer* 2020; 20(1):349

30. Antonio L, Priskorn L, Olesen IA, Petersen JH, Vanderschueren D, Jørgensen N. 2020. High serum FSH is not a risk factor for low bone mineral density in infertile men. *Bone* 2020; 136:115366.

31. Whiley PAF, O'Donnell L, Moody SC, Handelsman DJ, Young JC, Richards EA, Almstrup K, Western PS & Loveland KL. Activin A determines steroid levels and composition in the fetal testis. *Endocrinology* 2020

32. Busch AS, Hagen CP, Juul A. Heritability of pubertal timing: detailed evaluation of specific milestones in healthy boys and girls. *Eur J Endocrinol* 2020; 183(1):13020

33. Busch AS, Højgaard B, Hagen CP, Teilmann G. Obesity is associated with earlier pubertal onset in boys. *J Clin Endocrinol Metab* 2020; 105(4)

34. Calafat AM, Koch HM, Andra SS, Antignac JP, Castaño A, Choi K, Covaci A, Dekant W, Doerge DR, Frederiksen H, Göen T, Kolossa-Gehring M, Leblanc A, Mueller JF, Nakayama SF, Nassif J, St-Amand A, Völkel W, Wolff MS, additional coauthors. BPA and risk assessment. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020; 8(4):269-270

35. Johannsen TH, Andersson AH, Ahmed SF, de Rijke Y, Greaves RF, Hartmann MF, Hiort O, Holterhus P-M, Krone NP, Kulle A, Ljubicic ML, Mastorakos G, McNeilly J, Pereira AM, Saba A, Wudy SA, Main KM, Juul A. Peptide Hormone Analysis in Diagnosis and Treatment of Differences of Sex Development: Joint Position Paper of EU COST Action 'DSDnet' and European Reference Network on Rare Endocrine Conditions. *Eur J Endocrinol* 2020; 182(6):P10P15

36. Wegmann MG, Jensen RB, Thankamony A, Frystyk J, Roche E, Hoey H, Kirk J, Shaikh G, Ivarsson S-A, Söder O, Dunger DB, Juul A. Increases in bioactive IGF do not parallel increases in total IGF-I during growth hormone treatment of children born SGA. *J Clin Endocrinol Metab* 2020; 105(4):1-8

37. Andreassen M, Juul A, Feldt-Rasmussen U, Jørgensen N. Semen quality in hypogonadal acromegalic patients. *Pituitary* 2020; 23(2):160-166

38. Hedetoft M, Olsen NV, Smidt-Nielsen IG, Wahl AM, Bergström A, Juul A, Hyldegaard O. Measurement of peripheral arterial tonometry in patients with diabetic foot ulcers during courses of hyperbaric oxygen treatment. *Diving Hyperb Med* 2020; 50(1):17-23

39. Gomes NL, Chetty T, Jørgensen A, Mitchell RT. Disorders of Sex Development-Novel Regulators, Impacts on Fertility, and Options for Fertility Preservation. *Int J Mol Sci* 2020; 21(7):2282

40. Hollis R, Day FR, Busch AS, Thompson DJ, Soares AL, Timmers PRHJ, Kwong A, Easton DF, Joshi PK, Timpson NJ, The PRACTICAL Consortium, 23andMe Research Team, Ken K Ong & John RB Perry. Genomic analysis of male puberty timing highlights shared genetic basis with hair colour and lifespan. *Nat Commun* 2020; 11(1):1536.

41. Jøhnk C, Høst A, Husby S, Schoeters G, Timmermann CAG, Kyhl HB, Beck IH, Andersson AM, Frederiksen H, Jensen TK. Maternal phthalate exposure and asthma, rhinitis and eczema in 552 children aged 5 years; A prospective cohort study. *Environ Health* 2020; 19(1):32

42. Muncke J, Andersson A-M, Backhaus T, Boucher JM, Carney Almroth B, Castillo Castillo A, Chevrier J, Demeneix BA, Emmanuel JA, Fini J-B, Gee D, Geueke B, Groh K, Heindel JJ, Houlihan J, Kassotis CD, Kwiatkowski CF, Lefferts LY, Maffini MV, Martin OV, Myers JP, Nadal A, Nerin C, Pelch KE, Fernández SR, Sargis RM, Soto AM, Trasande L, Vandenberg LN, Wagner M, Wu C, Zoeller RT, Scheringer M. Impacts of food contact chemicals on human health: a consensus statement. *Environ Health* 2020; 19(1):25

43. Frederiksen H, Johannsen TH, Andersen SE, Albrethsen J, Landersøe SK, Petersen JH, Andersen AN, Vestergaard ET, Schorring ME, Linneberg A, Main KM, Andersson A-M, Juul A. Sex-specific estrogen levels and reference intervals from infancy to late adulthood determined by LC-MS/MS. *J Clin Endocrinol Metab* 2020; 105(3):1-15

44. Lardone MC, Busch AS, Santos JL, Miranda P, Eyheramendy S, Pereira A, Juul A, Almstrup K, Mericq V. A Polygenic Risk Score Suggests Shared Genetic Architecture of Voice Break With Early Markers of Pubertal Onset in Boys. *J Clin Endocrinol Metab* 2020; 105(3)

45. van der Straaten S, Springer A, Zecic A, Hebenstreit D, Tonnhofer U, Gawlik A, Baumert M, Szeliga K, Debulpaep S, Desloovere A, Tack L, Smets K, Wasniewska M, Corica D, Calafiore M, Ljubicic ML, Busch AS, Juul A, Nordenström A, Sigurdsson J, Flück CE, Haamberg T, Graf S, Hannema SE, Wolfenbittel KP, Hiort O, Ahmed SF, Cools M. The External Genitalia Score (EGS): A European multicenter validation study. *J Clin Endocrinol Metab* 2020; 105(3)

46. Antonio L, Priskorn L, Nordkap L, Bang AK, Jensen TK, Skakkebaek NE, Petersen JH, Vanderschueren D, Jørgensen N. Bone mineral density is preserved in men with idiopathic infertility. *Andrology* 2020; 8(2):315-322

47. Diasso PDK, Birke H, Nielsen SD, Main KM, Højsted J, Sjøgren P, Kurita GP. The effects of long-term opioid treatment on the immune system in chronic non-cancer pain patients: A systematic review. *Eur J Pain* 2020; 24(3):481-496

48. Jensen RC, Glintborg D, Gade Timmermann CA, Nielsen F, Kyhl HB, Frederiksen H, Andersson A-M, Juul A, Sidelmann JJ, Andersen HR, Grandjean P, Andersen MS, Jensen TK. Prenatal exposure to perfluorodecanoic acid is associated with lower circulating concentration of adrenal steroid metabolites during mini puberty in human female infants. *The Odense Child Cohort. Environ Res* 2020; 182:109101

49. Frederiksen H, Krause M, Jørgensen N, Rehfeld A, Skakkebaek NE, Andersson A-M. UV filters in matched seminal fluid-, urine-, and serum samples from young men. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2020

50. Eckert-Lind C, Busch AS, Petersen JH, Biro F, Butler G, Bräuner E, Juul A. Worldwide Secular trends in Age at Pubertal Onset Assessed by Breast Development Among Girls: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr* 2020; 174(4):e195881

51. Nassan FL, Jensen TK, Priskorn L, Halldorsson TI, Chavarro JE, Jørgensen N. Association of Dietary Patterns With Testicular Function in Young Danish Men. *JAMA Netw Open* 2020; 3(2):e1921610

52. Ruth KS, Day FR, Tyrrell J, Thompson DJ, Wood AR, Mahajan A, Beaumont RN, Wittemans L, Martin S, Busch AS, Erzurumluoglu AM, Hollis B, O'Mara TA, McCarthy MI, Langenberg C, Easton DF, Wareham NJ, Burgess S, Murray A, Ong KK, Frayling TM, Perry JRB, Endometrial Cancer Association Consortium. Using human genetics to understand the disease impacts of testosterone in men and women. *Nat Med* 2020; 26(2):252-258

53. Monai E, Johansen A, Clasen-Linde E, Rajpert-De Meyts E, Skakkebaek NE, Main KM, Jørgensen A, Jensen RB. Central precocious puberty in two boys with Prader-Willi syndrome on growth hormone treatment. *AACE Clin Case Rep* 2020; 5(6):e352-e356

54. Soraggi S, Riera M, Rajpert-De Meyts E, Schierup MH, Almstrup K. Evaluating genetic causes of azoospermia: What can we learn from a complex cellular structure and single-cell transcriptomics of the human testis? *Hum Genet* 2020

55. Jensen TK, Priskorn L, Holmboe SA, Nassan FL, Andersson A-M, Dalgård C, Petersen JH, Chavarro JE, Jørgensen N. Associations of Fish Oil Supplement Use With Testicular Function in Young Men. *JAMA Netw Open* 2020; 3(1):e1919462

56. Cairo Consensus Workshop Group, Jørgensen N, Barratt CLR, Mortimer D, Amer M, Baldi E, De Jonge C, Fawzy M, Krausz C, Mahran A, da Silva SM, Mortimer S, Pacey A, Publicover S. The current status and future of andrology: A consensus report from the Cairo workshop group. *Andrology* 2020; 8(1):27-52

57. Frederiksen H, Nielsen O, Koch HM, Skakkebaek NE, Juul A, Jørgensen N, Andersson A-M. Changes in urinary excretion of phthalates, phthalate substitutes, bisphenols and other polychlorinated and phenolic substances in young Danish men; 2009-2017. *Int J Hyg Environ Health* 2020; 223(1):93-105

58. McElreavey K, Jørgensen A, Eozenou C, Merel T, Bignon-Topalovic J, Tan DS, Houzelstein D, Buonocore F, Warr N, Kay RGG, Peycelon M, Siffroi J-P, Mazen I, Achermann JC, Shcherbak Y, Leger J, Sallai A, Carel J-C, Martinierie L, Le Ru R, Conway GS, Mignot B, Van Maldergem L, Bertalan R, Globa E, Brauner R, Jauch R, Nef S, Greenfield A, Bashamboo A. Pathogenic variants in the DEAH-box RNA helicase DHX37 are a frequent cause of 46,XY gonadal dysgenesis and 46,XY testicular regression syndrome. *Genet Med* 2020; 22(1):150-159

59. Afzelius P, Heegaard PMH, Jensen SB, Alstrup AKO, Schønheyder HC, Eek A, Boerman O, Nielsen OL. [99mTc]-labelled interleukin-8 as a diagnostic tool compared to [18F]FDG and CT in an experimental porcine osteomyelitis model. *Am J Nucl Med Mol Imaging* 2020; 10(1):32-46

60. Holt R, Mortensen LJ, Harpelunde Poulsen K, Nielsen JE, Frederiksen H, Jørgensen N, Jørgensen A, Juul A, Blomberg Jensen M. Vitamin D and sex steroid production in men with normal or impaired Leydig cell function. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2020; 199:105589

61. Bräuner EV, Nordkap L, Priskorn L, Hansen ÅM, Bang AK, Holmboe SA, Schmidt L, Jensen TK, Jørgensen N. Psychological stress, stressful life events, male factor infertility, and testicular function: a cross-sectional study. *Fertil Steril* 2020; 113(4):865-875

62. Courraud J, Quist JS, Kontopodi E, Blomberg Jensen M, Bjerum PJ, Helge JW, Sørensen K. Dietary habits, metabolic health and vitamin D status in Greenlandic children. *Public Health Nutr* 2020; 23(5):904-913

2019

1. Artacho-Cordón F, Ríos-Arrabal S, León J, Frederiksen H, Sáenz JM, Martín-Olmedo P, Fernández MF, Olea N, Arrebola JP. Adipose tissue concentrations of non-persistent environmental phenols and local redox balance in adults from Southern Spain. *Environ Int* 2019; 133(Pt A):105118

2. Camacho-Moll ME, Macdonald J, Looijenga LHJ, Rimmer MP, Donat R, Marwick JA, Shukla CJ, Carragher N, Jørgensen A, Mitchell RT. The oncogene Gankyrin is expressed in testicular cancer and contributes to cisplatin sensitivity in embryonal carcinoma cells. *BMC Cancer* 2019; 19(1):1124

3. Glazer CH, Eisenberg ML, Tøttenborg SS, Giwercman A, Flachs EM, Bräuner EV, Vassard D, Pinborg A, Schmidt L, Bonde JP. Male factor infertility and risk of death: a nationwide record-linkage study. *Hum Reprod* 2019; 34(11):2266-2273

4. Harpelunde Poulsen K, Nielsen JE, Frederiksen H, Melau C, Juul Hare K, Langhoff Thuesen L, Perlman S, Lundvall L, Mitchell RT, Juul A, Rajpert-De Meyts E, Jørgensen A. Dysregulation of FGFR signalling by a selective inhibitor reduces germ cell survival in human fetal gonads of both sexes and alters the somatic niche in fetal testes. *Hum Reprod* 2019; 34(11):2228-2243

5. Rahban R, Priskorn L, Senn A, Stettler E, Galli F, Vargas J, Van den Bergh M, Fusconi A, Garlantezec R, Jensen TK, Multigner L, Skakkebaek NE, Germond M, Jørgensen N, Nef S; NICER Working Group. Semen quality of young men in Switzerland: a nationwide cross-sectional population-based study. *Andrology* 2019; 7(6):818-826

6. Cutillas-Tolín A, Adoamnei E, Navarrete-Muñoz EM, Vioque J, Moñino-García M, Jørgensen N, Chavarro JE, Mendiola J, Torres-Cantero AM. Adherence to diet quality indices in relation to semen quality and reproductive hormones in young men. *Hum Reprod* 2019; 34(10):1866-1875

7. Antonio L, Albersen M, Billen J, Maleux G, Van Rompuy A-S, Coremans P, Marcq P, Jørgensen N, Vanderschueren D. Testicular Vein Sampling Can Reveal Gonadotropin-Independent Unilateral Steroidogenesis Supporting Spermatogenesis. *J Endocr Soc* 2019; 3(10):1881-1886

8. Priskorn L, Dahl CL, Pihl AS, Skakkebaek NE, Juul A. High maternal age at first and subsequent child births in Denmark in the mid-1800s-Letter to the editor. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2019; 241:137-138

9. Nielsen JE, Rolland AD, Rajpert-De Meyts E, Janfelt C, Jørgensen A, Winge SB, Kristensen DM, Juul A, Chalmel F, Jégou B, Skakkebaek NE. Characterisation and localisation of the endocannabinoid system components in the adult human testis. *Sci Rep* 2019; 9(1):12866

10. Møllerup S, Asplund M, Friis-Nielsen J, Kjartansdóttir KR, Fridholm H, Hansen TA, Herrera JAR, Barnes CJ, Jensen RH, Richter SR, Nielsen IB, Pietroni C, Alquezar-Planas DE, Rey-Iglesia A, Olsen PVS, Rajpert-De Meyts E, Groth-Pedersen L, von Buchwald C, Jensen DH, Gniadecki R, Høgdall E, Langhoff JL, Pete I, Vereczkey I, Baranyai Z, Dybkaer K, Johnsen HE, Steiniche T, Hokland P, Rosenberg J, Baandrup U, Sichert-Pontén T, Willerslev E, Brunak S, Lund O, Mourier T, Vinner L, Izarzugaza JMG, Nielsen LP, Hansen AJ. High-Throughput Sequencing-Based Investigation of Viruses in Human Cancers by Multi-omic Approach. *J Infect Dis* 2019; 220(8):1312-1324

11. Bräuner EV, Jørgensen JT, Duun-Henriksen AK, Backalarz C, Laursen JE, Pedersen TH, Simonsen MK, Andersen ZJ. Long-term wind turbine noise exposure and the risk of incident atrial fibrillation in the Danish Nurse cohort. *Environ Int* 2019; 130:104915

12. Ganna A, Verweij KJH, Nivard MG, Maier R, Wedow R, Busch AS, Abdellaoui A, Guo S, Sathirapongsasuti JF, Lichtenstein P, Lundström S, Långström N, Auton A, Harris KM, Beecham GW, Martin ER, Sanders AR, Perry JRB, Neale BM, Zietsch BP, 23andMe Research Team. Large-scale GWAS reveals insights into the genetic architecture of same-sex sexual behavior. *Science* 2019; 365(6456)

13. Rodprasert W, Main KM, Toppari J, Virtanen HE. Associations between male reproductive health and exposure to endocrine-disrupting chemicals. *Curr Opin Endocr Metab Res* 2019; 7:49-61

14. Diasso PDK, Sjøgren P, Højsted J, Nielsen SD, Main KM, Kurita GP. Patient reported outcomes and neuropsychological testing in patients with chronic non-cancer pain in long-term opioid therapy: a pilot study. *Scand J Pain* 2019; 19(3):533-543

15. van der Meer TP, van Faassen M, Frederiksen H, van Beek AP, Wolffenbuttel BHR, Kema IP, van Vliet-Ostaptchouk JV. Development and Interlaboratory Validation of Two Fast UPLC-MS-MS Methods Determining Urinary Bisphenols, Parabens and Phthalates. *J Anal Toxicol* 2019; 43(6):452-464

16. Gannon A-L, O'Hara L, Mason JI, Jørgensen A, Frederiksen H, Milne L, Smith S, Mitchell RT, Smith LB. Androgen receptor signalling in the male adrenal facilitates X-zone regression, cell turnover and protects against adrenal degeneration during ageing. *Sci Rep* 2019; 9(1):10457

17. Bräuner EV, Jørgensen JT, Duun-Henriksen AK, Backalarz C, Laursen JE, Pedersen TH, Simonsen MK, Andersen ZJ. Association Between Long-Term Exposure to Wind Turbine Noise and the Risk of Stroke: Data From the Danish Nurse Cohort. *J Am Heart Assoc* 2019; 8(14):e013157

18. Rajpert-De Meyts E. Testicular germ cell cancer: recent developments in biology and clinical management. *Andrology* 2019; 7(4):391-393

19. Knorr S, Bytoft B, Lohse Z, Boisen AB, Clausen TD, Jensen RB, Damm P, Beck-Nielsen H, Holst JJ, Hartmann B, Møller HJ, Højlund K, Gravholt CH, Jensen DM. Fatty Liver Among Adolescent Offspring of Women With Type 1 Diabetes (the EPICOM Study). *Diabetes Care* 2019; 42(8):1560-68

20. Arzuaga X, Smith MT, Gibbons CF, Skakkebaek NE, Yost EE, Beverly BEJ, Hotchkiss AK, Hauser R, Pagani RL, Schrader SM, Zeise L, Prins GS. Proposed Key Characteristics of Male Reproductive Toxicants as an Approach for Organizing and Evaluating Mechanistic Evidence in Human Health Hazard Assessments. *Environ Health Perspect* 2019; 127(6):65001

21. Guiu J, Hannezo E, Yui S, Demharter S, Ulyanchenko S, Maimets M, Jørgensen A, Perlman S, Lundvall L, Mamsen LS, Larsen A, Olesen RH, Andersen CY, Thuesen LL, Hare KJ, Pers TH, Khodosevich K, Simons BD, Jensen KB. Tracing the origin of adult intestinal stem cells. *Nature* 2019; 570(7759):107-111

22. Mortensen LJ, Lorenzen M, Jørgensen N, Andersson A-M, Nielsen JE, Petersen LI, Lanske B, Juul A, Hansen JB, Jensen MB. 2019. Possible link between FSH and RANKL release from adipocytes in men with impaired gonadal function including Klinefelter syndrome. *Bone* 2019; 123:103-114

23. Cramer J, Therning Jørgensen J, Sørensen M, Backalarz C, Laursen JE, Ketznel M, Hertel O, Jensen SS, Simonsen MK, Bräuner EV, Andersen ZJ. Road traffic noise and markers of adiposity in the Danish nurse cohort: A cross sectional study. *Environ Res* 2019; 502-510

24. Melau C, Nielsen JE, Frederiksen H, Kilcoyne K, Perlman S, Lundvall L, Thuesen LL, Juul Hare K, Andersson A-M, Mitchell RT, Juul A, Jørgensen A. Characterization of Human Adrenal Steroidogenesis during Fetal Development. *J Clin Endocrinol Metab* 2019; 104(5):1802-1812

25. Jørgensen JT, Bräuner EV, Backalarz C, Laursen JE, Pedersen TH, Jensen SS, Ketznel M, Hertel O, Lophaven SN, Simonsen MK, Andersen ZJ. Long-Term Exposure to Road Traffic Noise and Incidence of Diabetes in the Danish Nurse Cohort. *Environ Health Perspect* 2019; 127(5):57006

26. Skakkebaek NE, Jørgensen N, Andersson A-M, Juul A, Main KM, Jensen TK, Toppari J. Populations, decreasing fertility, and reproductive health. *Lancet* 2019; 393(10180):1500-1501

27. Juul A, Skakkebaek NE. Why do normal children have acromegalic levels of IGF-I during puberty? *J Clin Endocrinol Metab* 2019; 104(7):2770-2776

28. Gannon A-L, O'Hara L, Mason JI, Rebourcet D, Smith S, Traverses A, Alcaide-Corral CJ, Frederiksen H, Jørgensen A, Milne L, Mitchell RT, Smith LB. Ablation of glucocorticoid receptor in the hindbrain of the mouse provides a novel model to investigate stress disorders. *Sci Rep* 2019; 9(1):3250

29. Rehfeld A, Egeberg Palme DL, Almstrup K, Juul A, Skakkebaek NE. Medium-throughput Screening Assays for Assessment of Effects on Ca2+-Signaling and Acrosome Reaction in Human Sperm. *J Vis Exp* 2019; (145)

30. Jensen TK, Mustieles V, Bleses D, Frederiksen H, Trecca F, Schoeters G, Andersen HR, Grandjean P, Kyhl HB, Juul A, Bilenberg N, Andersson A-M. Prenatal bisphenol A exposure is associated with language development but not with ADHD-related behavior in toddlers from the Odense Child Cohort. *Environ Res* 2019; 170:398-405

31. Assens M, Frederiksen H, Petersen JH, Larsen T, Skakkebaek NE, Juul A, Andersson A-M, Main KM. Variations in repeated serum concentrations of UV filters, phthalates, phenols and parabens during pregnancy. *Environ Int* 2019; 123:318-324

32. Sadov S, Virtanen HE, Main KM, Andersson A-M, Juul A, Julia A, Raitakari OT, Pahkala K, Niinikoski H, Toppari J. Low-saturated-fat and low-cholesterol diet does not alter pubertal development and hormonal status in adolescents. *Acta Paediatr* 2019; 108(2):321-327

33. Gøtttsche D, Gromov K, Viborg PH, Bräuner EV, Pedersen AB, Troelsen A. Weight affects survival of primary total knee arthroplasty: study based on the Danish Knee Arthroplasty Register with 67,810 patients and a median follow-up time of 5 years. *Acta Orthop* 2019; 90(1):60-66

34. Main KM, Lindhardt Johansen M, Pedersen AT, Johansen TH, Thorup JM, Ifaoui IBR, Aksglæde L, Jørgensen A, Jørgensen N, Rasmussen ÅK, Thomsen MV, Rasmussen B, Bordtkorb P, Juul A. Diagnostik og behandling af patienter med differences of sex development. *Ugeskr Laeger* 2019; [online]

35. Priskorn L, Bang AK, Nordkap L, Krause M, Mendiola J, Jensen TK, Juul A, Skakkebaek NE, Swan SH, Jørgensen N. Anogenital distance is associated with semen quality but not reproductive hormones in 1106 young men from the general population. *Hum Reprod* 2019; 34(1):12-24

36. Rodprasert W, Virtanen HE, Sadov S, Perheentupa A, Skakkebaek NE, Jørgensen N, Toppari J. An update on semen quality among young Finnish men and comparison with Danish data. *Andrology* 2019; 7(1):15-23

37. Znaor A, Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Laversanne M, Kuliš T, Gurney J, Sarfati D, McGlynn KA, Bray F. Testicular cancer incidence predictions in Europe 2010–2035: A rising burden despite population ageing. *Int J Cancer* 2019

38. Binder G, Reinehr T, Ibáñez L, Thiele S, Linglart A, Woelfle J, Saenger P, Bettendorf M, Zachurzk A, Gohlke B, Randell T, Hauffa BP, Claahsen van der Grinten HL, Holterhus P-M, Juul A, Pfäffle R, Cianfarani S. GHD Diagnostics in Europe and the US: An Audit of National Guidelines and Practice. *Horm Res Paediatr* 2019; 92(3):150-156

39. Bräuner E, Hickey M, Hansen ÅM, Doherty DA, Handelsman DJ, Juul A, Hart R. In-utero Exposure to Maternal Stressful Life Events and Risk of Cryptorchidism: The Raine Study. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2019; 10:530.

40. Bräuner E, Hansen ÅM, Hickey M, Doherty DA, Skakkebaek NE, Juul A, Hart R. The association between in-utero exposure to stressful life events during pregnancy and male reproductive function in a cohort of 20-year-old offspring: The Raine Study. *Hum Reprod* 2019; 34(7):1345-1355

41. Busch AS, Tüttelmann F, Cremers J-F, Schubert M, Nordhoff V, Schüring AN, Zitzmann M, Gromoll J, Kliesch S. FSHB -211 G>T Polymorphism as Predictor for TESE Success in Patients With Unexplained Azoospermia. *J Clin Endocrinol Metab* 2019; 104(6):2315-2324

42. Busch AS, Hollis B, Day FR, Sørensen K, Aksglaede L, Perry JRB, Ong KK, Juul A, Hagen CP. Voice break in boys-temporal relations with other pubertal milestones and likely causal effects of BMI. *Hum Reprod* 2019; 34(8):1514-1522

43. Bøllehuus Hansen L, Lorenzen M, Bentin-Ley U, Nielsen JE, Krog H, Hayden Berg A, Håkansson BS, Munk Pedersen A, Høst T, Juul A, Blomberg Jensen M. Presence of the vitamin D inactivating enzyme CYP24A1 in human sperm and prediction of the success of intrauterine insemination: a prospective study. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2019; 191:105353

44. Collett-Solberg PF, Ambler G, Backeljauw PF, Bidlingmaier M, Biller BMK, Boguszewski MCS, Cheung PT, Choong CSY, Cohen LE, Cohen P, Dauber A, Deal CL, Gong C, Hasegawa Y, Hoffman AR, Hofman PL, Horikawa R, Jorge AAL, Juul A, Kamenický P, Khadilkar V, Kopchick JJ, Kriström B, Lopes MDLA, Luo X, Miller BS, Misra M, Netchine I, Radovick S, Ranke MB, Rogol AD, Rosenfeld RG, Saenger P, Wit JM, Woelfle J. Diagnosis, Genetics, and Therapy of Short Stature in Children: A Growth Hormone Research Society International Perspective. *Horm Res Paediatr* 2019; 92(1):1-14

45. Curley M, Milne L, Smith S, Jørgensen A, Frederiksen H, Hadoke P, Potter P, Smith LB. A young testicular microenvironment protects Leydig cells against age-related dysfunction in a mouse model of premature aging. *FASEB J* 2019; 33(1):978-995

46. Harpelunde Poulsen K, Jørgensen A. Role of Nodal signalling in testis development and initiation of testicular cancer. *Reproduction* 2019; 158(2):R67-R77

47. Kanakis GA, Nordkap L, Bang AK, Calogero AE, Bártfai G, Corona G, Forti G, Toppari J, Goulis DG, Jørgensen N. EAA clinical practice guidelines-gynecomastia evaluation and management. *Andrology* 2019; 7(6):778-793

48. Kumar K, Trzybulska D, Tsatsanis C, Giwercman A, Almstrup K. Identification of circulating small non-coding RNAs in relation to male subfertility and reproductive hormones. *Mol Cell Endocrinol* 2019; 492:110443

49. Ljubicic ML, Jørgensen A, Acerini C, Andrade J, Balsamo A, Bertelloni S, Cools M, Cuccaro RT, Darendeliler F, Flück CE, Grinspon RP, Maciel-Guerra A, Guran T, Hannema SE, Lucas-Herald AK, Hiort O, Holterhus PM, Lichiardopol C, Looijenga LHJ, Ortolano R, Riedl S, Ahmed SF, Juul A. Clinical but not histological outcomes in males with 45,X/46,XY mosaicism vary depending on reason for diagnosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2019; 104(10):4366-4381

50. Maldonado-Cárceles AB, Mínguez-Alarcón L, Mendiola J, Vioque J, Jørgensen N, Árense-Gonzalo JJ, Torres-Cantero AM, Chavarro JE. Meat intake in relation to semen quality and reproductive hormone levels among young men in Spain. *Br J Nutr* 2019; 121(4):451-460

51. Ruge M, Skaaby T, Andersson A-M, Linneberg A. Cross-sectional analysis of sleep hours and quality with sex hormones in men. *Endocr Connect* 2019; 8(2):141-149

2018

1. Bräuner EV, Jørgensen JT, Duun-Henriksen AK, Backalarz C, Laursen JE, Pedersen TH, Simonsen MK, Andersen ZJ. Long-term wind turbine noise exposure and incidence of myocardial infarction in the Danish nurse cohort. *Environ Int* 2018; 121(Pt 1):794-802

2. Jørgensen A, Macdonald J, Nielsen JE, Kilcoyne KR, Perlman S, Lundvall L, Langhoff Thuesen L, Juul Hare K, Frederiksen H, Andersson A-M, Skakkebaek NE, Juul A, Sharpe RM, Rajpert-De Meyts E, Mitchell RT. Nodal Signaling Regulates Germ Cell Development and Establishment of Seminiferous Cords in the Human Fetal Testis. *Cell Rep* 2018; 25(7):1924-1937.e4

3. Macdonald J, Kilcoyne KR, Sharpe RM, Kavanagh Á, Anderson RA, Brown P, Smith LB, Jørgensen A, Mitchell RT. DMRT1 repression using a novel approach to genetic manipulation induces testicular dysgenesis in human fetal gonads. *Hum Reprod* 2018; 33(11):2107-2121

4. Olesen IA, Joensen UN, Petersen JH, Almstrup K, Rajpert-De Meyts E, Carlsen E, McLachlan R, Juul A, Jørgensen N. Decrease in semen quality and Leydig cell function in infertile men: a longitudinal study. *Hum Reprod* 2018; 33(11):1963-1974

5. Olsson A, Togawa K, Schüz J, Le Cornet C, Fervers B, Oksbjerg Dalton S, Pukkala E, Maria Feychting MF, Skakkebaek NE, Hansen J. Parental occupational exposure to solvents and heavy metals and risk of developing testicular germ cell tumors in sons (NORD-TEST Denmark). *Scand J Work Environ Health* 2018; 44(6):658-669

6. Koch HM, Lessmann F, Swan SH, Hauser R, Kolossa-Gehring M, Frederiksen H, Andersson A-M, Thomsen C, Sakhi AK, Bornehag C-G, Mueller JF, Rudel RA, Braun JM, Harth V, Brüning T. Analyzing terephthalate metabolites in human urine as biomarkers of exposure: Importance of selection of metabolites and deconjugation enzyme. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2018; 1100-1101:91-92

7. Andersen ZJ, Jørgensen JT, Elsborg L, Lophaven SN, Backalarz C, Laursen JE, Pedersen TH, Simonsen MK, Bräuner EV, Lyng E. Long-term exposure to road traffic noise and incidence of breast cancer: a cohort study. *Breast Cancer Research*. 2018; 20(1):119

8. Kanakis GA, Jørgensen N, Goulis DG. Breast Cancer in Men. *N Engl J Med* 2018; 379(14):1385. (letter)

9. Brenker C, Rehfeld A, Schiffer C, Kierzek M, Kaupp UB, Skakkebaek NE, Strünker T. Synergistic activation of CatSper Ca2+ channels in human sperm by oviductal ligands and endocrine disrupting chemicals. *Hum Reprod* 2018; 33(10):1915-1923

10. Rotgers E, Jørgensen A, Yao HH-C. At the crossroads of fate - somatic cell lineage specification in the fetal gonad. *Endocr Rev* 2018; 39(5):739-759

11. Artacho-Córdón F, Fernández MF, Frederiksen H, Iribarne-Durán LM, Jiménez-Díaz I, Vela-Soria F, Andersson AM, Martín-Olmedo P, Peinado FM, Olea N, Arrebola JP. Environmental phenols and parabens in adipose tissue from hospitalized adults in Southern Spain. *Environ Int* 2018; 119:203-211.

12. Nygaard MB, Herlihy AS, Jeanneau C, Nielsen JE, Bennett EP, Jørgensen N, Clausen H, Mandel U, Rajpert-De Meyts E, Almstrup K. Expression of the O-Glycosylation Enzyme GalNAc-T3 in the Equatorial Segment Correlates with the Quality of Spermatozoa. *Int Journal Mol Sci* 2018; 19(10):2949

13. Blomberg Jensen M, Husted H, Bjerrum PJ, Juul A, Kehlet H. Compromised Activation of Vitamin D After Elective Surgery: A Prospective Pilot Study. *JBMR Plus* 2018; 2(5):281-288

14. Jørgensen JO, Hermansen K, Stochholm K, Juul A. Adult Growth Hormone Deficiency: from Transition to Senescence. *Pediatr Endocrinol Rev* 2018; 16(Suppl 1):70-79

15. Ridefelt P, Hilsted L, Juul A, Hellberg D, Rustad P. Pediatric reference intervals for general clinical chemistry components - merging of studies from Denmark and Sweden. *Scand J Clin Lab Invest* 2018; 78(5):365-372

16. Tarsitano MG, Bandak M, Jørgensen N, Skakkebaek NE, Juul A, Lenzi A, Daugaard G, Rajpert-De Meyts E. Quantification of the Leydig cell compartment in testicular biopsies and association with biochemical Leydig cell dysfunction in testicular cancer survivors. *Andrology* 2018; 6(5):748-755

17. Petersen MS, Halling J, Jørgensen N, Nielsen F, Grandjean P, Jensen TK, Weihe P. Reproductive Function in a Population of Young Faroese Men with Elevated Exposure to Polychlorinated Biphenyls (PCBs) and Perfluorinated Alkylate Substances (PFAS). *Int J Environ Res Public Health* 2018; 15(9):E1880

18. Öberg D, Salemyr J, Örtqvist E, Juul A, Bang P. A longitudinal study of serum insulin-like growth factor-I levels over 6 years in a large cohort of children and adolescents with type 1 diabetes mellitus: A marker reflecting diabetic retinopathy. *Pediatr Diabetes* 2018; 19(5):972-978

19. Jørgensen JOL, Juul A. Therapy of endocrine disease: Growth hormone replacement therapy in adults: 30 years of personal clinical experience. *Eur J Endocrinol*. 2018; 179(1):R47-R56

20. Charalampopoulos D, Hermann JM, Svensson J, Skrivarhaug T, Maahs DM, Akesson K, Warner JT, Holl RW, Birkebaek NH, Drivvoll AK, Miller KM, Svensson A-M, Stephenson T, Hofer SE, Fredheim S, Kummernes SJ, Foster N, Hanberger L, Amin R, Rami-Merhar B, Johansen A, Dahl-Jørgensen K, Clements M, Hanas R. Exploring Variation in Glycemic Control Across and Within Eight High-Income Countries: A Cross-sectional Analysis of 64,666 Children and Adolescents With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2018; 41(6):1180-1187

21. Winge SB, Dalgaard MD, Belling KG, Jensen JM, Nielsen JE, Aksglaede L, Schierup MH, Brunak S, Skakkebaek NE, Juul A, Rajpert-De Meyts E, Almstrup K. Transcriptome analysis of the adult human Klinefelter testis and cellularity-matched controls reveals disturbed differentiation of Sertoli- and Leydig cells. *Cell Death Dis* 2018; 9(6):586

22. Hurtado-Gonzalez P, Anderson RA, Macdonald J, van den Driesche S, Kilcoyne K, Jørgensen A, McKinnell C, Macpherson S, Sharpe RM, Mitchell RT. Effects of Exposure to Acetaminophen and Ibuprofen on Fetal Germ Cell Development in Both Sexes in Rodent and Human Using Multiple Experimental Systems. *Environ Health Perspect*. 2018; 126(4):047006

23. Portnoi M-F, Dumargne M-C, Rojo S, Witchel SF, Duncan AJ, Eozenou C, Bignon-Topalovic J, Yatsenko SA, Rajkovic A, Reyes-Mugica M, Almstrup K, Fusee L, Srivastava Y, Chantot-Bastaraud S, Hyon C, Louis-Sylvestre C, Validire P, de Malleray Pichard C, Ravel C, Christin-Maitre S, Brauner R, Rossetti R, Persani L, Charreau EH, Dain L, Chiauzzi VA, Mazen I, Rouba H, Schluth-Bolard C, MacGowan S, McLean WHI, Patin E, Rajpert-De Meyts E, Jauch R, Achermann JC, Siffroi J-P, McElreavey K, Bashamboo A. Mutations involving the SRY-related gene SOX8 are associated with a spectrum of human reproductive anomalies. *Hum Mol Genet* 2018; 27(7):1228-1240

24. Adoamnei E, Mendiola J, Moñino-García M, Vela-Soria F, Iribarne-Durán LM, Fernández MF, Olea N, Jørgensen N, Swan SH, Torres-Cantero AM. Urinary concentrations of benzophenone-type ultra violet light filters and reproductive parameters in young men. *Int J Hyg Environ Health* 2018; 221(3):531-540

25. Adoamnei E, Mendiola J, Moñino-García M, Vela-Soria F, Iribarne-Durán LM, Fernández MF, Olea N, Jørgensen N, Swan SH, Torres-Cantero AM. Urinary concentrations of parabens and reproductive parameters in young men. *Sci Total Environ* 2018; 621:201-209

26. Andreassen M, Juul A, Feldt-Rasmussen U, Jørgensen N. Semen quality in patients with pituitary disease and adult-onset hypogonadotropic hypogonadism. *Endocr Connect* 2018; 7(4):523-533

27. Krause M, Frederiksen H, Sundberg K, Jørgensen FS, Jensen LN, Nørgaard P, Jørgensen C, Ertberg P, Holm Petersen J, Feldt-Rasmussen U, Juul A, Drzewiecki K, Skakkebaek NE, Andersson A-M. Maternal exposure to UV filters and associations to maternal thyroid hormones and IGF-I/IGFBP3 and birth outcomes. *Endocr Connect* 2018; 7(2):334-346

28. Adoamnei E, Mendiola J, Vela-Soria F, Fernández MF, Olea N, Jørgensen N, Swan SH, Torres-Cantero AM. Urinary bisphenol A concentrations are associated with reproductive parameters in young men. *Environ Res* 2018; 161:122-128

29. Albrethsen J, Frederiksen H, Johannsen TH, Andersson A-M, Juul A. 2018. Clinical proteomics: Insights from IGF-I. *Clin Chim Acta* 2018; 477:18-23

30. Greiber IK, Hagen CP, Busch AS, Mieritz MG, Aksglaede L, Main K, Almstrup K, Juul A. The AMH genotype (rs10407022 T>G) is associated with circulating AMH levels in boys, but not in girls. *Endocr Connect* 2018; 7(2):347-354

31. Jensen RB, Thankamony A, Holst KK, Janssen JAMJL, Juul A, Dunger D, Poulsen P, Scheike T. Genetic influence on the associations between IGF-I and glucose metabolism in a cohort of elderly twins. *Eur J Endocrinol* 2018; 178(2):155-163

32. Roswall N, Sørensen M, Bräuner EV, Tjønneland A, Raaschou-Nielsen O. No Association between Organochlorine Concentrations in Adipose Tissue and Survival after Non-Hodgkin Lymphoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2018; 27(2):224-226

33. Paulsen JF, Berg JO, Kromann N, Meiritz M, Jørgensen N. Gynækomasti. *Ugeskr Laeger* 2018; 180:V05170400.

34. Busch AS, Hagen CP, Assens M, Main KM, Almstrup K, Juul A. Differential Impact of Genetic Loci on Age at Thelarche and Menarche in Healthy Girls. *J Clin Endocrinol Metab* 2018; 103(1):228-234

35. Carlsson A, Sørensen K, Andersson A-M, Frederiksen H, Juul A. Bisphenol A, phthalate metabolites and glucose homeostasis in healthy normal-weight children. *Endocr Connect* 2018; 7(1):232-238

36. Krause M, Frederiksen H, Sundberg K, Jørgensen FS, Jensen LN, Nørgaard P, Jørgensen C, Ertberg P, Juul A, Drzewiecki KT, Skakkebaek NE, Andersson AM. Presence of benzophenones commonly used as UV filters and absorbers in paired maternal and fetal samples. *Environ Int* 2018; 110:51-60

37. Abildgaard J, Danielsen ER, Dorph E, Thomsen C, Juul A, Ewertsen C, Pedersen BK, Pedersen AT, Ploug T, Lindegaard B. Ectopic lipid deposition is associated with insulin resistance in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2018; 103(9):3394-3404

38. Aksglaede L, Olesen IA, Carlsen E, Petersen JH, Juul A, Jørgensen N. Serum concentration of anti-Müllerian hormone is not associated with semen quality. *Andrology* 2018; 6(2):286-92.

39. Albrethsen J, Frederiksen H, Andersson A-M, Anand-Ivell R, Nordkap L, Bang AK, Jørgensen N, Juul A. Development and validation of a mass spectrometry-based assay for quantification of insulin-like factor 3 in human serum. *Clin Chem Lab Med* 2018; 56(11):1913-20

40. Andersen HR, Tinggaard J, Grandjean P, Jensen TK, Dalgård C, Main KM. Prenatal pesticide exposure associated with glycated haemoglobin and markers of metabolic dysfunction in adolescents. *Environ Res* 2018; 166:71-77

41. Bandak M, Jørgensen N, Juul A, Lauritsen J, Kier MGG, Mortensen MS, Daugaard G. Longitudinal Changes in Serum Levels of Testosterone and Luteinizing Hormone in Testicular Cancer Patients after Orchiectomy Alone or Bleomycin, Etoposide, and Cisplatin. *Eur Urol Focus* 2018; 4(4):591-598

42. Bang AK, Busch AS, Almstrup K, Gromoll J, Kliesch S, Rajpert-De Meyts E, Skakkebaek NE, Juul A, Tüttelmann F, Jørgensen N. Is the FSHR 2039A>G variant associated with susceptibility to testicular germ cell cancer? *Andrology* 2018; 6(1):176-83

43. Bangsgaard R, Main KM, Boberg-Ans G, la Cour M, Forman JL, Haargaard B, Kiilgaard JF. Adrenal Suppression in Infants Treated with Topical Ocular Glucocorticoids. *Ophthalmology* 2018; 125(10):1638-1643

44. Bashamboo A, Eozenou C, Jørgensen A, Bignon-Topalovic J, Siffroi J-P, Hyon C, Tar A, Nagy P, Sólyom J, Halász Z, Paye-Jaouen A, Lambert S, Rodriguez-Buritica D, Bertalan R, Martinerie L, Rajpert-De Meyts E, Achermann JC, McElreavey K. Loss of Function of the Nuclear Receptor NR2F2, Encoding COUP-TF2, Causes Testis Development and Cardiac Defects in 46,XX Children. *Am J Hum Genet* 2018; 102(3):487-93

45. Berglund A, Johannsen TH, Stochholm K, Viuff MH, Fedder J, Main KM, Gravholt CH. Morbidity, mortality, and socioeconomic in females with 46,XY disorders of sex development: a nationwide study. *J Clin Endocrinol Metab* 2018; 103(4):1418-1428

46. Blomberg Jensen M, Lawaetz JG, Petersen JH, Juul A, Jørgensen N. Effects of vitamin D supplementation on semen quality, reproductive hormones and live birth rate: a randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2018; 103(3):870-881

47. de Neergaard R, Nielsen JE, Jørgensen A, Toft BG, Goetze JP, Jørgensen N. Positive association between cholesterol in human seminal plasma and sperm counts: results from a cross-sectional cohort study and immunohistochemical investigations. *Andrology* 2018; 6(6):817-828

48. Egeberg Palme DL, Rehfeld A, Bang AK, Nikolova KA, Kjærulff S, Petersen MR, Jeppesen JV, Glensbjerg M, Juul A, Skakkebaek NE, Ziebe S, Jørgensen N, Almstrup K. Viable acrosome-intact human spermatozoa in the ejaculate as a marker of semen quality and fertility status. *Hum Reprod* 2018; 33(3):361-371

49. Fisher BG, Frederiksen H, Andersson A-M, Juul A, Thankamony A, Ong KK, Dunger DB, Hughes IA, Acerini CL. Serum Phthalate and Triclosan Levels Have Opposing Associations With Risk Factors for Gestational Diabetes Mellitus. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2018; 9:99

50. Hart RJ, Frederiksen H, Doherty DA, Keelan JA, Skakkebaek NE, Mi-naee NS, McLachlan R, Newnham JP, Dickinson JE, Pennell CE, Norman RJ, Main KM. The Possible Impact of Antenatal Exposure to Ubiquitous Phthalates Upon Male Reproductive Function at 20 Years of Age. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2018; 9:288

51. Holmboe SA, Skakkebaek NE, Juul A, Scheike T, Jensen TK, Linneberg A, Thuesen BH, Andersson A-M. Individual testosterone decline and future mortality risk in men. *Eur J Endocrinol* 2018; 178(1):123-130

52. Jelsing AM, Diness BR, Kreiborg S, Main KM, Larsen VA, Hove H. A complex phenotype in a family with a pathogenic SOX3 missense variant. *Eur J Med Genet* 2018; 61(3):168-72

53. Joensen UN, Jørgensen N, Thyssen JP, Szecsi PB, Stender S, Petersen JH, Andersson A-M, Frederiksen H. Urinary excretion of phenols, parabens and benzophenones in young men: Associations to reproductive hormones and semen quality are modified by mutations in the Filaggrin gene. *Environ Int* 2018; 121(Pt 1):365-374

54. Johannsen TH, Main KM, Ljubicic ML, Jensen TK, Andersen HR, Andersen MS, Petersen JH, Andersson A-M, Juul A. Sex-Differences in Reproductive Hormones during Mini-Puberty in Infants with Normal and Disordered Sex Development. *J Clin Endocrinol Metab* 2018; 103(8):3028-3037

55. Johannsson G, Bidlingmaier M, Biller B, Boguszewski M, Casanueva FF, Chanson P, Choong CS, Clayton PE, Clemmons D, Dattani M, Frystyk J, Ho KKY, Hoffman A, Horikawa R, Juul A, Kopchick J, Luo X, Neggers S, Netchine I, Olsson DS, Radovick S, Rosenfeld RG, Ross RJ, Schilbach K, Collett-Solberg PF, Strasburger CJ, Trainer PJ, Wickstrom K, Yuen KC, Jørgensen JOL. Growth Hormone Research Society perspective on biomarkers of GH action in children and adults. *Endocr Connect* 2018; 7(3):R126-R134

56. Knorr S, Juul S, Bytoft B, Lohse Z, Clausen TD, Jensen RB, Damm P, Beck-Nielsen H, Mathiesen ER, Jensen DM, Gravholt CH. Impact of type 1 diabetes on maternal long-term risk of hospitalisation and mortality: a nationwide combined clinical and register-based cohort study (The EPICOM study). *Diabetologia* 2018; 61(5):1071-1080

57. Koskenniemi JJ, Virtanen HE, Wohlfahrt-Veje C, Löyttyniemi E, Skakkebaek NE, Juul A, Andersson A-M, Main KM, Toppari J. Postnatal Changes in Testicular Position are Associated with IGF-I and Function of Sertoli and Leydig Cells. *J Clin Endocrinol Metab* 2018; 103(4):1429-1437

58. Kristensen DM, Desdoits-Lethimonier C, Mackey AL, Dalgaard MD, De Masi F, Munkbøl CH, Styriahave B, Antignac J-P, Le Bizec B, Platel C, Hay-Schmidt A, Jensen TK, Lesné L, Mazaud-Guittot S, Kristiansen K, Brunak S, Kjaer M, Juul A, Jégou B. Ibuprofen alters human testicular physiology to produce a state of compensated hypogonadism. *Proc Natl Acad Sci USA* 2018; 115(4):E715-E724

59. Latif T, Lindahl-Jacobsen R, Mehlsen J, Eisenberg ML, Holmboe SA, Pors K, Brinrh L, Skouby SO, Jørgensen N, Jensen TK. Semen quality associated with subsequent hospitalizations - Can the effect be explained by socio-economic status and lifestyle factors?. *Andrology* 2018; 6(3):428-435

60. Li Z-M, Hernandez-Moreno D, Main KM, Skakkebaek NE, Kiviranta H, Toppari J, Feldt-Rasmussen U, Shen H, Schramm K-W, De Angelis M. Association of In Utero Persistent Organic Pollutant Exposure with Placental Thyroid Hormones. *Endocrinology* 2018; 159(10):3473-3481

61. Li Z-M, Giesert F, Vogt-Weisenhorn D, Main KM, Skakkebaek NE, Kiviranta H, Toppari J, Feldt-Rasmussen U, Shen H, Schramm K-W, De Angelis M. Determination of thyroid hormones in placenta using isotope-dilution liquid chromatography quadrupole time-of-flight mass spectrometry. *J Chromatogr A* 2018; 1534:85-92

62. Lohse Z, Knorr S, Bytoft B, Clausen TD, Jensen RB, Oturai P, Beck-Nielsen H, Gravholt CH, Damm P, Højlund K, Jensen DM. Differential effects of age and sex on insulin sensitivity and body composition in adolescent offspring of women with type 1 diabetes: results from the EPICOM study. *Diabetologia* 2018; 61(1):210-219

63. Mouritsen AK, Busch AS, Aksglaede L, Rajpert-De Meyts E, Juul A. Deletion in the uridine diphosphate glucuronyltransferase 2B17 gene is associated with delayed pubarche in healthy boys. *Endocr Connect* 2018; 7(3):460-465

64. Nassan FL, Coull BA, Skakkebaek NE, Andersson A-M, Williams MA, Mínguez-Alarcón L, Krawetz SA, Hall JE, Hait EJ, Korzenik JR, Ford JB, Moss AC, Hauser R. A crossover-crossback prospective study of dibutyl-phthalate exposure from mesalamine medications and serum reproductive hormones in men. *Environ Res* 2018; 160:121-131

65. Olesen TS, Bleses D, Andersen HR, Grandjean P, Frederiksen H, Trecca F, Bilenberg N, Kyhl HB, Dalsager L, Jensen IK, Andersson A-M, Jensen TK. Prenatal phthalate exposure and language development in toddlers from the Odense Child Cohort. *Neurotoxicol Teratol* 2018; 65:34-41

66. Priskorn L, Petersen JH, Jørgensen N, Kyhl HB, Andersen MS, Main KM, Andersson A-M, Skakkebaek NE, Jensen TK. Anogenital distance as a phenotypic signature through infancy. *Pediatr Res* 2018; 83(3):573-579

67. Priskorn L, Nordkap L, Bang AK, Krause M, Holmboe SA, Egeberg Palme DL, Winge SB, Mørup N, Carlsen E, Joensen UN, Blomberg Jensen M, Main KM, Juul A, Skakkebaek NE, Jensen TK, Jørgensen N. 2018. Average sperm count remains unchanged despite reduction in maternal smoking: results from a large cross-sectional study with annual investigations over 21 years. *Hum Reprod* 2018; 33(6):998-1008

68. Rehfeld A, Egeberg D, Almstrup K, Holm Petersen J, Dissing S, Skakkebaek NE. EDC impact: Chemical UV filters can affect human sperm function in a progesterone-like manner. *Endocr Connect* 2018; 7(1):16-25

69. Skordis N, Butler G, de Vries MC, Main K, Hannema SE. ESPE and PES International Survey of Centers and Clinicians Delivering Specialist Care for Children and Adolescents with Gender Dysphoria. *Horm Res Paediatr* 2018; 90(5):326-331

70. Tharmalingam MD, Jørgensen A, Mitchell RT. Experimental models of testicular development and function using human tissue and cells. *Mol Cell Endocrinol* 2018; 468:95-110

71. Winge SB, Dalgaard MD, Jensen JM, Graem N, Schierup MH, Juul A, Rajpert-De Meyts E, Almstrup K. Transcriptome profiling of fetal Klinefelter testis tissue reveals a possible involvement of long non-coding RNAs in gonocyte maturation. *Hum Mol Genet* 2018; 27(3):430-39

2017

1. Mørup N, Busch AS, Bang AK, Nordkap L, Nielsen JE, Rajpert-De Meyts E, Juul A, Jørgensen N, Almstrup K. Polymorphisms in JMJD1C are associated with pubertal onset in boys and reproductive function in men. *Sci Rep* 2017; 7(1):17242

2. Juel Mortensen L, Blomberg Jensen M, Christiansen P, Rønholt A-M, Jørgensen A, Frederiksen H, Nielsen JE, Loya AC, Grønkær Toft B, Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Juul A. Germ Cell Neoplasia in Situ and Preserved Fertility Despite Suppressed Gonadotropins in a Patient With Testotoxicosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102(12):4411-4416

3. Levine H, Jørgensen N, Martino-Andrade A, Mendiola J, Weksler-Derri D, Mindlis I, Pinotti R, Swan SH. Temporal trends in sperm count: a systematic review and meta-regression analysis. *Hum Reprod Update* 2017; 23(6):646-659

4. Nordkap L, Almstrup K, Nielsen JE, Bang AK, Priskorn L, Krause M, Holmboe SA, Winge SB, Egeberg Palme DL, Mørup N, Petersen JH, Juul A, Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Jørgensen N. Possible involvement of the glucocorticoid receptor (NR3C1) and selected NR3C1 gene variants in regulation of human testicular function. *Andrology* 2017; 5(6):1105-1114

5. Overgaard LEK, Main KM, Frederiksen H, Stender S, Szecsi PB, Williams HC, Thyssen JP. Children with atopic dermatitis and frequent emollient use have increased urinary levels of low molecular weight phthalate metabolites and parabens. *Allergy* 2017; 72(11):1768-1777

6. Latif T, Kold Jensen T, Mehlsen J, Holmboe SA, Brinrh L, Pors K, Skouby SO, Jørgensen N, Lindahl-Jacobsen R. Semen Quality as a Predictor of Subsequent Morbidity: A Danish Cohort Study of 4,712 Men With Long-Term Follow-up. *Am J Epidemiol* 2017; 186(8):910-917

7. Skakkebaek NE. Sperm counts, testicular cancers, and the environment. *BMJ* 2017; 359:j4517 (letter to editor)

8. Kolby N, Busch AS, Aksglaede L, Sørensen K, Petersen JH, Anderson A-M, Juul A. Nocturnal Urinary Excretion of FSH and LH in Children and Adolescents With Normal and Early Puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102(10):3830-3838

9. Bandak M, Jørgensen N, Juul A, Lauritsen J, Oturai PS, Mortensen J, Hojman P, Helge JW, Daugaard G. Leydig cell dysfunction, systemic inflammation and metabolic syndrome in long-term testicular cancer survivors. *Eur J Cancer* 2017; 84:9-17

10. Boisen IM, Bøllehuus Hansen L, Mortensen LJ, Lanske B, Juul A, Blomberg Jensen M. Possible influence of vitamin D on male reproduction. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2017; 173:215-222

11. Lorenzen M, Boisen IM, Mortensen LJ, Lanske B, Juul A, Jensen MB. Reproductive endocrinology of vitamin D. *Mol Cell Endocrinol* 2017; 453:103-112

12. van der Meer TP, Artacho-Cordón F, Swaab DF, Struik D, Makris KC, Wolfenbuttel BHR, Frederiksen H, van Vliet-Ostaptchouk JV. Distribution of Non-Persistent Endocrine Disruptors in Two Different Regions of the Human Brain. *Int J Environ Res Public Health* 2017; 14(9): E1059

13. Nassan FL, Coull BA, Gaskins AJ, Williams MA, Skakkebaek NE, Ford JB, Ye X, Calafat AM, Braun JM, Hauser R. Personal Care Product Use in Men and Urinary Concentrations of Select Phthalate Metabolites and Parabens: Results from the Environment And Reproductive Health (EARTH) Study. *Environ Health Perspect* 2017; 125(8):087012

14. Hvidman HW, Bang AK, Priskorn L, Scheike T, Birch Petersen K, Nordkap L, Loft A, Pinborg A, Tabor A, Jørgensen N, Nyboe Andersen A. Anti-Müllerian hormone levels and fecundability in women with a natural conception. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2017; 217:44-52

15. Berglund A, Johannsen TH, Stochholm K, Aksglaede L, Fedder J, Viuff MH, Main KM, Gravholt CH. Incidence, prevalence, diagnostic delay, morbidity, mortality and socioeconomic status in males with 46,XX disorders of sex development: a nationwide study. *Hum Reprod* 2017; 32(8):1751-1760

16. Joensen UN, Jørgensen N, Thyssen JP, Petersen JH, Szecsi PB, Stender S, Andersson A-M, Skakkebaek NE, Frederiksen H. Exposure to phenols, parabens and UV filters: Associations with loss-of-function mutations in the filaggrin gene in men from the general population. *Environ Int* 2017; 105:105-111

17. Wegmann MG, Thankamony A, Roche E, Hoey H, Kirk J, Shaikh G, Ivarsson S-A, Söder O, Dunger DB, Juul A, Jensen RB. The exon3-deleted growth hormone receptor gene polymorphism (d3-GHR) is associated with insulin and spontaneous growth in short SGA children (NESGAS). *Growth Horm IGF Res* 2017; 35:45-51

18. Shabanzadeh DM, Holmboe SA, Sørensen LT, Linneberg A, Andersson A-M, Jørgensen T. Are incident gallstones associated to sex-dependent changes with age? A cohort study. *Andrology* 2017; 5(5):931-938

19. Bandak M, Jørgensen N, Juul A, Lauritsen J, Kreiberg M, Oturai PS, Helge JW, Daugaard G. A randomized double-blind study of testosterone replacement therapy or placebo in testicular cancer survivors with mild Leydig cell insufficiency (Einstein-intervention). *BMC Cancer* 2017; 17(1):e461

20. Artacho-Cordón F, Arrebola JP, Nielsen O, Hernández P, Skakkebaek NE, Fernández MF, Andersson AM, Olea N, Frederiksen H. Assumed non-persistent environmental chemicals in human adipose tissue; matrix stability and correlation with levels measured in urine and serum. *Environ Res* 2017; 156:120-127

21. Bandak M, Jørgensen N, Juul A, Lauritsen J, Kier MGG, Mortensen MS, Oturai PS, Mortensen J, Højman P, Helge JW, Daugaard G. Reproductive hormones and metabolic syndrome in 24 testicular cancer survivors and their biological brothers. *Andrology* 2017; 5(4):718-724

22. Tinggaard J, Hagen CP, Christensen AN, Mouritsen A, Mieritz MG, Wohlfahrt-Veje C, Helge JW, Beck TN, Fallentin E, Larsen R, Jensen RB, Juul A, Main KM. Anthropometry, DXA, and leptin reflect subcutaneous but not visceral abdominal adipose tissue on MRI in 197 healthy adolescents. *Pediatr Res* 2017; 82:620-628

23. Le Cornet C, Fervers B, Pukkala E, Tynes T, Feychting M, Hansen J, Togawa K, Nordby K-C, Oksbjerg Dalton S, Uuksulainen S, Wiebert P, Woldbæk T, Skakkebaek NE, Olsson A, Schüz J. Parental Occupational Exposure to Organic Solvents and Testicular Germ Cell Tumors in their Offspring: NORD-TEST Study. *Environ Health Perspect* 2017; 125(6):067023

24. Wang Z, McGlynn, KA, Rajpert-De Meyts E, Bishop DT, Chung CC, Dalgaard MD, Greene MH, Gupta R, Grotmol T, Haugen TB, Karlsson R, Litchfield K, Mitra N, Nielsen K, Pyle LC, Schwartz SM, Thorsson V, Vardhanabhuti S, Wiklund F, Turnbull C, Chanock SJ, Kanetsky PA, Nathanson KL, Testicular Cancer Consortium. Meta-analysis of five genome-wide association studies identifies multiple new loci associated with testicular germ cell tumor. *Nat Genet* 2017; 49(7):1141-1147

25. Erenpreiss J, Punab M, Zilaitiene B, Hlevicka S, Zayakin P, Matulevicius V, Tomas Preiksa R, Jørgensen N. Semen quality of young men from the general population in Baltic countries. *Hum Reprod* 2017; 32(6):1334-1340

26. Holmboe SA, Priskorn L, Jørgensen N, Skakkebaek NE, Linneberg A, Juul A, Andersson A-M. Influence of marital status on testosterone levels - A ten year follow-up of 1113 men. *Psychoneuroendocrinology* 2017; 80:155-161

27. Vestergaard ET, Schjørring ME, Kamperis K, Petersen KK, Rittig S, Juul A, Kristensen K, Birkebaek NH. The follicle-stimulating hormone (FSH) and luteinizing hormone (LH) response to a gonadotropin-releasing hormone analogue test in healthy prepubertal girls aged 10 months to 6 years. *Eur J Endocrinol* 2017; 176(6):747-753

28. Weischendorff S, Kielsen K, Sengeløv H, Jordan K, Nielsen CH, Pedersen AE, Ryder LP, Juul A, Müller KG. Associations between levels of insulin-like growth factor 1 and sinusoidal obstruction syndrome after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation*. 2017; 52(6):863-869

29. Busch AS, Hagen CP, Main KM, Pereira A, Corvalan C, Almstrup K, Mericq V, Juul A. Genetic Variation of Follicle-Stimulating Hormone Action Is Associated With Age at Testicular Growth in Boys. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102(5):1740-1749

30. Lottrup G, Belling K, Leffers H, Nielsen JE, Dalgaard MD, Juul A, Skakkebaek NE, Brunak S, Rajpert-De Meyts E. Comparison of global gene expression profiles of microdissected human foetal Leydig cells with their normal and hyperplastic adult equivalents. *Molecular Hum Reprod* 2017; 23(5):339-354

31. Egeberg Palme DL, Johannsen TH, Petersen JH, Skakkebaek NE, Juul A, Jørgensen N, Almstrup K. Validation of image cytometry for sperm concentration measurement: Comparison with manual counting of 4010 human semen samples. *Clin Chim Acta* 2017; 468:114-119

32. van den Driesche S, Kilcoyne KR, Wagner IW, Rebourcet D, Boyle A, Mitchell R, McKinnell C, Macpherson S, Donat R, Shukla CJ, Jørgensen A, Rajpert-De Meyts E, Skakkebaek NE, Sharpe R. Experimentally induced testicular dysgenesis syndrome originates in the masculinization programming window. *JCI Insight* 2017; 2(6)

33. Kirk IK, Weinhold N, Belling KC, Skakkebaek NE, Jensen TS, Leffers H, Juul A, Brunak S. Chromosome-wise Protein Interaction Patterns and Their Impact on Functional Implications of Large-Scale Genomic Aberrations. *Cell Syst* 2017; 4(3):357-364.e3

34. Badiu C, Bonomi M, Borshchevsky I, Cools M, Craen M, Ghervan C, Hauschild M, Hershkovitz E, Hrabovszky E, Juul A, Kim S-H, Kumanov P, Lecumberri B, Lemos MC, Neocleous V, Niedziela M, Djurdjevic SP, Persani L, Phan-Hug F, Pignatelli D, Pitteloud N, Popovic V, Quinton R, Skordis N, Smith N, Stefanija MA, Xu C, Young J, Dwyer AA, COST Action BM1105. Developing and evaluating rare disease educational materials co-created by expert clinicians and patients: the paradigm of congenital hypogonadotropic hypogonadism. *Orphanet J Rare Dis* 2017; 12(1):57

35. Lind DV, Priskorn L, Lassen TH, Nielsen F, Kyhl HB, Kristensen DM, Christesen HT, Jørgensen JS, Grandjean P, Jensen TK. Prenatal exposure to perfluoroalkyl substances and anogenital distance at 3 months of age in a Danish mother-child cohort. *Reprod Toxicol* 2017; 68:200-206.

36. Holst JM, Horváth-Puhó E, Jensen R, Rix M, Hertel NT, Dekkers O, Sørensen HT, Juul A, Jørgensen JOL. Cushing's Syndrome in Children and Adolescents: A Danish Nationwide Population-Based Cohort Study. *Eur J Endocrinol* 2017; 176:567-74

37. Mieritz MG, Christiansen P, Jensen MB, Joensen UN, Nordkap L, Olesen IA, Bang AK, Juul A, Joergensen N. Gynaecomastia in 786 Adult Men - Clinical and Biochemical findings. *Eur J Endocrinol* 2017; 176:555-66

38. Virtanen HE, Jørgensen N, Toppari J. Semen quality in the 21st century. *Nat Rev Urol* 2017; 14(2):120-130

39. Smarr MM, Sapra KJ, Gemmill A, Kahn LG, Wise LA, Lynch CD, Factor-Litvak P, Mumford SL, Skakkebaek NE, Slama R, Lobbell DT, Stanford JB, Jensen TK, Boyle EH, Eisenberg ML, Turek PJ, Sundaram R, Thoma ME, Buck Louis GM. Is human fecundity changing? A discussion of research and data gaps precluding us from having an answer. *Hum Reprod* 2017; 32(3):499-504

40. Cortese G, Holmboe SA, Scheike TH. Regression models for the restricted residual mean life for right-censored and left-truncated data. *Stat Med* 2017; 36:1803-1822

41. Bang AK, Nordkap L, Almstrup K, Priskorn L, Petersen JH, Rajpert-De Meyts E, Andersson A-M, Juul A, Joergensen N. Dynamic GnRH- and hCG-testing: establishment of new diagnostic reference levels. *Eur J Endocrinol* 2017; 176(4):379-391.

42. Klüver Jensen A, Rechnitzer C, Macklon KT, Iversen MRS, Birkebaek N, Clausen N, Sørensen K, Fedder J, Ernst E, Andersen CY. Cryopreservation of ovarian tissue for fertility preservation in a large cohort of young girls: focus on pubertal development. *Hum Reprod* 2017; 32(1):154-164

43. Lind DV, Main KM, Kyhl HB, Kristensen DM, Toppari J, Andersen HR, Andersen MS, Skakkebaek NE, Jensen TK. Maternal use of mild analgesics during pregnancy associated with reduced anogenital distance in sons: a cohort study of 1027 mother-child pairs. *Hum Reprod* 2017; 32(1):223-231

44. Alipour H, Van Der Horst G, Christiansen OB, Dardmeh F, Jørgensen N, Nielsen HI, Hnida C. Improved sperm kinematics in semen samples collected after 2 h versus 4-7 days of ejaculation abstinence. *Hum Reprod* 2017; 32(7):1364-1372

45. Andersen ZJ, Jørgensen JT, Grøn R, Bräuner E, Lynge E. Active smoking and the risk of Breast Cancer in the Danish Nurses Cohort. *BMC Cancer* 2017; 17(1)

46. Bandak M, Jørgensen N, Juul A, Lauritsen J, Kier MGG, Mortensen MS, Daugaard G. Preorchietomy Leydig Cell Dysfunction in Patients With Testicular Cancer. *Clin Genitourin Cancer* 2017; 15(1):e37-e43

47. Belling K, Russo F, Jensen AB, Dalgaard MD, Westergaard D, Rajpert-De Meyts E, Skakkebaek NE, Juul A, Brunak S. Kiinefelter Syndrome Comorbidities Linked to Increased X Chromosome Gene Dosage and Altered Protein Interactome Activity. *Hum Mol Genet*. 2017; 26(7):1219-1229.

48. Birkebaek NH, Drivvoll AK, Aakeson K, Bjarnason R, Johansen A, Samuelsson U, Skrivarhaug T, Thorsson AV, Svensson J. Incidence of severe hypoglycemia in children with type 1 diabetes in the Nordic countries in the period 2008-2012: association with hemoglobin A 1c and treatment modality. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2017; 5(1):e000377

49. Bliddal S, Boas M, Hilsted L, Friis-Hansen L, Juul A, Larsen T, Tabor A, Faber J, Precht DH, Feldt-Rasmussen U. Increase in thyroglobulin antibody and thyroid peroxidase antibody levels, but not preterm birth-rate, in pregnant Danish women upon iodine fortification. *Eur J Endocrinol* 2017; 176(5):603-612

50. Bytoft B, Knorr S, Vlachova Z, Jensen RB, Mathiesen ER, Beck-Nielsen H, Gravholt CH, Jensen DM, Clausen TD, Mortensen EL, Damm P. Assessment of Attention Deficits in Adolescent Offspring Exposed to Maternal Type 1 Diabetes. *PLoS One* 2017; 12(1):e0169308

51. Bøllehuus Hansen L, Rehfeld A, de Neergaard R, Nielsen JE, Iversen LH, Boisen IM, Mortensen LJ, Lanske B, Almstrup K, Carlsen E, Berg AH, Jørgensen N, Andersen AN, Juul A, Blomberg Jensen M. Selection of high quality spermatozoa may be promoted by activated vitamin D in the woman. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102(3):950-61

52. Declerck K, Remy S, Wohlfahrt-Veje C, Main KM, Van Camp G, Schoeters G, Vanden Berghe W, Andersen HR. Interaction between prenatal pesticide exposure and a common polymorphism in the PON1 gene on DNA methylation in genes associated with cardio-metabolic disease risk-an exploratory study. *Clin Epigenetic*.2017; 9:35

53. Dessens A, Guaragna-Filho G, Kyriakou A, Bryce J, Sanders C, Nordenskjöld A, Rozas M, Iotova V, Ediati A, Juul A, Krawczynski M, Hiort O, Faisal Ahmed S. Understanding the needs of professionals who provide psychosocial care for children and adults with disorders of sex development. *BMJ Paediatr Open* 2017; 1(1):e000132

54. Dziegiel MH, Hansen MH, Haedersdal S, Barrett AN, Rieneck K, Main KM, Hansen AT, Clausen FB. Blood chimerism in dizygotic mono-chorionic twins during five years observation. *Am J Transplant* 2017; 17(10):2728-2732

55. Frederiksen H, Nielsen O, Skakkebaek NE, Juul A, Andersson A-M. UV filters analyzed by isotope diluted TurboFlow-LC-MS/MS in urine from Danish children and adolescents. *Int J Hyg Environ Health* 2017; 220(2):244-53

56. Giannoulatou E, Maher GJ, Ding Z, Gillis AJM, Dorssers LCJ, Hoischen A, Rajpert-De Meyts E, McVean G, Wilkie AOM, Looijenga LHJ, Goriely A, WGS500 Consortium. Whole-genome sequencing of spermatocytic tumors provides insights into the mutational processes operating in the male germline. *PLoS One* 2017; 12(5):e0178169

57. Hay-Schmidt A, Finkelman OTE, Jensen BAH, Høgsbro CF, Bak Holm J, Johansen KH, Jensen TK, Andrade AM, Swan SH, Bornehag C-G, Brunak S, Jegou B, Kristiansen K, Kristensen DM. Prenatal exposure to paracetamol/acetaminophen and precursor aniline impairs masculinisation of male brain and behaviour. *Reproduction* 2017; 154(2):145-152

58. Johansen ML, Hagen CP, Mieritz MG, Wolthers OD, Heuck C, Petersen JH, Juul A. Pubertal Progression and Reproductive Hormones in Healthy Girls with Transient Thelarche. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102(3):1001-1008

59. Kranenburg LJC, Reerds STH, Cools M, Alderson J, Muscarella M, Magrite E, Kuiper M, Abdelgaffar S, Balsamo A, Brauner R, Chanoine JP, Deeb A, Fechner P, German A, Holterhus PM, Juul A, Mendonca BB, Neville K, Nordenstrom A, Oostdijk W, Rey RA, Rutter MM, Shah N, Luo X, Grijpink K, Drop SLS. Global Application of the Assessment of Communication Skills of Paediatric Endocrinology Fellows in the Management of Differences in Sex Development Using the ESPE E-Learning. *Org Portal. Horm Res Paediatr* 2017; 88:127-39

60. Krause M, Andersson A-M, Skakkebaek NE, Frederiksen H. Exposure to UV filters during summer and winter in Danish kindergarten children. *Environ Int* 2017; 99:177-184

61. Lohse Z, Bytoft B, Knorr S, Clausen TD, Beck Jensen R, Beck-Nielsen H, Hermann AP, Oturai P, Frystyk J, Damm P, Gravholt CH, Højlund K, Jensen DM. Abnormal levels of adipokines in adolescent offspring of women with type 1 diabetes - Results from the EPICOM study. *Metabolism* 2017; 72:47-56.

62. Marstrand-Joergensen MR, Beck Jensen R, Aksglaede L, Dunoe M, Juul A. Prevalence of SHOX Haploinsufficiency among Short Statured Children. *Pediatr Res* 2017; 81(2):335-341

63. Mogensen DM, Pihl MB, Skakkebaek NE, Andersen HR, Juul A, Kyhl HB, Swan S, Kristensen DM, Andersen MS, Lind DV, Jensen TK. Prenatal exposure to antifungal medication may change anogenital distance in male offspring: a preliminary study. *Environ Health* 2017; 16(1):68

64. Morrison GC, Bekö G, Weschler CJ, Schripp T, Salthammer T, Hill J, Andersson A-M, Toftum J, Clausen G, Frederiksen H. Dermal Uptake of Benzophenone-3 from Clothing. *Environ Sci Technol* 2017; 51(19):11371-11379

65. Olesen IA, Andersson A-M, Aksglaede L, Skakkebaek NE, Rajpert-de Meyts E, Joergensen N, Juul A. Clinical, genetic, biochemical, and testicular biopsy findings among 1,213 men evaluated for infertility. *Fertil Steril* 2017; 107(1):74-82

66. Pedersen A-K, Mendes Lopes de Melo J, Nygaard NM, Tritsarlis K. Tumor microenvironment conditions alter Akt and Na⁺/H⁺ exchanger NHE1 expression in endothelial cells more than hypoxia alone: implications for endothelial cell function in cancer. *BMC Cancer* 2017; 17(1):542

67. Rudolph C, Melau C, Nielsen JE, Vile Jensen K, Liu D, Pena-Diaz J, Rajpert-De Meyts E, Rasmussen LJ, Jørgensen A. Involvement of the DNA mismatch repair system in cisplatin sensitivity of testicular germ cell tumours. *Cell Oncol* 2017; 40(4):341-55

68. Savchuk I, Morvan M-L, Søbørg T, Antignac J-P, Gemzell-Danielsson K, Bizec BL, Söder O, Svechnikov K. Resveratrol inhibits steroidogenesis in human fetal adrenocortical cells at the end of first trimester. *Mol Nutr Food Res* 2017; 61(2):1600522

69. Søbørg T, Frederiksen H, Johannsen TH, Andersson A-M, Juul A. Isotope-dilution TurboFlow-LC-MS/MS method for simultaneous quantification of ten steroid metabolites in serum. *Clin Chim Acta* 2017; 468:180-186

70. Upners EN, Jensen RB, Rajpert-De Meyts E, Dunø M, Aksglaede L, Juul A. Short stature homeobox-containing gene duplications in 3.7% of girls with tall stature and normal karyotypes. *Acta Paediatr* 2017; 106(10):1651-57

71. van Mens TE, Joensen UN, Bochdanovits Z, Takizawa A, Peter J, Jørgensen N, Szecsi PB, Meijers JCM, Weiler H, Rajpert-De Meyts E, Repping S, Middeldorp S. Factor V Leiden is associated with increased sperm count. *Hum Reprod* 2017; 32(11):2332-2339

72. Wegmann MG, Thankamony A, Roche E, Hoey H, Kirk J, Shaikh G, Ivarsson SA, Söder O, Dunger DB, Juul A, Jensen RB. The exon3-deleted Growth Hormone Receptor Gene polymorphism (d3-GHR) is associated with insulin metabolism and spontaneous growth in short SGA children (NESGAS). *Growth Horm IGF Res* 2017; 35:45-51

2016

1. Berglund A, Johannsen TH, Stochholm K, Viuff MH, Fedder J, Main KM, Gravholt CH. Incidence, Prevalence, Diagnostic Delay, and Clinical Presentation of Female 46,XY Disorders of Sex Development. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101(12):4532-4540

2. Kyriakou A, Dessens A, Bryce J, Iotova V, Juul A, Krawczynski M, Nordenskjöld A, Rozas M, Sanders C, Hiort O, Ahmed SF. Current models of care for disorders of sex development - results from an International survey of specialist centres. *Orphanet J Rare Dis* 2016; 11(1):155

3. Thankamony A, Jensen RB, O'Connell SM, Day F, Kirk J, Donaldson M, Ivarsson S-A, Söder O, Roche E, Hoey H, Ong KK, Dunger DB, Juul A. Adiposity in children born small for gestational age is associated with β -cell function, genetic variants for insulin resistance and response to growth hormone treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101(1):131-42

4. Minguéz-Alarcón L, Chavarro JE, Mendiola J, Roca M, Tanrikut C, Vique J, Jørgensen N, Torres-Cantero AM. Fatty acid intake in relation to reproductive hormones and testicular volume among young healthy men. *Asian J Androl* 2016; 19(2):184-190

5. Lucas-Herald A, Bertelloni S, Juul A, Bryce J, Jiang J, Rodie M, Sinnott R, Boroujerdi M, Lindhardt Johansen M, Hiort O, Holterhus PM, Cools M, Guaragna-Filho G, Guerra-Junior G, Weintrob N, Hannema S, Drop S, Guran T, Darendeliler F, Nordenstrom A, Hughes IA, Acerini C, Tadokoro-Cuccaro R, Ahmed SF. The Long-Term Outcome of Boys With Partial Androgen Insensitivity Syndrome and a Mutation in the Androgen Receptor Gene. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101(11):3959-3967

6. Pedersen LH, Nielsen JE, Daugaard G, Hansen TVO, Rajpert-De Meyts E, Almstrup K. Differences in global DNA methylation of testicular seminoma are not associated with changes in histone modifications, clinical prognosis, BRAF mutations or gene expression. *Cancer Genet* 2016; 209(11):506-514

7. Rehfeld A, Dissing S, Skakkebaek NE. Chemical UV Filters Mimic the Effect of Progesterone on Ca²⁺ Signaling in Human Sperm Cells. *Endocrinology* 2016; 157(11):4297-4308.

8. Upners EN, Juul A. Evaluation and phenotypic characteristics of 293 Danish girls with tall stature: effects of oral administration of natural 17 β -estradiol. *Pediatr Res* 2016; 80(5):693-701

9. Soerensen RR, Johannsen TH, Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E. Leydig cell clustering and Reinke crystal distribution in relation to hormonal function in adult patients with testicular dysgenesis syndrome (TDS) including cryptorchidism. *Hormones* 2016; 15(4):518-526

10. Teumer A, Qi Q, Nethander M, Aschard H, Bandinelli S, Beekman M, Berndt SI, Bidlingmaier M, Broer L, Cappola A, Ceda GP, Chanock S, Chen M-H, Chen TC, Chen Y-DI, Chung J, Del Greco Miglianico F, Eriksson J, Ferrucci L, Friedrich N, Gnewuch C, Goodarzi MO, Grarup N, Guo T, Hammer E, Hayes RB, Hicks AA, Hofman A, Houwing-Duistermaat JJ, Hu F, Hunter DJ, Husemoen LL, Isaacs A, Jacobs KB, Janssen JAMJL, Jansson J-O, Jehmlich N, Johnson S, Juul A, Karlsson M, Kilpelainen TO, Kovacs P, Kraft P, Li C, Linneberg A, Liu Y, Loos RJF, Lorentzon M, Lu Y, Maggio M, CHARGE Longevity Working Group. Genomewide meta-analysis identifies loci associated with IGF-I and IGFBP-3 levels with impact on age-related traits. *Aging Cell* 2016; 15(5):811-24

11. Boisen K, Adolphsen C, Svensson J, Jensen R, Teilmann G. Læggers tavshedspligt ved behandling af unge kan være et dilemma. *Ugeskr Laeger* 2016; 178(21):1991-1995

12. Rasmussen JJ, Selmer C, Østergren PB, Pedersen KB, Schou M, Gustafsson F, Faber JO, Juul A, Kistorp C. Former Abusers of Anabolic Androgenic Steroids Exhibit Decreased Testosterone Levels and Hypogonadal Symptoms Years after Cessation: A Case-Control Study. *PLoS One* 2016; 11(8):e0161208

13. Priskorn L, Jensen TK, Bang AK, Nordkap L, Joensen UN, Lassen TH, Olesen IA, Swan SH, Skakkebaek NE, Jørgensen N. Is Sedentary Lifestyle Associated With Testicular Function? A Cross-Sectional Study of 1,210 Men. *Am J Epidemiol* 2016; 184(4):284-94

14. Blomberg Jensen M, Gerner Lawaetz J, Andersson A-M, Petersen JH, Nordkap L, Bang AK, Ekbom P, Joensen UN, Prætorius L, Lundstrøm P, Boujida VH, Lanske B, Juul A, Jørgensen N. Vitamin D deficiency and low ionized calcium are linked with semen quality and sex steroid levels in infertile men. *Hum Reprod* 2016; 31(8):1875-85

15. Holmboe SA, Jensen TK, Linneberg A, Scheike T, Thuesen BH, Skakkebaek NE, Juul A, Andersson A-M. Low Testosterone: A Risk Marker Rather Than a Risk Factor for Type 2 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101(8):3180-90

16. Jensen TK, Finne KF, Skakkebaek NE, Andersson A-M, Olesen IA, Joensen UN, Bang AK, Nordkap L, Priskorn L, Krause M, Jørgensen N, Juul A. Self-reported onset of puberty and subsequent semen quality and reproductive hormones in healthy young men. *Hum Reprod* 2016; 31(8):1886-94

17. Damsgaard J, Joensen UN, Carlsen E, Erenpreiss J, Blomberg Jensen M, Matulevicius V, Zilaitiene B, Olesen IA, Perheentupa A, Punab M, Salzbrunn A, Toppari J, Virtanen HE, Juul A, Skakkebaek NE, Jørgensen N. Varicocele Is Associated with Impaired Semen Quality and Reproductive Hormone Levels: A Study of 7035 Healthy Young Men from Six European Countries. *Eur Urol* 2016; 70(6):1019-1029

18. Fugl L, Hagen CP, Mieritz MG, Tinggaard J, Fallentin E, Main KM, Juul A. Glandular breast tissue volume by magnetic resonance imaging in 100 healthy peripubertal girls: evaluation of clinical Tanner staging. *Pediatr Res* 2016; 80(4):526-30

19. Almstrup K, Lindhardt Johansen M, Busch AS, Hagen CP, Nielsen JE, Petersen JH, Juul A. Pubertal development in healthy children is mirrored by DNA methylation patterns in peripheral blood. *Sci Rep* 2016; 6:28657

20. Hart RJ, Doherty DA, Keelan JA, McLachlan R, Skakkebaek NE, Norman RJ, Dickinson JE, Pennell CE, Newnham JP, Hickey M, Handelsman DJ. Early life events predict adult testicular function; data derived from the Western Australian (Raine) birth cohort. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101(9):3333-44

21. Bytoft B, Knorr S, Vlachova Z, Jensen RB, Mathiesen ER, Beck-Nielsen H, Gravholt CH, Jensen DM, Clausen TD, Mortensen EL, Damm P. Long-term Cognitive Implications of Intrauterine Hyperglycemia in Adolescent Offspring of Women With Type 1 Diabetes (the EPICOM Study). *Diabetes Care* 2016; 39(8):1356-63

22. Overgaard LEK, Bonefeld CM, Frederiksen H, Main KM, Thyssen JP. The association between phthalate exposure and atopic dermatitis with a discussion of phthalate induced secretion of interleukin-1 β and thymic stromal lymphopoietin. *Expert Rev Clin Immunol* 2016; 12(6):609-16

23. Shannon M, Rehfeld A, Frizzell C, Livingstone C, McGonagle C, Skakkebaek NE, Wielogórska E, Connolly L. In vitro bioassay investigations of the endocrine disrupting potential of steviol glycosides and their metabolite steviol, components of the natural sweetener Stevia. *Mol Cell Endocrinol* 2016; 427:65-72

24. Kristensen DM, Mazaud-Guittot S, Gaudriault P, Lesné L, Serrano T, Main KM, Jégou B. Analgesic use - prevalence, biomonitoring and endocrine and reproductive effects. *Nat Rev Endocrinol* 2016; 12:381-393

25. Bandak M, Jørgensen N, Juul A, Vogelius IR, Lauritsen J, Kier MGG, Mortensen MS, Glovinski P, Daugaard G. Testosterone deficiency in testicular cancer survivors - a systematic review and meta-analysis. *Andrology* 2016; 4(3):382-8

26. Jørgensen N, Joensen UN, Toppari J, Punab M, Erenpreiss J, Zilaitiene B, Paasch U, Salzbrunn A, Fernandez MF, Virtanen HE, Matulevicius V, Olea N, Jensen TK, Petersen JH, Skakkebaek NE, Andersson A-M. 2016. Compensated reduction in Leydig cell function is associated with lower semen quality variables: a study of 8182 European young men. *Hum Reprod* 2016; 31(5):947-57

27. Maher GJ, Rajpert-De Meyts E, Goriely A, Wilkie AOM. 2016. Cellular correlates of selfish spermatogonial selection. *Andrology* 2016; 4(3):550-553

28. Rajpert-De Meyts E, McGlynn, KA, Okamoto K, Jewett MAS, Boke-meyer C. Testicular germ cell tumours. *Lancet* 2016; 387(10029):1762-1774

29. Busch AS, Hagen CP, Almstrup K, Juul A. 2016. Circulating MKRN3 levels decline during puberty in healthy boys. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101(6):2588D2593

30. Sadov S, Koskenniemi JJ, Virtanen HE, Perheentupa A, Petersen JH, Skakkebaek NE, Main KM, Toppari J. Testicular growth during puberty in boys with and without a history of congenital cryptorchidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101(6):2570-7

31. Busch AS, Hagen CP, Almstrup K, Main KM, Juul A. Genetic variations altering FSH action affect circulating hormone levels as well as follicle growth in healthy peripubertal girls. *Hum Reprod* 2016; 31(4):897-904

32. Wohlfart-Veje C, Korsholm Mouritsen A, Hagen CP, Tinggaard J, Grunnet Mieritz M, Boas M, Holm Petersen J, Skakkebaek NE, Main KM. Pubertal onset in boys and girls is influenced by pubertal timing of both parents. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101(7):2667-2674

33. Christiansen JS, Backeljauw P, Bidlingmaier M, Biller B, Boguszewski M, Casanueva FF, Chanson P, Chatelain P, Choong CS, Clemmons DR, Cohen L, Cohen P, Frystyk J, Grimberg A, Hasegawa Y, Haymond M, Ho K, Hoffman AR, Holly JM, Horikawa R, Hoybye C, Jørgensen JOL, Johannsson G, Juul A, Katznelson L, Kopchick JJ, Lee K-O, Lee KW, Luo X-P, Melmed S, Miller B, Misra M, Popović V, Rosenfeld RG, Ross J, Ross RJ, Saenger P, Strasburger CJ, Thorner MO, Werner H, Yuen KC. Growth Hormone Research Society Perspective on the Development of Long-Acting Growth Hormone Preparations. *Eur J Endocrinol* 2016; 174(6):C1-8

34. Trasande L, Zoeller RT, Hass U, Kortenkamp A, Grandjean P, Myers JP, DiGangi J, Hunt PM, Rudel R, Sathyanarayana S, Bellanger M, Hauser R, Legler J, Skakkebaek NE, Heindel JJ. Burden of disease and costs of exposure to endocrine disrupting chemicals in the European Union: an updated analysis. *Andrology* 2016; 4(4):565-72

35. Perheentupa A, Sadov S, Rönkä R, Virtanen HE, Rodprasert W, Vierula M, Jørgensen N, Skakkebaek NE, Toppari J. Semen quality improves marginally during young adulthood: a longitudinal follow-up study. *Hum Reprod* 2016; 31(3):502-10

36. Lassen TH, Frederiksen H, Kyhl HB, Swan SH, Main KM, Andersson A-M, Lind DV, Husby S, Wohlfahrt-Veje C, Skakkebaek NE, Jensen TK. Prenatal Triclosan Exposure and Anthropometric Measures including Anogenital Distance in Danish Infants. *Environ Health Perspect* 2016; 124(8):1261-8

37. Damgaard-Olesen A, Johannsen TH, Holmboe SA, Søbørg T, Petersen JH, Andersson A, Aadahl M, Linneberg A, Juul A. Reference ranges of 17-hydroxyprogesterone, DHEA, DHEAS, androstenedione, total and free testosterone determined by TurboFlow-LC-MS/MS and associations to health markers in 304 men. *Clin Chim Acta* 2016; 454:82-8

38. Skakkebaek NE. A Brief Review of the Link between Environment and Male Reproductive Health: Lessons from Studies of Testicular Germ Cell Cancer. *Horm Res Paediatr* 2016; 86(4):240-246

39. Varimo T, Hero M, Laitinen E-M, Miettinen PJ, Tommiska J, Käsäkoski J, Juul A, Raivio T. Childhood growth in boys with congenital hypogonadotropic hypogonadism. *Pediatr Res* 2016; 79(5):705-9

40. Donkin I, Versteyhe S, Ingerslev LR, Qian K, Mechta M, Nordkap L, Mortensen B, Appel EVR, Jørgensen N, Kristiansen VB, Hansen T, Workman C, Zierath JR, Barrès R. Obesity and Bariatric Surgery Drive Epigenetic Variation of Spermatozoa in Humans. *Cell Metab* 2016; 23(2):369-378

41. Dean A, van den Driesche S, Wang Y, McKinnell C, Macpherson S, Eddie SL, Kinnell H, Hurtado-Gonzalez P, Chambers TJ, Stevenson K, Wolfinger E, Hrabalkova L, Calarrao A, Bayne RA, Hagen CP, Mitchell RT, Anderson RA, Sharpe RM. Analgesic exposure in pregnant rats affects fetal germ cell development with inter-generational reproductive consequences. *Sci Rep* 2016; 6:19789

42. Bourguignon J-P, Juul A, Franssen D, Fudvoye J, Pinson A, Parent A-S. Contribution of the Endocrine Perspective in the Evaluation of Endocrine Disrupting Chemical Effects: The Case Study of Pubertal Timing. *Horm Res Paediatr* 2016; 86(4):221-232

43. Frohnert J, Boas M, Møller Brorson M, Frederiksen H, Hartoft-Nielsen M-L, Krogh Rasmussen Å, Main KM, Feldt-Rasmussen U. Migration of phthalates on culture plates - an important challenge to consider for in vitro studies. *Scand J Clin Lab Invest* 2016; 76(2):165-71

44. Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Buck Louis GM, Toppari J, Andersson A-M, Eisenberg ML, Jensen TK, Jørgensen N, Swan SH, Sapra KJ, Ziebe S, Priskorn L, Juul A. Male Reproductive Disorders and Fertility Trends: Influences of Environment and Genetic Susceptibility. *Physiol Rev* 2016; 96(1):55-97

45. Berney DM, Looijenga L, Idrees M, Oosterhuis JW, Rajpert-De Meyts E, Ulbright TM, Skakkebaek NE. Germ Cell Neoplasia In Situ (GCNIS). Evolution of the Current Nomenclature for Testicular Pre-invasive Germ Cell Malignancy. *Histopathology* 2016; 69(1):7-10

46. Frohnert Hansen J, Brorson MM, Boas M, Frederiksen H, Nielsen CH, Lindström ES, Hofman-Bang J, Hartoft-Nielsen M-L, Frisch T, Main KM, Bendtzen K, Rasmussen ÅK, Feldt-Rasmussen U. Phthalates Are Metabolised by Primary Thyroid Cell Cultures but Have Limited Influence on Selected Thyroid Cell Functions In Vitro. *PLoS One* 2016; 11(3):e0151192

47. Hadrup N, Svigen T, Mandrup K, Skov K, Pedersen M, Frederiksen H, Frandsen HL, Vinggaard AM. Juvenile Male Rats Exposed to a Low-Dose Mixture of Twenty-Seven Environmental Chemicals Display Adverse Health Effects. *PLoS One* 2016; 11(9):e0162027

48. Henriksen LS, Hagen CP, Assens M, Busch AS, Skakkebaek NE, Almstrup K, Main KM. Genetic Variations in FSH Action Affect Sex Hormone Levels and Breast Tissue Size in Infant Girls: A Pilot Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101(8):3191-8

49. Hvid T, Åkerström T, Nielsen S, Yfanti C, Juul A, Lindegaard B, Pedersen BK, Hojman P. Pre-training levels of testosterone and sex hormone-binding globulin are not correlated with training adaptations in fat mass and insulin sensitivity in healthy young men. *Endocrine* 2016; 52(3):660-3

50. Jensen TK, Frederiksen H, Kyhl HB, Lassen TH, Swan SH, Bornehag C-G, Skakkebaek NE, Main KM, Lind DV, Husby S, Andersson A-M. Prenatal Exposure to Phthalates and Anogenital Distance in Male Infants from a Low-Exposed Danish Cohort (2010-2012). *Environ Health Perspect* 2016; 124(7):1107-13

51. Nassan FL, Coull BA, Skakkebaek NE, Williams MA, Dadd R, Mínguez-Alarcón L, Krawetz SA, J. Hait E, Korzenik JR, Moss AC, Ford JB, Hauser R. A crossover-crossback prospective study of dibutyl-phthalate exposure from mesalamine medications and semen quality in men with inflammatory bowel disease. *Environ Int* 2016; 95:120-30

52. Nordkap L, Jensen TK, Hansen ÅM, Lassen TH, Bang AK, Joensen UN, Blomberg Jensen M, Skakkebaek NE, Jørgensen N. Psychological stress and testicular function: a cross-sectional study of 1,215 Danish men. *Fertil Steril* 2016; 105(1):174-187.e2

53. Parra MD, Mendiola J, Jørgensen N, Swan SH, Torres-Cantero AM. Anogenital distance and reproductive parameters in young men. *Andrologia* 2016; 48(1):3-10

54. Tinggaard J, Wohlfart-Veje C, Husby S, Christiansen L, Skakkebaek NE, Jensen TK, Grandjean P, Main KM, Andersen HR. Prenatal pesticide exposure and PON1 genotype is associated with adolescent body fat distribution evaluated by dual X-ray absorptiometry (DXA). *Andrology* 2016; 4(4):735-44

2015

1. Fredheim S, Johansen A, Thorsen SU, Kremke B, Nielsen LB, Olsen BS, Lyngsøe L, Sildorf SM, Pipper C, Mortensen HB, Johannesen J, Svensson J, The Danish Society for Diabetes in Childhood and Adolescence. Nationwide reduction in the frequency of severe hypoglycemia by half. *Acta Diabetol* 2015; 52(3):591-599

2. Bliddal S, Boas M, Hilsted L, Friis-Hansen L, Tabor A, Feldt-Rasmussen U. Thyroid function and autoimmunity in Danish pregnant women after an iodine fortification program and associations with obstetric outcomes. *Eur J Endocrinol* 2015; 173(6):709-18

3. Büttler RM, Martens F, Fanelli F, Pham H, Kushnir MM, Janssen MJW, Owen L, Taylor AE, Soeborg T, Blankenstein MA, Heijboer AC. Comparison of 7 Published LC-MS/MS Methods for the Simultaneous Measurement of Testosterone, Androstenedione, and Dehydroepiandrosterone in Serum. *Clin Chem* 2015; 61(12):1475-83

4. Cutillas-Tolín A, Mínguez-Alarcón L, Mendiola J, López-Espín JJ, Jørgensen N, Navarrete-Muñoz EM, Torres-Cantero AM, Chavarro JE. Mediterranean and western dietary patterns are related to markers of testicular function among healthy men. *Hum Reprod* 2015; 30(12):2945-55

5. Hart RJ, Doherty DA, McLachlan RI, Walls ML, Keelan JA, Dickinson JE, Skakkebaek NE, Norman RJ, Handelsman DJ. Testicular function in a birth cohort of young men. *Hum Reprod* 2015; 30(12):2713-24

6. Jensen RB, Juul A, Larsen T, Mortensen EL, Greisen G. Cognitive ability in adolescents born small for gestational age: Associations with fetal growth velocity, head circumference and postnatal growth. *Early Hum Dev* 2015; 91(12):755-60

7. Känkäkoski J, Raivio T, Juul A, Tammiska J. A missense mutation in MKRN3 in a Danish girl with central precocious puberty and her brother with early puberty. *Pediatr Res* 2015; 78(6):709-11

8. Ringholm L, Juul A, Pedersen-Bjergaard U, Thorsteinsson B, Damm P, Mathiesen ER. Lower levels of placental growth hormone in early pregnancy in women with type 1 diabetes and large for gestational age infants. *Growth Horm IGF Res* 2015; 25(6):312-5

9. Litchfield K, Mitchell JS, Shipley J, Huddart R, Rajpert-De Meyts E, Skakkebaek NE, Houlston RS, Turnbull C. Polygenic susceptibility to testicular cancer: implications for personalised health care. *Br J Cancer* 2015; 113(10):1512-8

10. Burckhardt M-A, Udhane SS, Marti N, Schnyder I, Tapia C, Nielsen JE, Mullis PE, Rajpert-De Meyts E, Flück CE. Human 3β-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency seems to affect fertility but may not harbor a tumor risk: lesson from an experiment of nature. *Eur J Endocrinol* 2015; 173(5):K1-K12

11. Le Cornet C, Fervers B, Oksbjerg Dalton S, Feychting M, Pukkala E, Tynes T, Hansen J, Nordby K-C, Béranger R, Kauppinen T, Uuksulainen S, Wiebert P, Woldbæk T, Skakkebaek NE, Olsson A, Schüz J. Testicular germ cell tumours and parental occupational exposure to pesticides: a register-based case-control study in the Nordic countries (NORD-TEST study). *Occup Environ Med* 2015; 72(11):805-11

12. Holmboe SA, Vradi E, Kold Jensen T, Linneberg A, Husemoen LLN, Scheike T, Skakkebaek NE, Juul A, Andersson A-M. The association of reproductive hormone levels and all-cause, cancer and cardiovascular disease mortality in men. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100(12):4472-80

13. Mieritz MG, Rakët LL, Hagen CP, Nielsen JE, Talman M-LM, Petersen JH, Sommer SH, Main KM, Jørgensen N, Juul A. A Longitudinal Study of Growth, Sex Steroids, and IGF-1 in Boys With Physiological Gynecomastia. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100(10):3752-9

14. Jørgensen A, Lindhardt Johansen M, Juul A, Skakkebaek NE, Main KM, Rajpert-De Meyts E. Pathogenesis of germ cell neoplasia in testicular dysgenesis and disorders of sex development. *Semin Cell Dev Biol* 2015; 45:124-37

15. Mouritsen A, Sæborg T, Hagen CP, Mieritz MG, Johannsen TH, Frederiksen H, Andersson A-M, Juul A. Longitudinal changes in serum concentrations of adrenal androgen metabolites and their ratios by LC-MS/MS in healthy boys and girls. *Clin Chim Acta* 2015; 450:370-5

16. Gundersen TD, Jørgensen N, Andersson A-M, Bang AK, Nordkap L, Skakkebaek NE, Priskorn L, Juul A, Jensen TK. Association Between Use of Marijuana and Male Reproductive Hormones and Semen Quality: A Study Among 1,215 Healthy Young Men. *Am J Epidemiol* 2015; 182(6):473-81

17. Boehm U, Bouloux P-M, Dattani MT, de Roux N, Dodé C, Dunkel L, Dwyer AA, Giacobini P, Hardelin J-P, Juul A, Maghnie M, Pitteloud N, Prevot V, Raivio T, Tena-Sempere M, Quinton R, Young J. European Consensus Statement on congenital hypogonadotropic hypogonadism —pathogenesis, diagnosis and treatment. *Nature reviews. Endocrinology* 2015; 11(9):547-64

18. Rajpert-De Meyts E, Nielsen JE, Skakkebaek NE, Almstrup K. Diagnostic markers for germ cell neoplasms: from placental-like alkaline phosphatase to micro-RNAs. *Folia Histochem Cytobiol* 2015; 53(3):177-88

19. Jørgensen A, Nielsen JE, Perlman S, Lundvall L, Mitchell RT, Juul A, Rajpert-De Meyts E. Ex vivo culture of human fetal gonads: manipulation of meiosis signalling by retinoic acid treatment disrupts testis development. *Hum Reprod* 2015; 30(10):2351-63

20. Hagen CP, Mouritsen A, Mieritz MG, Tinggaard J, Wohlfahrt-Veje C, Fallentin E, Brocks V, Sundberg K, Jensen LN, Juul A, Main KM. Uterine volume and endometrial thickness in healthy girls evaluated by ultrasound (3-dimensional) and magnetic resonance imaging. *Fertil Steril* 2015; 104(2):452-459.e2

21. Sørensen K, Juul A. 2015. BMI percentile-for-age overestimates adiposity in early compared with late maturing pubertal children. *Eur J Endocrinol* 2015; 173(2):227-35

22. Lunding SA, Aksglaede L, Anderson RA, Main KM, Juul A, Hagen CP, Pedersen AT. AMH as Predictor of Premature Ovarian Insufficiency: A Longitudinal Study of 120 Turner Syndrome Patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100(7):E1030-8

23. Vlachová Z, Bytoft B, Knorr S, Clausen TD, Jensen RB, Mathiesen ER, Højlund K, Ovesen P, Beck-Nielsen H, Gravholt CH, Damm P, Jensen DM. Increased metabolic risk in adolescent offspring of mothers with type 1 diabetes: the EPICOM study. *Diabetologia* 2015; 58(7):1454-63

24. Lawaetz AC, Almstrup K. Involvement of epigenetic modifiers in the pathogenesis of testicular dysgenesis and germ cell cancer. *Biomol Concepts* 2015; 6(3):219-27

25. Nielsen J, Jensen RB, Juul A. Væksthormonmangel hos børn. *Ugeskr Laeger* 2015; 177(26):1260-3.

26. van den Driesche S, Macdonald J, Anderson RA, Johnston ZC, Chetty T, Smith LB, McKinnell C, Dean A, Homer NZ, Jørgensen A, Camacho-Moll ME, Sharpe RM, Mitchell RT. Prolonged exposure to acetaminophen reduces testosterone production by the human fetal testis in a xenograft model. *Sci Transl Med* 2015; 7(288):288ra80

27. Knorr S, Stochholm K, Vlachová Z, Bytoft B, Clausen TD, Jensen RB, Juul S, Ovesen P, Damm P, Beck-Nielsen H, Jensen DM, Gravholt CH. Multisystem Morbidity and Mortality in Offspring of Women With Type 1 Diabetes (the EPICOM Study): A Register-Based Prospective Cohort Study. *Diabetes Care* 2015; 38(5):821-6

28. Petersen MS, Halling J, Weihe P, Jensen TK, Grandjean P, Nielsen F, Jørgensen N. Spermatogenic capacity in fertile men with elevated exposure to polychlorinated biphenyls. *Environ Res* 2015; 138:345-51

29. Poulsen GL, Nielsen JE, Skakkebaek NE, Juul A, Rajpert-De Meyts E. Abundance of DLK1, differential expression of CYP11B1, CYP21A2 and MC2R, and lack of INSL3 distinguish testicular adrenal rest tumours from Leydig cell tumours. *Eur J Endocrinol* 2015; 172(4):491-9

30. Trasande L, Zoeller RT, Hass U, Kortenkamp A, Grandjean P, Myers JP, DiGangi J, Bellanger M, Hauser R, Legler J, Skakkebaek NE, Heindel JJ. Estimating burden and disease costs of exposure to endocrine-disrupting chemicals in the European union. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100(4):1245-55

31. Frohnert J, Bendtzen K, Boas M, Frederiksen H, Nielsen CH, Rasmussen ÅK, Feldt-Rasmussen U. Influence of phthalates on cytokine production in monocytes and macrophages: a systematic review of experimental trials. *PLoS One* 2015; 10(3):e0120083

32. Hauser R, Skakkebaek NE, Hass U, Toppari J, Juul A, Andersson A-M, Kortenkamp A, Heindel JJ, Trasande L. Male Reproductive Disorders, Diseases, and Costs of Exposure to Endocrine-Disrupting Chemicals in the European Union. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100(4):1267-77

33. Hagen CP, Sørensen K, Mieritz MG, Johannsen TH, Almstrup K, Juul A. Circulating MKRN3 Levels Decline Prior to Pubertal Onset and Through Puberty: A Longitudinal Study of Healthy Girls. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100(5):1920-6

34. Allen DB, Backeljauw P, Bidlingmaier M, Biller BMK, Boguszewski M, Burman P, Butler G, Chihara K, Christiansen J, Cianfarani S, Clayton P, Clemmons D, Cohen P, Darendeliler F, Deal C, Dunger D, Erfurth EM, Fuqua JS, Grimberg A, Haymond M, Higham C, Ho K, Hoffman AR, Hokken-Koelega A, Johannsson G, Juul A, Kopchick J, Lee P, Pollak M, Radovick S, Robison L, Rosenfeld R, Ross RJ, Savendahl L, Saenger P, Toft Sorensen H, Stochholm K, Strasburger C, Swerdlow A, Thorner M. GH safety workshop position paper: a critical appraisal of recombinant human GH therapy in children and adults. *Eur J Endocrinol* 2015; 174(2):P1-9

35. Lawaetz JG, Hagen CP, Grunnet Mieritz M, Blomberg Jensen M, Holm Petersen J, Juul A. Evaluation of 451 Danish Boys with Delayed Puberty: Diagnostic use of a new Puberty Nomogram and Effects of Oral Testosterone Therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100(4):1376-85

36. Winge SB, Nielsen J, Jørgensen A, Owczarek S, Ewen KA, Nielsen JE, Juul A, Berezin V, Rajpert-De Meyts E. Biglycan is a novel binding partner of fibroblast growth factor receptor 3c (FGFR3c) in the human testis. *Mol Cell Endocrinol* 2015; 399:235-43

37. Rajpert-De Meyts E, Daugaard G, Almstrup K, Jørgensen A, Rørth M, Jørgensen N, von der Maase H, Skakkebaek NE. Increasing international efforts to understand and conquer testicular germ cell cancer. *Andrology* 2015; 3(1):1-3

38. Rasmussen AR, Wohlfart-Veje C, Tefre de Renzy-Martin K, Hagen CP, Tinggaard J, Mouritsen A, Mieritz MG, Main KM. Validity of self-assessment of pubertal maturation. *Pediatrics* 2015; 135(1):86-93
39. Rørth M, Grigor KM, Jørgensen N, Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E. Contralateral biopsy in the management of testicular cancer: what we have learned and what we need to improve. *Andrology* 2015; 3(1):99-101
40. Blomberg Jensen M, Priskorn L, Jensen TK, Juul A, Skakkebaek NE. 2015. Temporal Trends in Fertility Rates: A Nationwide Registry Based Study from 1901 to 2014. *PLoS One* 2015; 10(12):e0143722
41. Boberg J, Johansson HKL, Hadrup N, Dreisig K, Berthelsen SL, Almstrup K, Vinggaard AM, Hass U. Perinatal exposure to mixtures of anti-androgenic chemicals causes proliferative lesions in rat prostate. *Prostate* 2015; 75(2):126-40
42. Carlsen EM, Renault KM, Jensen RB, Nørgaard K, Jensen J-EB, Nilas L, Cortes D, Michaelsen KF, Pryds O. The Association between Newborn Regional Body Composition and Cord Blood Concentrations of C-Peptide and Insulin-Like Growth Factor I. *PLoS One* 2015; 10(7):e0121350
43. Covaci A, Hond ED, Geens T, Govarts E, Koppen G, Frederiksen H, Knudsen LE, Mørck TA, Gutleb AC, Guignard C, Cocco E, Horvat M, Heath E, Kosjek T, Mazej D, Tratnik JS, Castaño A, Esteban M, Cutanda F, Ramos JJ, Berglund M, Larsson K, Jönsson BAG, Biot P, Casteleyn L, Joas R, Joas A, Bloemen L, Sepai O, Exley K, Schoeters G, Angerer J, Kolossa-Gehring M, Fiddicke U, Aerts D, Koch HM. Urinary BPA measurements in children and mothers from six European member states: Overall results and determinants of exposure. *Environ Res* 2015; 141:77-85
44. Faurischou S, Mouritsen A, Johannsen TH, Hougaard DM, Cohen A, Duno M, Juul A, Main KM. Hormonal disturbances due to severe and mild forms of congenital adrenal hyperplasia are already detectable in neonatal life. *Acta Paediatr* 2015; 104(2):e57-62
45. Gaskins AJ, Mendiola J, Afeiche M, Jørgensen N, Swan SH, Chavarro JE. Physical activity and television watching in relation to semen quality in young men. *Br J Sports Med* 2015; 49:265-270
46. Hagen CP, Mouritsen A, Mieritz MG, Tinggaard J, Wohlfart-Veje C, Fallentin E, Brocks V, Sundberg K, Neerup Jensen L, Anderson RA, Juul A, Main KM. Circulating AMH reflects ovarian morphology by Magnetic Resonance Imaging and 3D-ultrasound in 121 healthy girls. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100(3):880-90
47. Hagen CP, Mieritz MG, Nielsen JE, Anand-Ivell R, Ivell R, Juul A. Longitudinal assessment of circulating insulin-like peptide 3 levels in healthy peripubertal girls. *Fertil Steril* 2015; 103(3):780-86e.1
48. Hansen JF, Nielsen CH, Brorson MM, Frederiksen H, Hartoft-Nielsen M-L, Rasmussen ÅK, Bendtzen K, Feldt-Rasmussen U. Influence of phthalates on in vitro innate and adaptive immune responses. *PLoS One* 2015; 10(6):e0131168
49. Kier MGG, Lauritsen J, Almstrup K, Mortensen MS, Toft BG, Rajpert-De Meyts E, Skakkebaek NE, Rørth M, von der Maase H, Agerbaek M, Holm NV, Andersen KK, Dalton SO, Johansen C, Daugaard G. Screening for carcinoma in situ in the contralateral testicle in patients with testicular cancer: a population-based study. *Ann Oncol* 2015; 26(4):737-42
50. Koskenniemi JJ, Virtanen HE, Kiviranta H, Damgaard IN, Matomäki J, Thorup JM, Hurme T, Skakkebaek NE, Main KM, Toppari J. Association between levels of persistent organic pollutants in adipose tissue and cryptorchidism in early childhood: a case-control study. *Environ Health* 2015; 14:78
51. Mørck TA, Nielsen F, Nielsen JKS, Jensen JF, Hansen PW, Hansen A, Christoffersen LN, Siersma VD, Larsen I, Hohlmann LK, Skaanild MT, Frederiksen H, Biot P, Casteleyn L, Kolossa-Gehring M, Schwedler G, Castaño A, Angerer J, Koch HM, Esteban M, Schoeters G, Den Hond E, Exley K, Sepai O, Bloemen L, Joas R, Joas A, Fiddicke U, Lopez A, Cañas A, Aerts D, Knudsen LE. The Danish contribution to the European DE-MOCOPHES project: A description of cadmium, cotinine and mercury levels in Danish mother-child pairs and the perspectives of supplementary sampling and measurements. *Environ Res* 2015; 141:96-105
52. Nygaard MB, Almstrup K, Lindbæk L, Christensen ST, Svingen T. Cell context-specific expression of primary cilia in the human testis and ciliary coordination of Hedgehog signalling in mouse Leydig cells. *Sci Rep* 2015; 5:10364
53. Stang A, Trabert B, Rusner C, Poole C, Almstrup K, Rajpert-De Meyts E, McGlynn KA. A survey of etiologic hypotheses among testicular cancer researchers. *Andrology* 2015; 3(1):19-26

Andre udgivelser

2019

1. Main KM, Gravholt CH, Juul A. Biologiske variationer i kønskarakteristika; Disorders of Sex Development (DSD); Christian Graugaard, Annamaria Giraldi og Bo Møhl, red. I **Sexologi: Faglige perspektiver på seksualitet**. 1 udg. Munksgaard. ISBN: 9788762813489. 2019

2. Jørgensen N, Rajpert-De Meyts E, Juul A. Andrologisk endokrinologi; **Medicinsk Kompendium** 19. udgave. Kap. 28. Munksgaard / Hans Reitzels Forlag. ISBN: 9788762817524. 2019

3. Rajpert-De Meyts E, Znaor A & Skakkebaek NE. **World Cancer Report: Cancer Research for Cancer Prevention**. Testicular cancer: New inroads into early diagnosis. s. 436-44. 2019

4. Rajpert-De Meyts E. Testicular tumors. Huhtaniemi I, Martini L, red. I **Encyclopedia of Endocrine Diseases**. 2 udg. Oxford: Academic Press. s. 831. 2019

5. Eckert-Lind C, Busch AS, Bräuner EV, Juul A. Secular changes in puberty. I **Encyclopedia of Endocrine Diseases**. Elsevier. s. 144-152. 2019

6. Anders Juul, Erik Ernst og Niels Jørgensen. Androgener. **Pro.medicin.dk**. 2019

7. Anders Juul, Jens Otto L Jørgensen og Niels H Birkebaek. Væksthormonmangel. **Pro.medicin.dk**. 2019

8. Rehfeld AA, Skakkebaek NE, Andersson A-M. Direkte effekter af kemikalier på humane sædceller. **Miljø og Sundhed**. 1(25):17-28. 2019

9. Damsgaard D, Juul A. Miljøet skader dansk sæd og vækst. **Ugeskrift for Læger** [online]. 2019

2018

1. Virtanen HE, Main KM, Toppari J. Association of endocrine disrupting chemicals with male reproductive health. I **Encyclopedia of Endocrine Diseases**. Elsevier. s. 802-811. 2018

2. Loveland KL, Rajpert-De Meyts E, Veeramachaneni DNR. Testicular Cancer in Relation to Testicular Dysgenesis Syndrome. I **Comprehensive Toxicology**. 3 udg. Elsevier Ltd. s. 147-164.

3. Tønnes Pedersen A, Cleemann L, Main KM, Juul A. Transition in Pediatric and Adolescent Hypogonadal Girls: Gynecological Aspects, Estrogen Replacement Therapy, and Contraception. Polak M, Touraine P, red. I **Transition of Care From Childhood to Adulthood in Endocrinology, Gynecology, and Diabetes**. Karger. s. 113-127. 2018

2017

1. McGlynn KA, Rajpert-De Meyts E, Stang A. **Cancer Epidemiology and Prevention: Testicular Cancer**. I **Cancer Epidemiology and Prevention**. 4 udg. Oxford University Press. s. 1019-1028. 2017

2. Damsgaard J, Joensen UN, Carlsen E, Erenpreiss J, Jensen MB, Matulevicius V, Zilaitiene B, Olesen IA, Perheentupa A, Punab M, Salzbrunn A, Toppari J, Virtanen HE, Juul A, Skakkebaek NE, Jørgensen N. Reply to Eugenio Ventimiglia, Francesco Montorsi, and Andrea Salonia's Letter to the Editor: Jakob Damsgaard, Ulla N. Joensen, Elisabeth Carlsen, et al. Varicocele Is Associated with Impaired Semen Quality and Reproductive Hormone Levels: A Study of 7035 Healthy Young Men from Six European Countries. **Eur Urol** 2016;70:1019-29. *European Urology*. 71(2):e71-e72. 2017

3. Juul A, Kreiborg S, Main KM. Growth and Pubertal Development. Koch G, Poulsen S, Espelid I, Haubek D, red. I **Pediatric Dentistry - A clinical Approach**. 3 udg. John Wiley and Sons Ltd. s. 4-14. 2017

4. Kolby N, Busch AS, Juul A. Delayed Puberty. Simoni M, Huhtaniemi I, red. I **Endocrinology of the Testis and Male Reproduction**. Springer. s. 1-23. 2017

5. Rajpert-De Meyts E, Grigor KM, Skakkebaek NE. Histopathological evaluation of testicular biopsy. Simoni M, Huhtaniemi I, red. I **Endocrinology of the Testis and Male Reproduction**. Springer. 2017

2016

1. Andersson A-M, Bay K, Frederiksen H, Skakkebaek NE. Endocrine disrupters: we need research, biomonitoring and action. **Andrology**. 4(4):556-60. 2016

2. Rogol AD, Skakkebaek NE. Sperm retrieval in adolescent males with Klinefelter syndrome: medical and ethical issues. **Translational Pediatrics**. 5(2):104-6. 2016

3. Nielsen HS, Schmidt L, Andersen AN, Petersen KB, Gyrd-Hansen D, Jensen TK, Juul A, Knudsen LB. **Forebyggelse af nedsat frugtbarhed**. 1 udg. Vidensråd for Forebyggelse. 152 s. ISBN 978-87-998156-5-4. 2016

4. Ulbright TM, Amin MB, Balzer B, Berney DM, Epstein JI, Guo C, Idrees MT, Looijenga LHJ, Paner G, Rajpert-De Meyts E, Skakkebaek NE, Tikoo SK, Ylmas A, Oosterhuis JW. **WHO Classification of of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs**. Moch H, Humphrey PA, Ulbright TM, Reuter VE, red. I WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. 4 udg. s. 189-226. 2016

2015

1. Bergman Å, Becher G, Blumberg B, Bjerregaard P, Bornman R, Brandt I, Casey SC, Frouin H, Giudice LC, Heindel JJ, Iguchi T, Jobling S, Kidd KA, Kortenkamp A, Lind PM, Muir D, Ochieng R, Ropstad E, Ross PS, Skakkebaek NE, Toppari J, Vandenberg LN, Woodruff TJ, Zoeller RT. Manufacturing doubt about endocrine disrupter science - A rebuttal of industry-sponsored critical comments on the UNEP/WHO report "State of the Science of Endocrine Disrupting Chemicals 2012". **Regulatory toxicology and pharmacology**. 73(3):1007-17. 2015

2. Main KM, Tinggaard J, Andersson A-M. Tidlig eksponerings betydning for børns kropssammensætning og risiko for udvikling af overvægt/fedme: **Rapport til Miljøstyrelsen**. 2015

3. Lindorf Eriksen C, Sejr Pedersen A, Almstrup K, Dybdahl Thomsen P. Maskulinisering hos en mops / Lhasa Apso blandingstæve. **Dansk Veterinærtidsskrift**. 98(16):28-31. 2015

4. Frederiksen H, Andersson A-M, Joensen UN Association mellem eksponering til hormonforstyrrende stoffer og testikelfunktion hos unge danske mænd, der er bærere af filaggrin genmutationer: **Rapport til Miljøstyrelsen**. 2015
Frederiksen H, Andersson A-M. Danskernes eksponering for UV-filtre: **Rapport til Miljøstyrelsen**. 2015

5. Frederiksen H, Krause M, Andersson A-M. Undersøgelser af danske børns eksponering for UV-filtre og associationer mellem UV filter eksponeringen og børns vækst og kønshormoner: **Rapport til Miljøstyrelsen**. 2015

6. Juul A, Frederiksen H, Krause M, Andersson A-M. Hvilken kemisk cocktail udsættes morgendagens danskere for: **Rapport til Miljøstyrelsen**. 2015

7. Rajpert-De Meyts E, Main KM, Toppari J, Skakkebaek NE. Testicular Dysgenesis Syndrome, Cryptorchidism, Hypospadias, and Testicular Tumors. J. Larry Jameson Leslie De Groot, red. I **Endocrinology**. Elsevier Inc. s. 2354-2367.e6. 2015

2
0
2
0