



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ, Α΄ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗΣ ΑΝΑΤΟΜΙΚΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

**«ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝ ΚΑΙ ΥΓΕΙΑ. ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΙΚΩΝ ΘΕΜΑΤΩΝ
ΜΕ ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ»**

MSc: “Environment and Health. Capacity building for decision making”

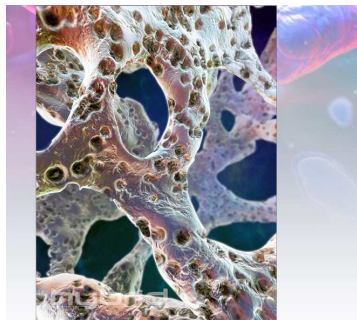
Επιστημονική Υπεύθυνη και Διευθύντρια ΠΜΣ

Αν. Καθ. Πολυξένη Νικολοπούλου-Σταμάτη

ΤΙΤΛΟΣ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

**Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΕΝΔΟΚΡΙΝΙΚΩΝ ΔΙΑΤΑΡΑΚΤΩΝ ΚΑΙ ΚΑΔΜΙΟΥ ΣΤΟΝ
ΟΣΤΙΚΟ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟ**

**THE EFFECT OF ENDOCRINE DISRUPTORS AND CADMIUM ON BONE
METABOLISM**



Κωνσταντίνος Φ. Μπάκας

Αρ. μητρώου: 2010681

Φυσικοθεραπευτής / Καθηγητής Φυσικής Αγωγής

Επιβλέπουσα ΜΔΕ: Πολυξένη Νικολοπούλου-Σταμάτη

Αν. Καθηγήτρια Ιατρικής Σχολής Ε.Κ.Π.Α

ΑΘΗΝΑ, 2014

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝ ΚΑΙ ΥΓΕΙΑ. ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΙΚΩΝ ΘΕΜΑΤΩΝ
ΜΕ ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ»**

MSc: “Environment and Health. Capacity building for decision making”

Επιστημονική Υπεύθυνη και Διευθύντρια ΠΜΣ

Αν. Καθ. Πολυξένη Νικολοπούλου-Σταμάτη

**Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΕΝΔΟΚΡΙΝΙΚΩΝ ΔΙΑΤΑΡΑΚΤΩΝ ΚΑΙ ΚΑΛΜΙΟΥ ΣΤΟΝ
ΟΣΤΙΚΟ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟ**

Κωνσταντίνος Φ. Μπάκας

Αρ. μητρώου: 2010681

Φυσικοθεραπευτής / Καθηγητής Φυσικής Αγωγής

Τριμελής επιτροπή ΜΔΕ

Υπογραφή

Επιβλέπουσα:

Πολυξένη Νικολοπούλου – Σταμάτη, Αν. Καθ. Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

.....

Πρόεδρος::

Εύη Πρωτόπαπα, Καθηγήτρια ΤΕΙ Αθήνας

.....

Μέλος:

Ρωξάνη Αγγελοπούλου, Αν. Καθ. Αν. Καθ. Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

.....

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Αισθάνομαι την ανάγκη να εκφράσω ένα μεγάλο ευχαριστώ στην Επιστημονικά Υπεύθυνη του προγράμματος και επιβλέπουσα της διπλωματικής μου, κα Πολυξένη Νικολοπούλου – Σταμάτη, Αν. Καθ. Παθολογικής Ανατομικής, για την ανεκτίμητη βοήθεια της, καθ' όλη την διάρκεια των μεταπτυχιακών μου σπουδών και την στήριξη της σε όλους τους τομείς. Πραγματικά της οφείλω την ολοκλήρωση των σπουδών μου.

Επιπλέον, θα ήθελα θερμά να ευχαριστήσω την κα Εύη Πρωτόπαπα, Καθηγήτρια ΤΕΙ Αθηνών, για την δυνατότητα που μου έδωσε να παρακολουθήσω το συγκεκριμένο Μ.Π.Σ. συμμετέχοντας στην αξιολόγηση του φακέλου υποψηφιότητάς μου, αλλά και για την ουσιαστική παρουσία της, στις πολύτιμες ώρες διδασκαλίας της.

Τέλος, ένα πολύ μεγάλο ευχαριστώ στην κα Ρωξάνη Αγγελοπούλου, Αν. Καθ. Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ, για τις γνώσεις που απλόχερα χαρίζει σε όλους τους φοιτητές.

Στη μικρή μου Ραφαέλα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΕΝΔΟΚΡΙΝΙΚΩΝ ΔΙΑΤΑΡΑΚΤΩΝ ΚΑΙ ΚΑΔΜΙΟΥ ΣΤΟΝ ΟΣΤΙΚΟ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟ

του Κωνσταντίνου Φ. Μπάκα

(Υπό την επίβλεψη της Καθηγήτριας κας Πολυξένης Νικολοπούλου – Σταμάτη)

Βρίσκονται σχεδόν παντού γύρω από τον σύγχρονο άνθρωπο, στο περιβάλλον, στα τρόφιμα, στο νερό, σε αντικείμενα καθημερινής χρήσης. Πρόκειται για τους ενδοκρινικούς διαταράκτες, ουσίες που προκαλούν το ενδιαφέρον τις παγκόσμιας επιστημονικής κοινότητας για την επίδρασή τους στην ανθρώπινη υγεία. Ουσίες φυσικές, χημικές, και συνθετικές οι οποίες με την παρέμβασή τους διαταράσσουν την ομαλή λειτουργία σχεδόν όλων των συστημάτων του ανθρώπινου οργανισμού, αφού έχει διαπιστωθεί ότι επιδρούν στην σύνθεση, την έκκριση, την μεταφορά, τον μεταβολισμό, την δράση και τον καταβολισμό των ορμονών, καθώς και την σύνθεσή τους στις δεσμευτικές πρωτεΐνες. Ταυτόχρονα στις βιομηχανικά ανεπτυγμένες χώρες αυξάνονται τα περιστατικά οστεοπορωτικών καταγμάτων. Στην παρούσα εργασία εξετάζεται ο ρόλος ουσιών, όπως: οι διοξίνες (PCDDs) και τα πολυχλωριωμένα διφαινύλια (PCDs), καθώς και ο ρόλος του καδμίου (Cd), όσον αφορά την ικανότητά τους να παρεμβαίνουν στον οστικό μεταβολισμό και στην λειτουργία της οστικής ανακατασκευής, με αποτέλεσμα την μειωμένη οστική πυκνότητα (οστεοπόρωση).

Λέξεις κλειδιά: ενδοκρινικοί διαταράκτες, οστική ανακατασκευή, οστεοβλάστες, οστεοκλάστες, κάδμιο

ABSTRACT

THE EFFECT OF ENDOCRINE DISRUPTORS AND CADMIUM ON BONE METABOLISM

By Konstantinos P. Bakas

(Under the supervision of Prof. Mrs. Polyxeni-Nikolopoulou - Stamati)

They are found almost everywhere around the modern human; in the environment in the food in the water in everyday life items. Endocrine disruptors are substances that arouse the interest of the global scientific community concerning their effect in human health.

Natural, chemical or synthetic substances disrupt the normal function of almost all systems of human organism with their interference since it has been proved that they affect in the composure, the secretion, the transportation, the metabolism the action and the catabolism of the hormones as well as their coupling in binding protein. Simultaneously in industrialized developed countries the incidents of osteoporotic fractures have increased.

In this project we examine the role of substances such as dioxins (PCDDs), polychlorinated biphenyls (PCBs) as well as cadmium (Cd) concerning their ability to interfere in bone metabolism and the function of bone rebuilding having as a result the reduced bone density.

Keywords: *endocrine disruptors, skeletal formation, bone remodeling, osteoblasts, osteoclasts, cadmium*

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ	i
ABSTRACT	ii
ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ	iii
ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΠΙΝΑΚΩΝ	ix
ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΕΙΚΟΝΩΝ	x
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	ix
1. ΔΟΜΗ ΚΑΙ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΟΣΤΟΥ	1
1.1. Δομή του οστού	1
1.2. Σύνθεση Οστίτη Ιστού – Μη Κυτταρικά Συστατικά	2
1.3. Σύνθεση Οστίτη Ιστού – Κυτταρικά Συστατικά	3
1.4. Οστική ανακατασκευή (bone remodeling)	10
1.5. Ορμονικές αλληλεπιδράσεις στον οστικό μεταβολισμό	12
1.5.1. Παραθυρεοειδής Ορμόνη ή Παραθορμόνη (PTH)	12
1.5.2. Καλσιτονίνη (CT)	13
1.5.3. Οιστρογόνα	13
1.5.4. Ανδρογόνα	14

1.5.5. Γλυκοκορτικοειδή	14
1.5.6. Βιταμίνη D	14
1.5.7. Θυρεοειδείς Ορμόνες	15
1.5.8. Αυξητική Ορμόνη (GH)	15
1.5.9. Ινσουλίνη	15
1.5.10. Λεπτίνη	16
1.5.11. Μοριακή προσέγγιση: λειτουργία του άξονα OPG/RANKL/RANK στα οστά	16
2. ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗ	17
2.1. Εισαγωγή	17
2.2. Παράγοντες κινδύνου οστεοπόρωσης	19
2.3. Αντοχή των οστών	20
3. ΕΝΔΟΚΡΙΝΙΚΟΙ ΔΙΑΤΑΡΑΚΤΕΣ	21
3.1. Ενδοκρινικό σύστημα	21
3.2. Εισαγωγή στους ενδοκρινικούς διαταράκτες	26
3.3. Κατηγορίες ενδοκρινικών διαταρακτών	28
3.4. Πηγές έκθεσης στους ενδοκρινικούς διαταράκτες	30

3.5. Μηχανισμοί δράσης των ενδοκρινικών διαταρακτών	31
3.5.1. Μηχανισμοί με τη μεσολάβηση υποδοχέων	31
3.5.2. Μηχανισμοί με τη μη μεσολάβηση υποδοχέων	32
-Παρεμβολή με στερεοειδογενετικά ένζυμα και μεταφορά ορμονών	32
-Διαγενεαλογικές συνέπειες της έκθεσης σε ενδοκρινικούς διαταράκτες	34
3.6. Επίδραση των ενδοκρινικών διαταρακτών στην ανθρώπινη υγεία	35
4. ΕΝΔΟΚΡΙΝΙΚΟΙ ΔΙΑΤΑΡΑΚΤΕΣ ΚΑΙ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ	37
4.1. Εισαγωγή	37
4.2. Πολυχλωριωμένα διφαινύλια (PCBs)	38
4.3. Διοξίνες (PCDDs)	43
4.4. Εξαχλωροβενζόλιο (HCB)	47
4.5. Δισφαινόλη Α (BPA)	48
4.6. DDT (p,p'-Διχλωροδιφαινυλοτριχλωροαιθάνιο)	51
4.7. Φθαλικοί εστέρες	55
4.8. Οργανοκασσιτερικές ενώσεις (OT)	59
5. ΚΑΔΜΙΟ ΚΑΙ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ	63

6. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	71
------------------------	-----------

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	74
---------------------	-----------

ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίνακας 1.1. Ενδοκρινικοί, παρακρινικοί και αυτοκρινικοί παράγοντες που επηρεάζουν την οστεοβλαστική λειτουργία	7
Πίνακας 3.1. Πίνακας ενδοκρινών αδένων	22
Πίνακας 3.2. Κατάλογος των ύποπτων / γνωστών EDCs	29
Πίνακας 3.3. Εικαζόμενες επιπτώσεις των EDCs στους ανθρώπους	35
Πίνακας 4.1. Οι κυριότεροι φθαλικοί εστέρες	55
Πίνακας 5.1. Επιλεγμένες μελέτες στην οστική πυκνότητα (BMD) και στην οστεοπόρωση σε συνδυασμό με την έκθεση στο κάδμιο (Cd)	66

ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΕΙΚΟΝΩΝ

Εικόνα 1.1. Είδη οστίτη ιστού	1
Εικόνα 1.2. Διαφορική δομή των οστών ανάλογα με την περιοχή που βρίσκονται στο σώμα	2

Εικόνα 1.3. Οστεοκύτταρα	4
Εικόνα 1.4. Οστεοβλάστες	4
Εικόνα 1.5. Ο κύκλος ζωής του οστεοβλάστη	5
Εικόνα 1.6. Διαδραστική σχέση οστεοβλαστών – οστεοκλαστών. Κύκλος ζωής οστεοκλαστών	
Εικόνα 1.7. Ηλεκτρονική φωτογραφία και σχηματική αναπαράσταση οστεοκλάστη	8
Εικόνα 1.8. Ο κύκλος της οστικής αναδιαμόρφωσης κι οι διακριτές φάσεις του	11
Εικόνα 2.1. Φυσιολογικός και οστεοπορωτικός σπόνδυλος	18
Εικόνα 3.1. Σχηματική αναπαράσταση της θέσης των σημαντικότερων ενδοκρινών αδένων του σώματος	21
Εικόνα 3.2. Τρόποι δράσεων των ορμονών. α. πεπτιδικές β. στεροειδείς	25
Εικόνα 3.3. Οδοί έκθεσης στους ενδοκρινικούς διαταράκτες	30
Εικόνα 3.4. Το μονοπάτι της σύνθεσης των στεροειδών ορμονών.	33
Εικόνα 4.1. Χημική δομή των πολυχλωριωμένων διφαινυλίων	39
Εικόνα 4.2. Κρανίο 14χρονης αρσενικής γκρίζας φώκιας της Βαλτικής, με εξαιρετικά διαβρωμένο οστικό ιστό, που δείχνει την απώλεια των οστών και αρκετών δοντιών αλλά και εξωστώσεις (απόφυση, προς τα δεξιά στην εικόνα) στην άνω γνάθο, που βρέθηκε το 1990 στην ακτή της Βαλτικής	43
Εικόνα 4.3. Χημική δομή των πολυχλωριωμένων διβενζο-p-διοξινών	44
Εικόνα 4.4. Φωτογραφίες από την καταστροφή στο Seveso	45
Εικόνα 4.5. Χημική δομή του εξαχλωροβενζολίου	47

Εικόνα 4.6. Χημική δομή της δισφαινόλης Α	49
Εικόνα 4.7. Χημική δομή του DDT	52
Εικόνα 4.8. Το περίφημο βιβλίο της Rachel Carson «Silent Spring» (Σιωπηλή Άνοιξη)	53
Εικόνα 4.9. Θηλυκό (αριστερά) και αρσενικό (δεξιά) οστρακόδερμο Thais Orbita (χωρίς κέλυφος)	59
Εικόνα 4.10. Πηγές έκθεσης του ανθρώπου στις οργανοκασσιτερικές ενώσεις (ΟΤ)	60
Εικόνα 5. 1. Το κάδμιο στην ανθρώπινη τροφική αλυσίδα	65

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

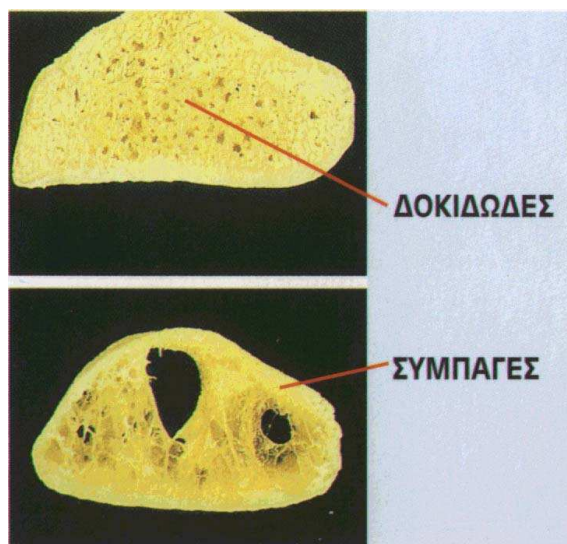
Η βιομηχανοποιημένη κοινωνία παράγει και διαχειρίζεται πολλές βιομηχανικές χημικές ουσίες, οι οποίες απελευθερώνονται στο φυσικό περιβάλλον. Πολλές από αυτές τις χημικές ουσίες είναι οι λεγόμενοι ενδοκρινικοί διαταράκτες, ενώσεις που μπορεί να προκαλέσουν ένα ευρύ φάσμα παθολογικών αλλαγών, που επηρεάζουν τα διάφορα όργανα και ιστούς. Αρχικά οι ενδοκρινικοί διαταράκτες διαπιστώθηκε ότι προκαλούν κυρίως επιπτώσεις στην αναπαραγωγή. Ωστόσο, η ομάδα των ενώσεων που χαρακτηρίζονται ως ενδοκρινικοί διαταράκτες έχει βρεθεί να είναι ετερογενείς και να αλληλεπιδρούν με διάφορα ρυθμιστικά συστήματα, επηρεάζοντας πολλές οδούς σηματοδότησης, και νέα καταληκτικά σημεία έχουν αποκαλυφθεί ως στόχοι των ενδοκρινικών διαταρακτών. Η διαδικασία του μεταβολισμού και της ομοιόστασης των οστών εξαρτάται από πολύπλοκες αλληλεπιδράσεις διαφόρων τύπων κυττάρων, καθώς και από τοπικούς και συστηματικούς παράγοντες όπως οι ορμόνες, οι αυξητικοί παράγοντες και οι κυτοκίνες,. Γιαυτό το λόγο τα οστά αποτελούν ένα πιθανό στόχο για την προσβολή από χημικά προϊόντα με ενδοκρινικής διατάραξης ιδιότητες. Από τα μέσα του εικοστού αιώνα υπάρχει μια δραματική αύξηση στον αριθμό των καταγμάτων που σχετίζονται με την οστεοπόρωση στο βιομηχανοποιημένο κόσμο. Ο λόγος για αυτό είναι άγνωστος, αλλά θα μπορούσε να υπάρχει μια σύνδεση μεταξύ της αυξημένης χρήσης και της παραγωγής χημικών ουσιών και τις επιπτώσεις στα οστά. Η οστεοπόρωση σήμερα αποτελεί ένα σοβαρό δημόσιο πρόβλημα υγείας και αναμένεται να γίνει σοβαρότερο, με την περαιτέρω αύξηση του μέσου όρου ζωής, δημιουργώντας μεγάλα κοινωνικά και οικονομικά προβλήματα. Έτσι ενώ σε όλο τον κόσμο το 1990 συνέβησαν 1,7 εκατομμύρια κατάγματα ισχίου παγκοσμίως, εκτιμάται ότι το 2050 θα συμβούν 6,3 εκατομμύρια σαν αποτέλεσμα μόνο της αύξησης του μέσου όρου ζωής. Αναδυόμενα στοιχεία έχουν δείξει ότι κυρίως το κάδμιο αλλά και ορισμένοι ενδοκρινικοί διαταράκτες μπορεί να παρεμβαίνουν στον οστικό ιστό. Στην παρούσα εργασία, εξετάστηκαν οι επιπτώσεις των ενδοκρινικών διαταρακτών και του καδμίου στο μεταβολισμό των οστών. Η μεγαλύτερη κατανόηση των μοριακών και βιοχημικών μηχανισμών του καδμίου και των ενδοκρινικών διαταρακτών θα μπορούσε να παρέχει μια χρήσιμη βάση για την πρόληψη των διαταραχών και των παθήσεων των οστών.

1. ΔΟΜΗ ΚΑΙ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΟΣΤΟΥ

1.1. Δομή του οστού

Το οστό αποτελεί ζωτικής σημασίας συνδετικό ιστό (οστέινος ή οστίτης ιστός). Πρόκειται για ένα υλικό αρκετά άκαμπτο, με εξαιρετικές μηχανικές και βιολογικές ιδιότητες. Η σκληρότητά του και η αντοχή του σε μηχανικές καταπονήσεις, λειτουργεί προστατευτικά για τα όργανα του ανθρώπινου σώματος. Επιπλέον, ο μυελός που φιλοξενείται στα διάκενα κυρίως των μακρών οστών, συμβάλει στην αιμοποιητική λειτουργία. Τέλος, ο οστέινος ιστός, αποτελεί μία δεξαμενή στοιχείων και ιόντων, τα οποία «προσφέρει» σε διάφορα άλλα όργανα του οργανισμού, που τα έχουν ανάγκη, επιτελώντας σημαντική ομοιοστατική λειτουργία.

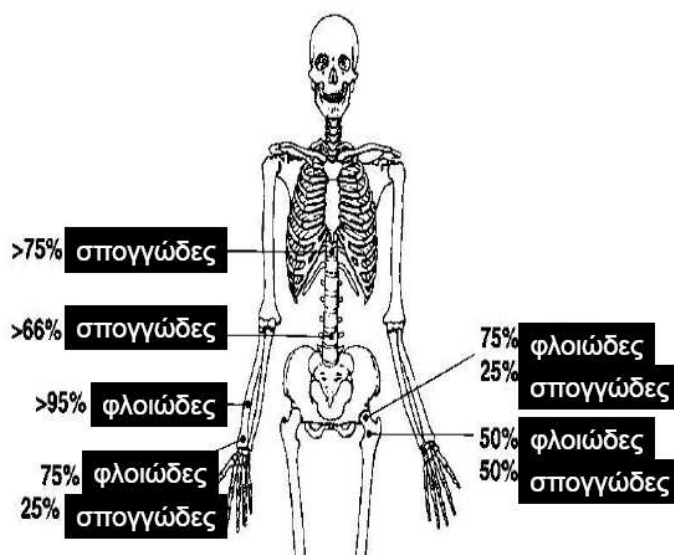
Τα οστά αποτελούνται από δύο είδη οστίτη ιστού, τον συμπαγή ή φλοιώδη, και τον σπογγώδη ή δοκιδωτό οστίτη ιστό. (Εικόνα 1.1.)



Εικόνα 1.1. Είδη οστίτη ιστού

Ο συμπαγής οστίτης ιστός συναντάται στην περιφέρεια του σώματος των μακρών οστών, και στο επιφανειακό στρώμα των βραχέων και πλατιών οστών. Ο σπογγώδης οστίτης ιστός καταλαμβάνει τα άκρα των μακρών οστών, ενώ στα πλατιά οστά

βρίσκεται μεταξύ της έξω, και της έσω επιφάνειας τους. (Εικόνα 1.2.) [1]



Εικόνα 1.2. Διαφορική δομή των οστών ανάλογα με την περιοχή που βρίσκονται στο σώμα

Και οι δύο μορφές του οστίτη ιστού έχουν την ίδια σύσταση, αλλά η πυκνότητα του φλοιώδους οστού, (το 80% των οστών αποτελείται από φλοιώδες οστό) είναι πολύ μεγαλύτερη από αυτήν του σπογγώδους. Πέραν του οστίτη ιστού, τα οστά αποτελούνται και από χόνδρινο ιστό, νευρικό ιστό, επιθηλιακό ιστό, και από τον μυελό, από τον οποίο παράγονται πλήθος κυττάρων (οστεοβλάστες, οστεοκύτταρα, οστεοκλάστες) καθώς επίσης και η πλειοψηφία των κυτταρικών στοιχείων του αίματος και της λέμφου. [1]

1.2. Σύνθεση Οστίτη Ιστού – Μη Κυτταρικά Συστατικά

Το οστό αποτελείται από κυτταρικά και μη κυτταρικά συστατικά. Οι μηχανικές του ιδιότητες, οφείλονται κυρίως στα μη κυτταρικά στοιχεία. Το οστό αποτελείται από ένα σκληρό οργανικό υπόστρωμα, που ισχυροποιείται πολύ με την εναπόθεση αλάτων ασβεστίου. Το μέσο συμπαγές οστό, περιέχει 30% υπόστρωμα, και 70% άλατα ασβεστίου. Στην περίπτωση του νεοσχηματισμένου οστού, μπορεί να υπάρχει μεγαλύτερη αναλογία οργανικού υποστρώματος. Το οργανικό υπόστρωμα, αποτελείται κατά 95% περίπου από ίνες κολλαγόνου Τύπου I, και το υπόλοιπο 5% από την θεμέλια ουσία. Η θεμέλια ουσία αποτελείται από εξωκυττάριο υγρό, και από

πρωτεογλυκάνες (Guyton AC 1990), οστεοκαλσίνη, οστεοπονίνη, σιαλοπρωτεΐνες, θρομβοσπονίνη και άλλα λιγότερο καλά χαρακτηρισμένα μόρια. [2]

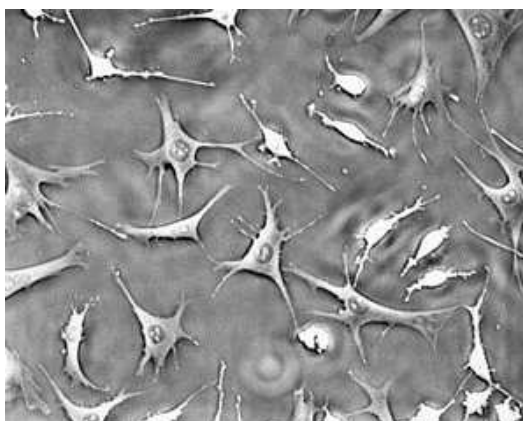
Τα κρυσταλικά άλατα που καθιζάνουν στο οργανικό υπόστρωμα αποτελούνται κυρίως, από ασβέστιο και φώσφορο. Το κυριότερο κρυσταλικό άλας είναι γνωστό με το όνομα υδροξυαπατίτης, ένα άλας με τύπο $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$ του οποίου οι κρύσταλλοι εναποτίθενται στα ινίδια του κολλαγόνου, και στις γλυκοπρωτεΐνες και πρωτεογλυκάνες που βρίσκονται μεταξύ των ινιδίων. Στην ανόργανη φάση του οστίτη ιστού περιλαμβάνονται επίσης άλατα μαγνησίου, νατρίου, καλίου και πολλά ιχνοστοιχεία, τα οποία είναι δυνατόν να απελευθερωθούν κατά την επαναρρόφηση του οστού, από τους οστεοκλάστες. [3]

1.3. Σύνθεση Οστίτη Ιστού – Κυτταρικά Συστατικά

Εκτός από την ασβεστοποιημένη μεσοκυττάρια ουσία, την οστική μητρική, η θεμέλια ουσία, ο οστίτης ιστός αποτελείται από πέντε διαφορετικά είδη κυττάρων, τα οστεοπρογονικά, τους οστεοβλάστες, τους οστεοκλάστες και τα επενδυτικά οστικά κύτταρα, (lying cells) ή οστεοβλάστες εν ηρεμία, ή οστεοβλάστες επιφανείας.

α) Τα οστεοπρογονικά κύτταρα. αποτελούν την πρώιμη μορφή των οστεοκυττάρων, από τα οποία ύστερα από κατάλληλο ερέθισμα προκύπτουν οι οστεοβλάστες (stem cells).

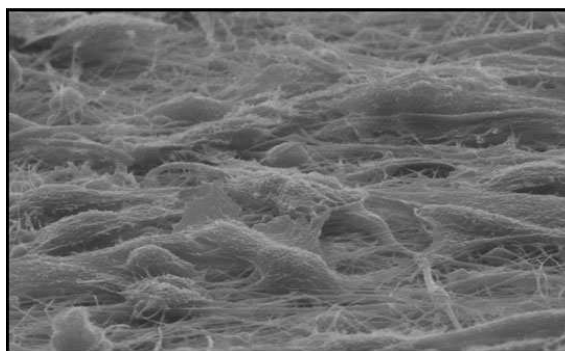
β) Τα οστεοκύτταρα. (Εικόνα 1.3.) Ο ώριμος σκελετός αποτελείται 90% από αυτήν την κυτταρική μορφή. Τα πιο πολυάριθμα κύτταρα του οστίτη ιστού (700 – 900 /mm³) βρίσκονται μέσα στην ασβεστοποιημένη μητρική ουσία. Χαρακτηρίζονται από ελλειψοειδές σχήμα και παρουσιάζουν μεγάλο αριθμό κυτταροπλασματικών προσεκβολών. Επικοινωνούν με τα υπόλοιπα οστεοκύτταρα και τους οστεοβλάστες διατηρώντας την ομοιοστασία του ασβεστίου στον οργανισμό, την διακίνηση και ροή των υγρών μέσα στον οστίτη ιστό, μέσω των οστικών σωληναρίων, χασματοσυνδέσμων, καθώς και με τις αποφυάδες που διαθέτουν. [4]



Εικόνα 1.3. Οστεοκύτταρα

Πιστεύεται, πως τα οστεοκύτταρα επικοινωνούν μεταξύ τους μεταφέροντας μηνύματα, που σχετίζονται με τις μηχανικές καταπονήσεις που δέχονται τα οστά από το περιβάλλον.

γ) Οστεοβλάστες. (Εικόνα 1.4.) Οι οστεοβλάστες αποτελούν μαζί με τους οστεοκλάστες τα πιο ενεργά κύτταρα του οστίτη ιστού. Προέρχονται από τα αρχέγονα μεσεγχυματικά κύτταρα (stem cell), τα οποία μπορούν να διαφοροποιηθούν προς την κατεύθυνση άλλων κυτταρικών σειρών, προκύπτοντας μυικά, λιπώδη, χονδροκύτταρα ή κύτταρα ινώδη συνδετικού ιστού. [5]

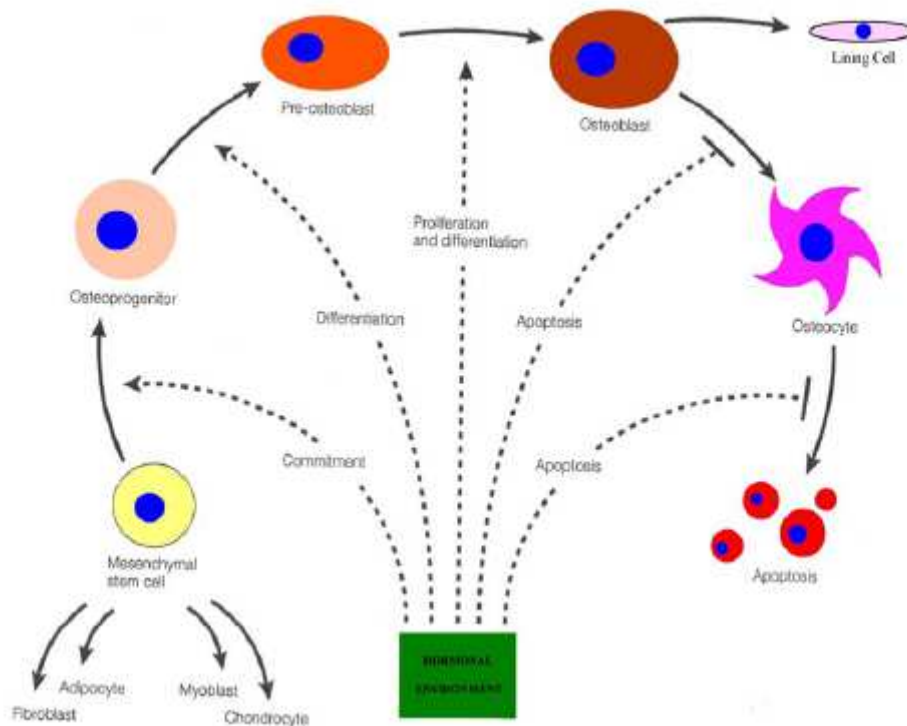


Εικόνα 1.4. Οστεοβλάστες

Το πρώτο στάδιο στην διαφοροποίηση του stem cell, είναι το οστεοπρογονικό κύτταρο (osteoprogenitor), ένα κύτταρο όπου δεν έχει τελικά καθοριστεί ότι θα γίνει οστεοβλάστης, αλλά που σε κατάλληλο περιβάλλον, όπως επαφή με μη τιτανωμένο οστό, ακολουθεί αυτήν την κατεύθυνση διαφοροποίησης. [6]

Το επόμενο στάδιο διαφοροποίησης, είναι ο προ-οστεβλάστης. Κύτταρο που θα εξελιχθεί σε οστεοβλάστη. Ένα μικρότερο ποσοστό οστεοβλαστών, εγκλωβίζεται

σε τιτανωμένη μητρική ουσία και μετατρέπεται σε οστεοκύτταρο. Πολλοί οστεοβλάστες παραμένουν ανενεργοί στις οστικές επιφάνειες ως επενδυτικά κύτταρα. Στην εικόνα 1.5. που ακολουθεί συνοψίζεται ο κύκλος ζωής των οστεοβλαστών.



Εικόνα 1.5. Ο κύκλος ζωής του οστεοβλάστη

Οι οστεοβλάστες επιτελούν δύο βασικές κατηγορίες λειτουργιών :

- α) την παραγωγή δομικών συστατικών του οστίτη ιστού,
- β) παράγουν ρυθμιστικούς παράγοντες και ένζυμα.

Οι ώριμοι οστεοβλάστες που δεν εμφανίζονται ή λειτουργούν μεμονωμένοι, αλλά πάντοτε σε συναθροίσεις, παράγουν δομικές πρωτεΐνες της εξωκυττάριας ουσίας, με κυριότερη το κολλαγόνο τύπου I, τύπος που αποτελεί κύριο συστατικό του οστεοειδούς. Οι οστεοβλάστες συμμετέχουν ακόμα στην ασβεστοποίηση της εξωκυττάριας ουσίας μέσω της παραγωγής και δράσης της αλκαλικής φωσφατάσης. Αυτό το ένζυμο εντοπίζεται στην κυτταροπλασματική μεμβράνη των οστεοβλαστών, και είναι υπεύθυνο για τον σχηματισμό νέου οστίτη ιστού, αν και ο ακριβής μηχανισμός δράσης, δεν έχει αποσαφηνισθεί πλήρως.

Οι οστεοβλάστες παράγουν ακόμα την οστεοκαλσίνη κατά την φάση ασβεστοποίησης του οστού. Οι οστεοβλάστες παράγουν αυξητικούς παράγοντες, οι

οποίοι παραμένουν δεσμευμένοι στην θεμέλια ουσία του οστίτη ιστού. Κατά την φάση της απορρόφησης του οστού από τους οστεοκλάστες, οι δεσμευμένοι αυξητικοί παράγοντες ενεργοποιούνται προάγοντας τον πολλαπλασιασμό οστεοπρογονικών κυττάρων, που στην συνέχεια θα μετατραπούν σε νέους οστεοβλάστες.

Αναφέρουμε τους εξής αυξητικούς παράγοντες :

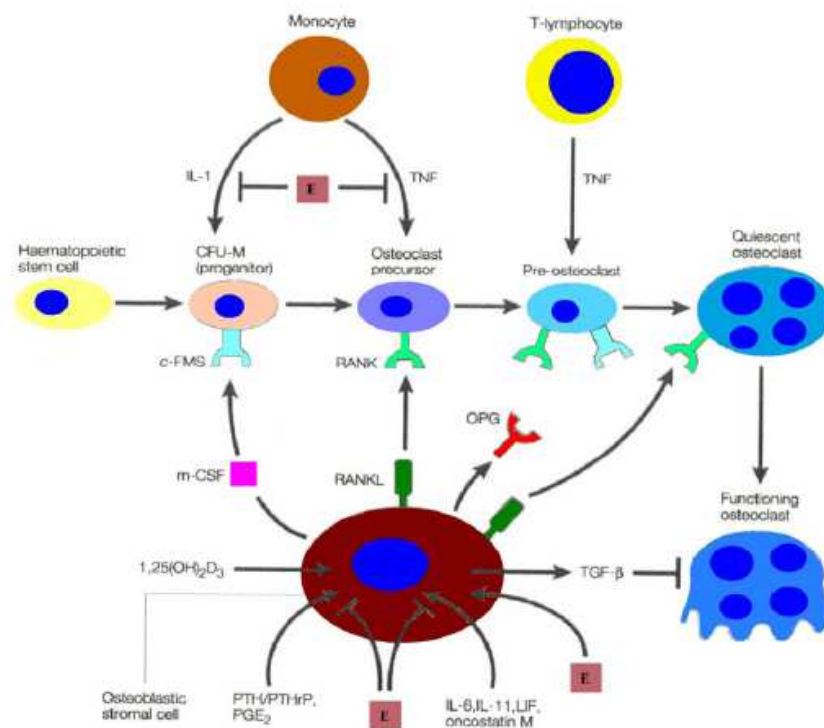
Insulin – like Growth Factor (IGF)

Transforming Growth Factor (TGF)

Fibroblast - Growth Factor (FGF) και

Platelet- Derived Growth Factor (PDGF) [7]

Τέλος οι οστεοβλάστες παράγοντας κυττοκίνες που επενεργούν πάνω στους οστεοκλάστες προκαλώντας την ενεργοποίησή τους, με έμμεσο τρόπο, συμμετέχουν στην απορρόφηση του οστού. (Εικόνα 1.6.)



Εικόνα 1.6. Διαδραστική σχέση οστεοβλαστών – οστεοκλαστών. Κύκλος ζωής οστεοκλαστών

Οι ώριμοι οστεοβλάστες, προσανατολίζονται κατά τέτοιο τρόπο ώστε οι κολλαγονούχες και μη πρωτεΐνες να εναποτίθενται στην οστική επιφάνεια, σε μορφές

κατάλληλες για επιμετάλλωση. Η επιμετάλλωση διαρκεί αρκετές ημέρες επιτρέποντας την δημιουργία δεσμών μεταξύ των ινών κολλαγόνου, και την ενίσχυσή τους. Οι οστεοβλάστες και τα οστεοκύτταρα αλληλεπιδρούν μεταξύ τους, μηχανισμός σημαντικός, για την αντίληψη των μηχανικών φορτίσεων που δέχεται το οστό, και την μετάδοση του σήματος για την έναρξη της οστικής αναδιαμόρφωσης.[8]

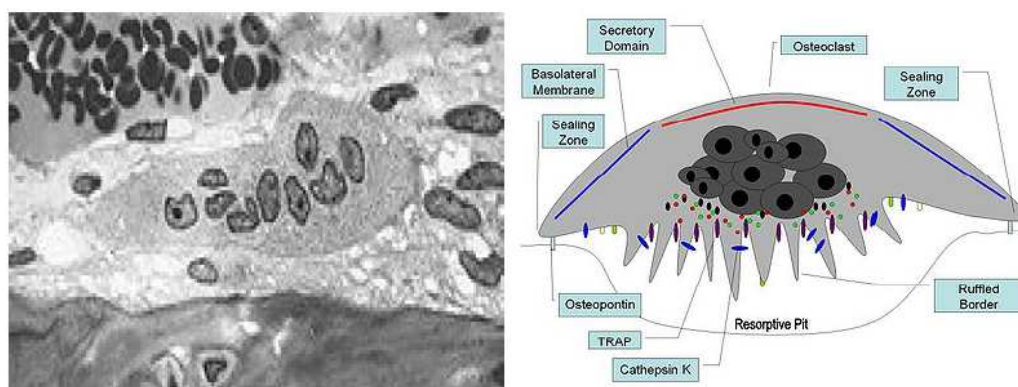
Οι οστεοβλάστες κατά την φάση του οστικού σχηματισμού μπορεί να είναι κυλινδρικοί σε σχήμα, και να συνθέτουν ταχύτατα κολλαγόνο. Όταν ο οστικός σχηματισμός είναι βραδύτερος, γίνονται επίπεδοι και λιγότερο ενεργοί μεταβολικά. Ο έλεγχος της οστεοβλαστικής λειτουργίας γίνεται σε τρία επίπεδα: ενδοκρινικά, παρακρινικά και αυτοκρινικά. (Πίνακας 1.1.)

Πίνακας 1.1. Ενδοκρινικοί, παρακρινικοί και αυτοκρινικοί παράγοντες που επηρεάζουν την οστεοβλαστική λειτουργία

Ενδοκρινείς Παράγοντες	Παρακρινικοί Παράγοντες	Αυτοκρινικοί Παράγοντες
Παραθορμόνη (PTH)	Πρωτεΐνες σχετιζόμενες με την (PTH)	
Βιταμίνη D	Τροποποιητικοί αυξητικοί παράγοντες (TGF-B1,B2, B3)	TGF-β1,β2,β3
Γλυκοκορτικοειδή	Αυξητικοί παράγοντες των ινοβλαστών (FGF-1,2)	FGF-1,2
Καλσιτονίνη	Αυξητικοί παράγοντες ομοιάζοντες στην Ινσουλίνη (IGFs)	IGFs
Στεροειδή των γονάδων	Αυξητικοί παράγοντες παραγόμενοι από τα αιμοπετάλια PGFs	PGFs
Ινσουλίνη	Οστικές Μορφογενετικές πρωτεΐνες (BMPs 2-7) Ιντερλευκίνη	BMPs 2-7

Ενας χαμηλός αριθμός οστεοβλαστών, θεωρείται ότι υπάρχει στο αίμα. Τα επίπεδα ανίχνευσης είναι πολλαπλάσια στους έφηβους σε σχέση με τους ενήλικες. Κατά συνέπεια ενδεχομένως, να υπάρχει στην κυκλοφορία μία σημαντική συνιστώσα της διαδικασίας του οστικού σχηματισμού. Δεν έχει αποδειχθεί ωστόσο ότι αυτά τα κύτταρα είναι ικανά να επαναποικίσουν ο οστών ξεκινώντας οστεογενετική διαδικασία. [9]

δ) Οστεοκλάστες. (Εικόνα 1.7.) Τα κύτταρα προέλευσης των οστεοκλαστών είναι τα αρχέγονα πολυδύναμα κύτταρα του μυελού των οστών (stem cells). [10] Αυτά τα κύτταρα, υπό την επίδραση κυττοκινών και άλλων μοριακών παραγόντων, πολλαπλασιάζονται, διαφοροποιούνται, και συγχωνεύονται, σχηματίζοντας πολυπύρηννα κύτταρα, που προσφύονται στην επιφάνεια του οστού, απορροφώντας οστέινη ουσία, και τελικά αποπίπτουν. (Εικόνα 1.7.)



Εικόνα 1.7. Ηλεκτρονική φωτογραφία και σχηματική αναπαράσταση οστεοκλάστη

Τα αρχέγονα κύτταρα (stem cells) υπό την επίδραση του Osteoclast Differentiation Factor (OGF) και του Monocyte Colony Stimulating Factor (MCSF) πολλαπλασιάζονται και δεσμεύονται (committed cells) στην κατεύθυνση διαφοροποίησης προς οστεοκλάστες, παράγοντας μονοπύρηννα κύτταρα, προγονικά οστεοκλαστών. Τα προγονικά κύτταρα υπό την επίδραση της παραθορμόνης (PTH) της Βιταμίνης D (1, 25D3) και της επίδρασης κυττοκινών, όπως η ιντερλευκίνη 1 (IL-1) μετατρέπονται σε ανώριμους οστεοκλάστες. [11] Κατόπιν, οι ανώριμοι οστεοβλάστες διαφοροποιούνται περαιτέρω, προσφύονται στο οστό με τη πτυχωτή τους παρυφή σε σημεία της οστικής επιφάνειας που είναι ελεύθερη από επενδυτικά κύτταρα, (lining cells) και απορροφούν το οστό.

Όπως σημειώσαμε κατά την περιγραφή της λειτουργίας των οστεοβλαστών, οι οστεοκλάστες δέχονται χημικά ερεθίσματα και ενεργοποιούνται και από τους οστεοβλάστες μέσω της οδού του OPG/RANKL. [12] Οι ώριμοι οστεοκλάστες που προκύπτουν, είναι μεγάλα πολυπύρηννα κύτταρα τα οποία διαθέτουν συνήθως 4-10 πυρήνες. Έχουν άφθονο κυτταρόπλασμα, πολλαπλά συστήματα Golgi, και πολλά

μιτοχόνδρια. Ανευρίσκονται σε ομάδες, στην οστική επιφάνεια, όπου δημιουργούν τα βοθρία του Howship, είτε βαθύτερα στις οστικές δοκίδες του φλοιού, δημιουργώντας τα κανάλια του Havers. Ο χρόνος ζωής ενός οστεοκλάστη, διαρκεί 3-4 εβδομάδες. Στην συνέχεια χάνουν τους πυρήνες τους και καθίστανται ανενεργοί. [13]

Το κυριότερο μορφολογικό χαρακτηριστικό των οστεοκλαστών είναι οι πολλαπλές πτυχώσεις της κυτταρικής μεμβράνης προς την πλευρά της οστικής μάζας, η οποία περιβάλλεται από ένα δακτύλιο συσταλών πρωτεϊνών, που χρησιμεύουν κατά την προσκόλληση του οστεοκλάστη στην επιφάνεια του οστού, σφραγίζοντας έτσι το τμήμα του οστού που απορροφάται. Βασική και απαραίτητη προϋπόθεση για την δράση του οστεοκλάστη, είναι η πλήρης επαφή της πτυχωτής (κροσσωτής) του μεμβράνης, με την θεμέλιο ουσία και τη δημιουργία σφραγισμένης ζώνης (sealing zone). Για να επιτευχθεί αυτό χρησιμοποιεί ειδικές προσκολλητικές πρωτεΐνες, τις ιντεγκρίνες (ανβ3), οι οποίες δεσμεύονται με αντίστοιχες πρωτεΐνες της θεμέλιας ουσίας, όπως είναι η οστεοποντίνη, σε μία περιοχή του μορίου τους με καθορισμένη αλληλουχία αμινοξέων (Αργινίνη – Γλυκίνη – Ασπαρτάμη). Οι σχηματισμοί αυτοί καλούνται ποδοσωμάτια (podosomes).

Αφού προσκολληθεί ο οστεοκλάστης έχει να αντιμετωπίσει δύο προβλήματα: α) να διαλύσει τους κρυστάλλους του υδροξυαπατίτη και β) να λύσει το οργανικό κολλαγονικό υπόστρωμα. Το επόμενο στάδιο είναι η παραγωγή κι έκπτωση υδρογονοκατιόντων H^+ και ζυσοσωμιακών ενζύμων μέσα στο βοθρίο, που σχηματίζεται ανάμεσα στον οστεοκλάστη και την οστική επιφάνεια (βοθρίο οστικής απορρόφησης ή βοθρίο του Howship), πλημμυρίζοντας με ιόντα H^+ + υδρογόνου την μικροκοιλότητα, κατεβάζει έντονα το Ph του περιβάλλοντος.

Στο όξινο περιβάλλον οι κρύσταλλοι του υδροξυαπατίτη δεν αντέχουν και διαλύονται. Αφού απογυμνωθεί από τα άλατα, το οργανικό κολλαγονικό δίκτυο και μαλακώσει, ο οστεοκλάστης χρησιμοποιεί διάφορα ζυσοσωμικά πρωτεολυτικά ένζυμα για να το διαλύσει.

Τα κυριότερα ένζυμα, είναι η καθαψίνη K και οι μεταλλοπρωτεϊνάσες, κολλαγονάσες (MMP-α) και (MMP) – 13. Το τελικό αποτέλεσμα, είναι η διάσπαση του κολλαγονίου από τις κολλαγονάσες, και η αποικοδόμηση του Οστού. [14]

1.4. Οστική ανακατασκευή (bone remodeling)

Χαρακτηριστικό του οστίτη ιστού, είναι ότι η αύξηση του γίνεται μόνο με απόθεση καινούργιου υλικού ενώ δεν παρατηρείται ενδιάμεση ανάπτυξη. Αυτό οφείλεται, στο ότι τα οστεοκύτταρα, δεν πολλαπλασιάζονται, καθώς και στο γεγονός ότι η ενασβεστωμένη μεσοκυττάρια ουσία, δεν μπορεί να επεκταθεί προς το εσωτερικό της. Έτσι η οστική ανάπτυξη οφείλεται μόνο σε τοποθέτηση νέου υλικού επάνω σε προυπάρχον οστό. Ο οστίτης ιστός, έχει σημαντική ικανότητα προσαρμογής στις βιολογικές, και μηχανικές μεταβολές που υφίσταται.

Καθ' όλη την διάρκεια της ζωής, του ο οστίτης ιστός ανανεώνεται αντικαθιστώντας τον παλιό ιστό που έχει υποστεί μικροφθορές από την μηχανική καταπόνηση, με νέο υγιή ιστό. Η δοκιμασία αυτή, ονομάζεται ανακατασκευή των οστών (bone remodeling). Σε σημεία της οστικής επιφάνειας απορροφάται μία ορισμένη ποσότητα οστού, και η κοιλότητα που δημιουργείται γεμίζει με νέο οστίτη ιστό. Με την συνεχή ανακατασκευή υπάρχει πλήρης αντικατάσταση του οστίτη ιστού και αρά του σκελετού κάθε 10 έτη. [15]

Η λειτουργία της οστικής εναπόθεσης, πραγματοποιείται από τους οστεοβλάστες, και η φάση της απορρόφησης από τους οστεοκλάστες. Η Μονάδα των κυττάρων που εκτελεί την λειτουργία της ανακατασκευής λέγεται Μονάδα Ανακατασκευής Οστού, (Bone Remodeling Unit) και αντιστοιχεί στην Βασική Μεταβολική ή πολυκυτταρική Μονάδα του οστού (Bone Metabolic ή Multicellular Unit – BMU). Κάθε κύκλος ανακατασκευής διαιρείται σε πέντε φάσεις, (εικόνα 1.8.) οι οποίες συνυπάρχουν την ίδια χρονική στιγμή:

1) Φάση ηρεμίας (quiescent phase)

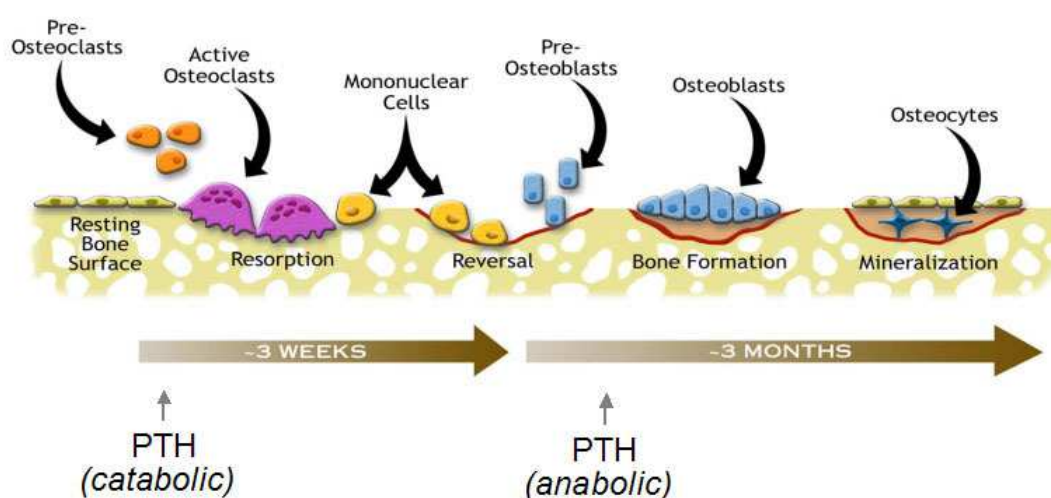
Στην φάση αυτή η μεταβολική μονάδα του οστού (BMU) ταυτίζεται με την μικροκατασκευαστική του μονάδα (BSM). Η επιφάνεια της μονάδας, επιστρώνεται με επενδυτικά κύτταρα (lining cells) δηλαδή με οστεοβλάστες μεταβολικά ανενεργούς. Η φάση ηρεμίας μπορεί να διαρκεί πολλούς μήνες.

2) Φάση ενεργοποίησης

Οι οστεοβλάστες εκκρίνουν κυτοκίνες κυρίως την ιντερλευκίνη IL -6, διεγείρουν και κινητοποιούν τους προτεοκλάστες, που ενώνονται σε πολυπύρηννα

γιγοντοκύτταρα σχηματίζοντας τους οστεοκλάστες. Η έκφραση του RANKL (Receptor Activator of NF- Kappa B Ligand) στην επιφάνεια των οστεοβλαστών, και η σύνδεσή του με τον υποδοχέα του RANK στην επιφάνεια των προστεοκλαστών, προκαλεί την ενεργοποίηση των τελευταίων, ώστε να αρχίσει η φάση της απορρόφησης.

Bone Remodeling Cycle



Εικόνα 1.8. Ο κύκλος της οστικής αναδιαμόρφωσης κι οι διακριτές φάσεις του

3) Φάση οστικής απορρόφησης (resorption phase)

Οι ενεργοποιημένοι οστεοκλάστες απορροφούν προοδευτικά το αποτιτανομένο οστεοειδές. Μέσα στο κοίλο του οστού, προηγούνται οι οστεοκλάστες και ακολουθούν οι οστεοβλάστες, και τα νεοσχηματιζόμενα οστεοκύτταρα.

4) Φάση κυτταρικής αναστροφής (reversal phase)

Ολοκληρώνοντας το απορροφητικό τους έργο οι οστεοκλάστες, αποκολλώνται, ενώ οι οστεοβλάστες αρχίζουν το έργο της οστικής παραγωγής. Αυτή, είναι η φάση της οστικής αναστροφής, ο μηχανισμός της οποίας δεν είναι ακριβώς τεκμηριωμένος, φαίνεται όμως ότι κατά την φάση της διάλυσης του οστίτη ιστού, απελευθερώνονται οι εκεί αποθηκευτικοί αυξητικοί παράγοντες TGF και IGF – I. Οι παράγοντες δρουν πάνω στα stem cells και τα μετατρέπουν σε προεστοβλάστες και οστεοβλάστες, ενώ προάγουν την απόπτωση των οστεοκλαστών. Διάρκεια 4-5 εβδομάδες.

5) Φάση οστικής παραγωγής (formation phase)

Σε αυτήν την φάση ολοκληρώνεται η ανακατασκευή του οστού από τους συσσωρευμένους οστεοβλάστες, που εναποθέτουν προοδευτικό οστεοειδές (κολλαγόνο και πρωτείνες της θεμέλιας ουσίας) και ακολουθεί η εναπόθεση των αλάτων (μετάλλωση). [16]

1.5. Ορμονικές αλληλεπιδράσεις στον οστικό μεταβολισμό

1.5.1. Παραθυρεοειδής Ορμόνη ή Παραθορμόνη (PTH)

Η παραθυρεοειδής ορμόνη ή παραθορμόνη (PTH), είναι ένα πολυπεπτίδιο με 84 αμινοξέα που εκκρίνεται από τα δυο ζεύγη παραθυρεοειδικών αδένων που βρίσκονται στην οπίσθια επιφάνεια του θυρεοειδούς αδένα. Η ορμόνη παραμένει μετά την έκκρισή της, λιγότερο από 5 λεπτά στην κυκλοφορία του αίματος. Το χρονικό αυτό διάστημα είναι αρκετό για να ρυθμίσει τις συγκεντρώσεις του ασβεστίου και του φωσφόρου στον ορό του αίματος, μέσω των άμεσων και έμμεσων δράσεων της στα οστά, στους νεφρούς και το έντερο.

Οι οστεοβλάστες και οι πρόδρομες μορφές αυτών (προοστεοβλάστες και πολυδύναμα μεσεγχυματικά κύτταρα του στρώματος του μυελού) είναι ο άμεσος στόχος της παραθορμόνης (PTH) στον οστίτη ιστό, καθώς εκφράζουν μεγάλο αριθμό υποδοχέων PTH/PTHrP (PTH1R) στην κυτταρική τους μεμβράνη. Μέσω αυτών των υποδοχέων προάγει τη διαφοροποίηση των πρόδρομων μορφών σε ώριμους οστεοβλάστες και αναστέλλει την απόπτωσή τους. Υψηλά επίπεδα της παραθορμόνης (PTH) αυξάνουν την οστεοκλαστική οστική απορρόφηση, ενώ τα χαμηλότερα αυξάνουν την παραγωγή οστού από τους οστεοβλάστες. [17] Οι παραθυρεοειδείς αδένες αντιλαμβάνονται την συγκέντρωση του εξωκυττάριου ιονισμένου ασβεστίου μέσω υποδοχέων Ca^{2+} και ρυθμίζουν ανάλογα την έκκριση της παραθορμόνης.

Έμμεση επίδραση για την έκκριση της παραθορμόνης (PTH) έχουν τα επίπεδα φωσφόρου του ορού, διότι επηρεάζουν την συγκέντρωση του ασβεστίου στον ορό και την παραγωγή της 1,25 βιταμίνης D. Η επίδραση της παραθορμόνης (PTH) στον γαστρεντερικό σωλήνα αφορά στην απορρόφηση του ασβεστίου και του φωσφόρου. Η παραθορμόνη (PTH) συμμετέχει στην ενεργοποίηση της 1,25 βιταμίνης D από τους

νεφρούς. Στους νεφρούς η παραθορμόνη (PTH) επηρεάζει την επαναρρόφηση του ασβεστίου με παράλληλη αύξηση της αποβολής του φωσφόρου, καθώς και την αναστολή δράσης των ιόντων (Na) και υδρογόνου (H). [17]

1.5.2. Καλσιτονίνη (CT)

Η καλσιτονίνη (CT) είναι ένα πεπτίδιο που αποτελείται από 32 αμινοξέα. Η βασική της δράση είναι η αναστολή της οστικής απορρόφησης μέσω της επίδρασής της στους οστεοκλάστες. Σε περίπτωση υπερασβεστιαμίας αυξάνεται η έκκρισή της από τα κύτταρα του θυροειδούς αδένου. Με την δράση της συρρικνώνονται οι οστεοκλάστες και αποσύρονται από την οστική επιφάνεια. Κατά συνέπεια η καλσιτονίνη αναστέλλει την απορρόφηση και επάγει τον οστικό σχηματισμό.

Εντούτοις, ο φυσιολογικός της ρόλος είναι ελάχιστος στον ενήλικα σκελετό και οι επιδράσεις της προσωρινές, κυρίως λόγω της υπορρύθμισης του κυτταρικού της υποδοχέα. Πρόκειται για το λεγόμενο φαινόμενο «διαφυγής» στη δράση της καλσιτονίνης, καθώς μετά από κάποιο χρονικό διάστημα εμφανίζονται οστεοκλάστες με μείωση ή έλλειψη υποδοχέων καλσιτονίνης. Στους νεφρούς η καλσιτονίνη αφορά στην αναστολή της νεφρικής επαναρρόφησης του ασβεστίου και του φωσφόρου προάγοντας παράλληλα την αποβολή τους. [17]

1.5.3. Οιστρογόνα

Τα οιστρογόνα είναι μια ομάδα στερεοειδών χημικών ενώσεων, γνωστές για τον ρόλο τους, καθώς είναι οι κύριες ορμόνες του φύλλου στην γυναίκα οι οποίες παράγονται από ανδρογόνα μέσω της δράσης των ενζύμων. Τα κύρια οιστρογόνα είναι η οιστραδιόλη (E2), η οιστριόλη (E3), και η οιστρόνη (E1).

Δύο τύποι οιστρογονικών υποδοχέων (ERα και ERβ) έχουν διαπιστωθεί στους οστεοβλάστες, οστεοκλάστες και οστεοκύτταρα. Οι περισσότερες από τις δράσεις των οιστρογόνων στα οστικά κύτταρα φαίνεται ότι επιτελούνται μέσω του τύπου ERα, η έκφραση των οποίων φαίνεται ότι συνδέεται με τη λειτουργία τους ως αισθητήρων των μηχανικών ερεθισμάτων που δέχονται τα οστά. Τα οιστρογόνα αυξάνουν το σχηματισμό, τον πολλαπλασιασμό, τη διαφοροποίηση, τη λειτουργία και τη διάρκεια ζωής των οστεοβλαστών, προάγοντας έτσι το σχηματισμό οστού. [18]

Η επίδραση στους οστεοβλάστες συμβαίνει μέσω διέγερσης της οστεοπροτεγερίνης OPG η οποία δρά στο σύστημα RANKL-RANK-OPG. [18] Επίσης με έμμεσο τρόπο τα οιστρογόνα επηρεάζουν και τους οστεοκλάστες, μέσω των οστεοβλαστών.

1.5.4. Ανδρογόνα

Τα ανδρογόνα αποτελούν ομάδα στεροειδών ορμονών που ευθύνονται για την ανάπτυξη των φυλετικών χαρακτηριστικών του άνδρα. Παράγονται από κύτταρα των όρχεων και σε μικρότερο ποσοστό από τα επινεφρίδια. Τα κυριότερα ανδρογόνα, είναι η τεστοστερόνη και η διηδροτεστοστερόνη.

Οι υποδοχείς ανδρογόνων (AR) έχουν βρεθεί σε οστεοβλάστες και οστεοκύτταρα αλλά όχι σε οστεοκλάστες. Το ερευνητικό ενδιαφέρον έχει στραφεί στην προσπάθεια απόδειξης ύπαρξης υποδοχέων ανδρογόνων και στους οστεοκλάστες. [19]

1.5.5. Γλυκοκορτικοειδή

Πρόκειται για στεροειδής ορμόνες που εκκρίνονται από το φλοιό των επινεφριδίων. Οι πιο γνωστές είναι η κορτιλόλη και η κορτικοστερόνη. Τα γλυκοκορτικοειδή αναστέλλουν το σχηματισμό νέου οστού ελατώνοντας το κυτταρικό πολλαπλασιασμό των οστεοβλαστών προάγοντας την απόπτωσή τους. Τα γλυκοκορτικοειδή επιδρούν στους οστεοκλάστες προκαλώντας οστεόλυση. Ο τρόπος που επιδρούν είναι έμμεσος, μέσω των οστεοβλαστών, δια μέσου του συστήματος RANKL-RANK-OPG αυξάνοντας το RANKL και μειώνοντας την OPG (ταυτόχρονη αύξηση σχηματισμού οστεοκλαστών. [20] Η επίδραση πάνω στους οστεοκλάστες μπορεί να γίνει και μέσω του αρνητικού ισολυγίου του ασβεστίου με συνέπεια να αυξάνονται οι υποδοχείς της παραθορμόνης άρα και οι δράσεις της.

1.5.6. Βιταμίνη D

Η βιταμίνη D αποτελεί σύμπλεγμα ουσιών με αρμονική δράση. Η βιταμίνη D μετατρέπεται σε 25 υδροξύβιταμίνη D στο ήπαρ και στη συνέχεια σε 1,25 διυδροξύβιταμίνη D στους νεφρούς (ενεργή μορφή). Τα φυσιολογικά επίπεδα της D

στον ορό του αίματος διαφοροποιούνται ανάλογα το φύλο, την ηλικία, κτλ. (20-60pg/ml). Η κύρια λειτουργία της είναι η συμμετοχή της στην ομοιόσταση του ασβεστίου. (βοηθάει την απορρόφηση του ασβεστίου από το εντερικό βλεννογόνο). Η δράση της D στα οστά αφορά στους οστεοβλάστες διεγείροντας την έκκριση του RANKL, το οποίο συνδέεται με προοστεοκλάστες και στην συνέχεια διεγείρει την ανάπτυξή τους.

1.5.7. Θυροειδείς Ορμόνες

Παράγονται στο θυροειδή αδένα και είναι η θυροξίνη (T4) η τριϊωδοθυρονίνη (T3) και σε μικρότερο βαθμό η καλτσιτονίνη. Οι ορμόνες αυτές ρυθμίζονται από την θυροειδοτρόπο ορμόνη TSH η οποία παράγεται από την υπόφυση. Και οι οστεοβλάστες και οι οστεοκλάστες παρουσιάζουν υποδοχείς θυροειδικών ορμονών, γι' αυτό και υπάρχει συσχέτιση μεταξύ των (T4) και (T3) με τα διάφορα στάδια του οστικού μεταβολισμού. Η επίδραση θυροειδικών ορμονών στους οστεοκλάστες γίνεται μέσω του συστήματος RANKL-RANK-OPG, αυξάνοντας κυρίως τον RANKL. Η δράση αυτών των ορμονών είναι αναβολική, βοηθώντας στην διατήρηση της μέγιστης οστικής μάζας.

1.5.8. Αυξητική Ορμόνη (GH)

Η αυξητική ορμόνη εκκρίνεται από τον πρόσθιο λοβό της υπόφυσης. Έχει αναβολική δράση και συμβάλλει στην ανάπτυξη των οστών. [21] Η έκκρισή της αυξάνεται από την ορμόνη (GHRH), και αναστέλλεται από την σωματοστατίνη. Εκκρίνεται με ώσεις, με κορύφωση τις πρώτες πρωινές ώρες. Η αυξητική ορμόνη είναι απαραίτητη για την επίτευξη και διατήρηση της φυσιολογικής οστικής μάζας.

1.5.9. Ινσουλίνη

Η ινσουλίνη είναι ορμόνη που παράγεται από τα β-κύτταρα του παγκρέατος από τα νησίδια του Langerhans, και ρυθμίζει τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα. Έρευνες έδειξαν ότι τα οστά απελευθερώνουν μια πρωτεΐνη με ορμονική δράση, την οστεοκαλτσίνη, η οποία φαίνεται να ρυθμίζει τα επίπεδα γλυκόζης αίματος. [22] Η οστεοκαλτσίνη εκκρίνεται από τους οστεοβλάστες, επηρεάζοντας τον λιπώδη ιστό

(και αντίστροφα). [23] Η οστεοκαλτσίνη αυξάνει τόσο την έκκριση όσο και την ευαισθησία της ινσουλίνης. Ο μηχανισμός δράσης της οστεοκαλτσίνης αφορά στην αντίδραση της στα β-κύτταρα του παγκρέατος διεγείροντας την έκκριση της ινσουλίνης. [24]

1.5.10. Λεπτίνη

Η λεπτίνη είναι η κύρια εκκρινόμενη πρωτεΐνη του λιπώδους ιστού (95%) με ορμονική δράση. Η επίδραση της λεπτίνης στα οστά δεν έχει πλήρως διευκρινιστεί και τα αποτελέσματα είναι αντικρουόμενα. Η ικανότητα της λεπτίνης να ρυθμίζει τον οστικό μεταβολισμό, γίνεται άμεσα μέσω του νευρικού συστήματος και έμμεσα μέσω των περιφερειακών υποδοχών της λεπτίνης στα κύτταρα του οστίτη ιστού. [25]

Η δράση της λεπτίνης στους οστεοβλάστες φαίνεται να αφορά την επαγωγή της διαφοροποίησης και του πολλαπλασιασμού, την αύξηση παραγωγής πρωτεϊνών αλλά και την επιμετάλλωση της θεμέλιας ουσίας και μείωση της απόπτωσης αυτών. Στους οστεοκλάστες παρατηρήθηκε αναστολή της ανάπτυξης και της διαφοροποίησης και απόπτωσης ώριμων οστεοκλαστών.

1.5.11. Μοριακή προσέγγιση: λειτουργία του άξονα OPG/RANKL/RANK στα οστά

Σε έναν ενήλικα σκελετό, στα πλαίσια του οστικού ανασχηματισμού, τα οστά διαρκώς ανανεώνονται σε απάντηση ποικίλων διεγερτικών παραγόντων. Γνωρίζουμε ότι στους μηχανισμούς του οστικού ανασχηματισμού συμπεριλαμβάνονται, καταστροφή μέρους των οστών με έναν φυσιολογικό ρυθμό, αλλαγές σε μηχανικά ερεθίσματα από το περιβάλλον, καθώς και τοπική απελευθέρωση κυτταρικών ή παραγόντων ανάπτυξης ως αποτέλεσμα αλλαγών στα επίπεδα συστηματικών ορμονών. Κάθε στιγμή υπάρχουν 1.000.000 εντοπίσεις οστικής ανακατασκευής σε ένα ενήλικα σκελετό.

Την δεκαετία του 90 συνέβη μια ανακάλυψη στην κατανόηση της βιολογίας των οστών. Διαφορετικές ερευνητικές ομάδες ταυτοποίησαν ταυτόχρονα νέα μόρια που σχετίζονται με τον οστικό μεταβολισμό και καλούνται Osteoprotegerin (OPG), Receptor Activator For Nuclear Factor kappa B. Ligand (RANKL), Receptor activator of NF-kb (RANK). Η μελέτη αυτών των νέων μορίων άνοιξε μονοπάτια στη

διερεύνηση των οστικών διαδικασιών, που διέπουν την οστική ανακατασκευή. [26]

2. ΟΣΤΕΟΠΩΡΩΣΗ

2.1. Εισαγωγή

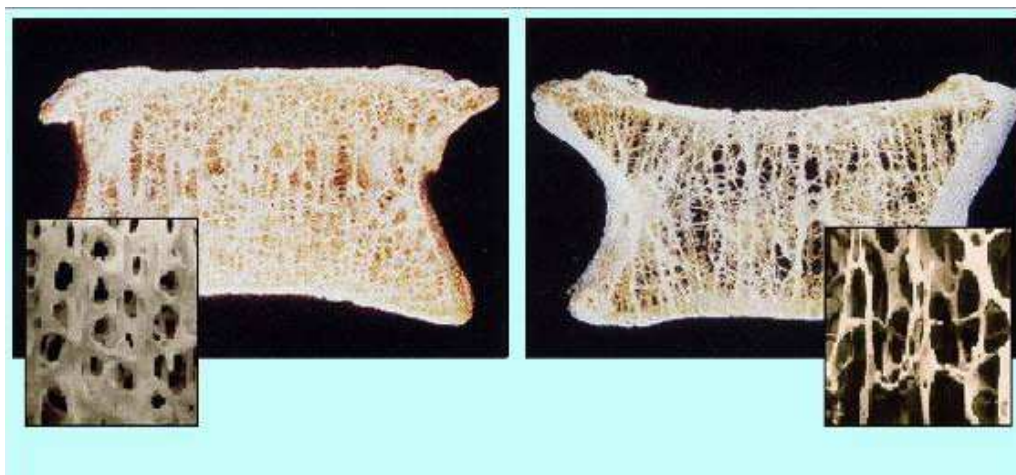
Η οστεοπόρωση είναι μια συστηματική σκελετική πάθηση που χαρακτηρίζεται από μειωμένη οστική αντοχή, δηλαδή από διάσπαση της μικροαρχιτεκτονικής των οστών και μειωμένη οστική πυκνότητα, και προδιαθέτει ένα άτομο σε αυξημένο κίνδυνο κατάγματος, ιδίως της σπονδυλικής στήλης, του ισχίου, του καρπού και της λεκάνης. (Εικόνα 2.1.) [27] Η οστεοπόρωση είναι η κύρια μεταβολική νόσος των οστών η οποία οδηγεί στην πρόκληση καταγμάτων σε ποσοστό 40% των γυναικών και 15% των ανδρών σε προχωρημένη ηλικία.

Η οστεοπόρωση είναι δυνατό να διαιρεθεί σε τρεις κατηγορίες

- Στην πρωτοπαθή οστεοπόρωση όπου ανήκουν
 - α) Η μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση
 - β) Η γεροντική (ηλικιακή) οστεοπόρωση
 - γ) Η ιδιοπαθής που εμφανίζεται σε αγόρια και κορίτσια στην εφηβική ηλικία αλλά και σε νεαρούς άντρες και γυναίκες και έχει σχετικά περιορισμένη χρονική διάρκεια.
- Στην δευτεροπαθή οστεοπόρωση. Προκαλείται πάντοτε από συγκεκριμένη παθολογική αιτία (πάθηση) όπως η νόσος του Cushing, ο διαβήτης, ο υπερπαραθυρεοειδισμός, η χρήση κορτικοειδών το πολλαπλούν μυέλωμα. [28]

Επιδημιολογικές μελέτες έχουν καταδείξει ότι το 30% των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών έχει κλινικά ευρήματα οστεοπόρωσης. Πολυκεντρική επιδημιολογική μελέτη που έγινε σε πολυάριθμο δείγμα Ευρωπαϊκού πληθυσμού έδειξε ότι το 20% των γυναικών ηλικίας άνω των 50 ετών είχε υποστεί οστεοπορωτικό κάταγμα σπονδύλου. Επίσης, έχει καταγραφεί ότι το σύνολο των ημερών νοσηλείας γυναικών

με οστεοπορωτικά κατάγματα είναι σχεδόν διπλάσιο εκείνου που αφορά σε αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια και χρόνια πνευμονικά νοσήματα και τριπλάσιο εκείνου των εμφραγμάτων, μυοκαρδίου και του καρκίνου του μαστού.



Εικόνα 2.1. Φυσιολογικός και οστεοπορωτικός σπόνδυλος

Υπολογίζεται ότι στην Ευρωπαϊκή Ένωση δαπανώνται για τη νοσηλεία ασθενών με οστεοπορωτικά κατάγματα περίπου 4,8 δισεκατομμύρια ευρώ ετησίως και καταλαμβάνονται περίπου 500.000 κλίνες ανά διανυκτέρευση ετησίως. Στην Ελλάδα, η επίπτωση των καταγμάτων του άνω άκρου του μηριαίου οστού κατά το έτος 1997 υπολογίστηκε σε 448,87/100.000 σε γυναίκες ηλικίας άνω των 50 ετών.

Στην Ελλάδα, η επίπτωση των καταγμάτων του ισχίου το έτος 1997 υπολογίστηκε σε 118,6 κατάγματα/100.000 πληθυσμού στο σύνολο του, ενώ η επίπτωση αυτών στις γυναίκες ηλικίας μεγαλύτερης των 50 ετών ήταν 448,87/100.000 και στους άντρες ίδιας ηλικίας 216,11/100.000 πληθυσμού αντίστοιχα. Η δαπάνη λόγω καταγμάτων του ισχίου στην Ελλάδα για το έτος 2002 υπολογίζεται σε 46.250.000 ευρώ. Για τα σπονδυλικά κατάγματα και τα κατάγματα του καρπού τα οποία συμβαίνουν στην Ελλάδα δεν υπάρχουν επιδημιολογικά δεδομένα.²⁸

Η διάγνωση της οστεοπόρωσης μπορεί να γίνει κλινικά, ραδιογραφικά, πυκνομετρικά, ενώ υπάρχει και μια πληθώρα βιοχημικών δεικτών του οστικού μεταβολισμού, που χρησιμοποιούνται συνεπικουρικά στις παραπάνω διαγνωστικές μεθόδους. Η συχνότερη διαγνωστική μέθοδος είναι η Dual Energy X-Ray Absorptiometry (DEXA).

2.2. Παράγοντες κινδύνου οστεοπόρωσης

Οι παράγοντες κινδύνου (Risk factors) για οστεοπόρωση διακρίνονται σε α) κύριους και β) δευτερεύοντες.

Κύριοι παράγοντες κινδύνου:

- 1) Οι ελαττωμένη κορυφαία οστική μάζα,
- 2) Ο αυξημένος ρυθμός οστικής απώλειας

Δευτερεύοντες παράγοντες κινδύνου :

- 1) Εμμηνόπαυση στις γυναίκες, φυσιολογική η μετεγχειρητική λόγω ελάττωσης του επιπέδου των οιστρογόνων.
- 2) Περιορισμός της φυσιολογικής κίνησης.
- 3) Αυξημένη κατανάλωση πρωτεϊνών (αύξηση της αποβολής ασβεστίου από τα ούρα).
- 4) Κάπνισμα.
- 5) Κατάχρηση οινοπνευματωδών ποτών (τοξική δράση του οινοπνεύματος πάνω στους οστεοβλάστες).
- 6) Το φύλο. Συχνότερα πάθηση στις γυναίκες.
- 7) Φυλή. Παρατηρείται συχνότερα στους λευκούς παρά στους μαύρους λαούς.
- 8) Οικογενής προδιάθεση.
- 9) Ιδιοστασία. Η οστεοπόρωση είναι συχνότερη σε μικρόσωμες λεπτές γυναίκες, με ξανθά μαλλιά και λευκή επιδερμίδα.
- 10) Διατροφικοί παράγοντες.
 - Δίαιτα πτωχή σε ασβέστιο.
 - Υψηλή πρόσληψη φωσφόρου (παραθορμόνη)
 - Χαμηλή πρόσληψη βιταμίνης Κ. (Κίνδυνος για μηριαίο κάταγμα σε ηλικιωμένους)

-Υψηλή πρόσληψη νατρίου.

- 11) Ηλικία. Ο κίνδυνος για ανάπτυξη οστεοπόρωσης αυξάνεται με την ηλικία.

2.3. Αντοχή των οστών

Η αντοχή των οστών εξαρτάται από δύο παράγοντες : την οστική πυκνότητα (Bone Mineral Density, BMD) και την οστική ποιότητα (Bone Mineral Content, BMC). Η οστική ποιότητα περιλαμβάνει τα δομικά στοιχεία που δομούν την αρχιτεκτονική του οστού, την γεωμετρία του, την μικροδομική συνοχή του και την ισχύ του. [29] Δεν υπάρχουν μέθοδοι για την μέτρηση της οστικής ποιότητας. Έτσι ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας και άλλοι διεθνείς οργανισμοί υγείας, αποφάσισαν να χρησιμοποιούν για τον ορισμό της οστεοπόρωσης την οστική πυκνότητα.

Η οστική πυκνότητα κάθε ατόμου συγκρίνεται με το μέσο όρο της κορυφαίας οστικής πυκνότητας του πληθυσμού. (Δηλαδή της οστικής πυκνότητας πληθυσμού νέων ενηλίκων περίπου 30 ετών, οπότε και θεωρείται ότι αποκτάται η μέγιστη οστική πυκνότητα). Η τιμή της διαφοράς ανάμεσα στις δύο αυτές τιμές ονομάζεται T-Score. Με βάση το T-Score κάθε ατόμου οι παραπάνω οργανισμοί ορίζουν:

- 1) Φυσιολογική Οστική Πυκνότητα

$$+2,5 \text{ SD} < \text{T-Score} > - 1 \text{ SD}$$

- 2) Οστεοπενία

$$1 \text{ SD} < \text{T-Score} > -2,5 \text{ SD}$$

- 3) Οστεοπόρωση

$$\text{T-Score} < -2,5 \text{ SD}$$

- 4) Σοβαρή οστεοπόρωση

$$\text{T-Score} < -2,5 \text{ SD}$$

Όπου SD είναι οι σταθερές αποκλίσεις από την μέση τιμή .[30]

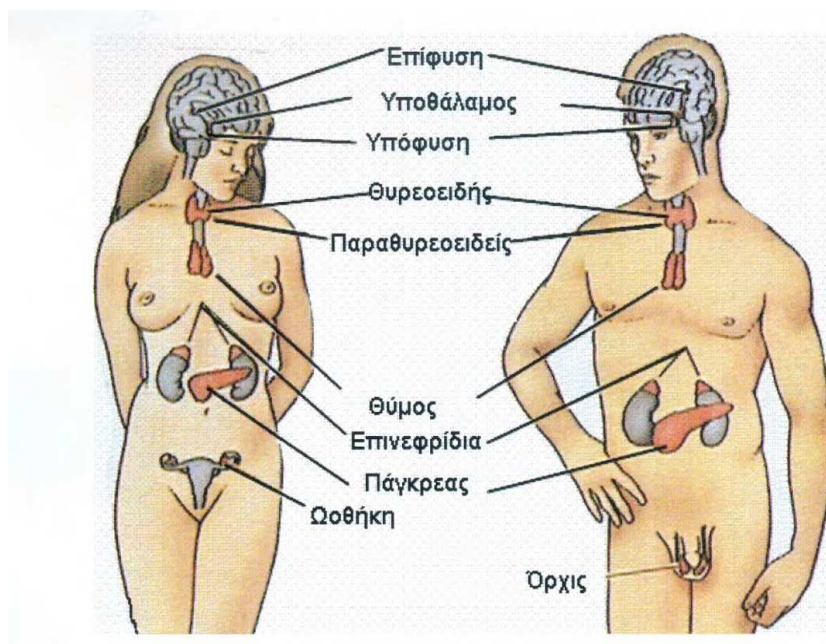
Οι μετρήσεις της οστικής πυκνότητας στον ορισμό αυτό γίνονται με DXA σε σκελετικά σημεία, όπως είναι οι οσφυϊκή μοίρα και το μηριαίο οστό. [31]

3. ΕΝΔΟΚΡΙΝΙΚΟΙ ΔΙΑΤΑΡΑΚΤΕΣ

3.1. Ενδοκρινικό σύστημα

Το ενδοκρινικό σύστημα είναι το σύστημα οργάνων ενός οργανισμού που είναι υπεύθυνο για τον έλεγχο μίας πληθώρας λειτουργιών του οργανισμού, όπως είναι ο έλεγχος της αναπαραγωγής, του μεταβολισμού, της σύστασης των εξωκυτταρικών υγρών κλπ. [32] Βασικό χαρακτηριστικό του ενδοκρινικού συστήματος είναι η ικανότητα αυτορρύθμισης της λειτουργίας του για την εξασφάλιση της ομοιόστασης, της διατήρησης δηλαδή ενός σταθερού εσωτερικού περιβάλλοντος. Το ενδοκρινικό σύστημα εμφανίζει επίσης ικανότητα επικοινωνίας με άλλα συστήματα όπως το νευρικό και το ανοσοποιητικό. Το ενδοκρινικό σύστημα αποτελείται από:

- *Ενδοκρινείς αδένες*, οι οποίοι βρίσκονται σε διάφορα σημεία στο σώμα και σε ειδικές θέσεις στον εγκέφαλο. Οι κυριότεροι ενδοκρινείς αδένες είναι η υπόφυση, η επίφυση, τα επινεφρίδια, ο θυρεοειδής αδένας, οι παραθυρεοειδείς αδένες, οι ωοθήκες και οι όρχις (εικόνα 3.1.). Τα κύτταρα αυτών των αδένων εκκρίνουν τις ορμόνες.



Εικόνα 3.1. Σχηματική αναπαράσταση της θέσης των σημαντικότερων ενδοκρινών αδένων του σώματος.

- *Ορμόνες*, χημικούς μεταβιβαστές, που παράγονται από τους αδένες και τις διοχετεύουν στην κυκλοφορία για να φθάσουν στα κύτταρα-στόχους όπου θα εκδηλωθεί η βιολογική τους δράση. Ο όρος ορμόνη που προέρχεται από το ελληνικό ρήμα «ορμάω-ορμώ» και σημαίνει θέτω σε έντονη κίνηση, περιγράφει εύστοχα τον δυναμικό ρόλο των ορμονών. Πολλές φορές δημιουργούνται κυκλώματα αρνητικής παλίνδρομης ρύθμισης ή αλλιώς αρνητικής ανατροφοδότησης (feedback), όπου το αποτέλεσμα της δράσης μιας ορμόνης ασκεί ανασταλτικό έλεγχο στην έκκρισή της ορμόνης. Με τον τρόπο αυτό αμβλύνονται οι έντονες απαντήσεις και ο οργανισμός επιστρέφει ευκολότερα στην κατάσταση ισορροπίας. Η ορμονική έκκριση ρυθμίζεται τόσο από αρνητικούς, όσο και από θετικούς μηχανισμούς ανατροφοδότησης. Ρυθμίζουν την αύξηση, την ανάπτυξη, το μεταβολισμό, την αναπαραγωγή και ενισχύουν την ικανότητα του οργανισμού να αντεπεξέρχεται τόσο στο σωματικό όσο και το ψυχικό στρες
- *Υποδοχείς* των κυττάρων στόχων, οι οποίοι αφού ενεργοποιηθούν μέσω της σύνδεσης με την ορμόνη, ρυθμίζουν τις λειτουργίες των ιστών μέσω αλληλεπιδράσεων με το κυτταρικό DNA ή μέσω άλλων ενδοκυτταρικών διαδικασιών. [33]

Στον πίνακα 3.1 εμφανίζονται οι κυριότεροι αδένες, οι ορμόνες που εκκρίνονται από αυτούς και οι ασθένειες και καταστάσεις της υγείας που σχετίζονται με έλλειψη ισορροπίας στη ρύθμιση τους.

Πίνακας 3.1. Πίνακας ενδοκρινών αδένων.

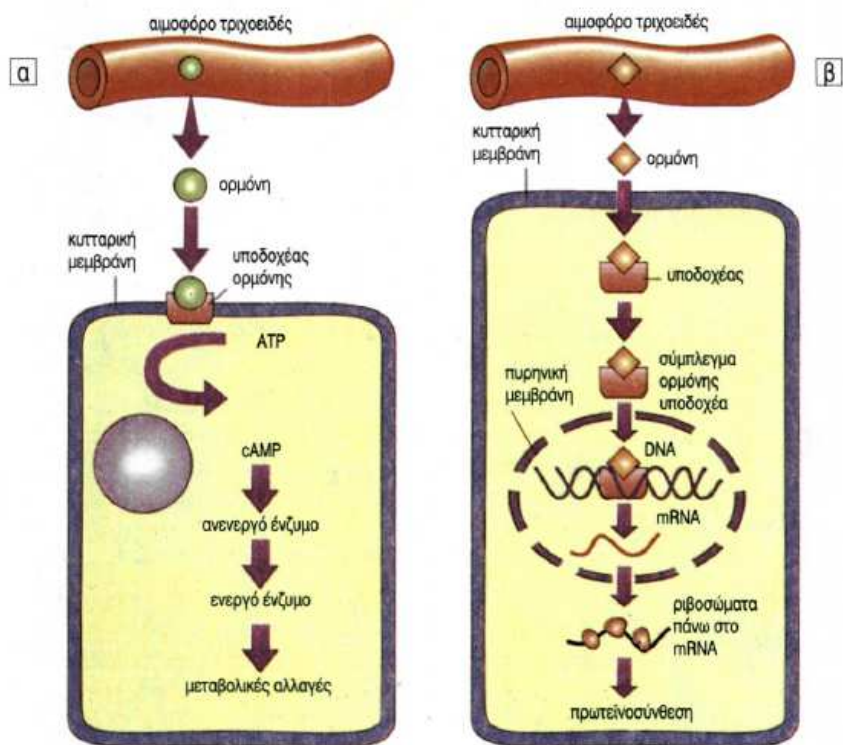
Ενδοκρινής αδένας	Παραγόμενες ορμόνες	Δράσεις αδένων/ορμονών	Παραδείγματα καταστάσεων που συνδέονται με ελαττωματική λειτουργία
Υποθάλαμος	GHRH – Σωματοεκλυτίνη, Εκλυτική Ορμόνη της αυξητικής ορμόνης, TRH - Εκλυτική Ορμόνη της θυρεοτροπίνης, CRH - Εκλυτική Ορμόνη της κορτικοτροπίνης,	Επικοινωνεί με το νευρικό και το ενδοκρινικό σύστημα, ενεργοποιεί (GHRH, TRH, CRH, GnRH) ή αναστέλλει (PIF) την παραγωγή ορμονών από την υπόφυση	Πρώιμη ήβη (πρώιμη παραγωγή GnRH), Σύνδρομο Kallman (ανεπαρκής παραγωγή GnRH), Παθήσεις του θυρεοειδούς

	GnRH - Εκλυτική Ορμόνη της γοναδοτροπίνης, PIF – Ανασταλτικός παράγοντας της προλακτίνης, Ντοπαμίνη		
	Οξυτοκίνη	Συστολή μήτρας κατά την γέννα	
	AVP - Βασοπρεσίνη αργινίνης, που καλείται επίσης αντιδιουρητική ορμόνη (ADH)	Ισορροπία νερού	Άποιος διαβήτης (ανεπαρκής παραγωγή AVP)
Υπόφυση	Προλακτίνη	Παραγωγή γάλακτος	Υποφουσισμός, Σύνδρομο κενού εφίππειου, Γαλακτόρροια εκτός κύησης, λόγω αυξημένης παραγωγής προλακτίνης
	GH – Αυξητική ορμόνη	Αύξηση οστών, βελτίωση μυϊκής δύναμης, αύξηση σακχάρου	Ακρομεγαλία ή γιγαντισμός (υπερβολική GH)
	ACTH	Έκκριση κορτιζόλης	Νόσος Cushing (περίσσεια ACTH)
	TSH	Έκκριση T3 και T4	Υπερθυρεοειδισμός, Υποθυρεοειδισμός
	LH, FSH	Ανάπτυξη ωαρίου-σπερματοζωαρίου, παραγωγή οιστρογόνων, ωορρηξία, παραγωγή τεστοστερόνης	Απώλεια κύκλου, Απώλεια ερωτικής διάθεσης, Υπογονιμότητα
Θυρεοειδής	T4 – θυροξίνη, T3 - τριιωδοθυρονίνη	Βοηθά στη ρύθμιση του μεταβολισμού, την ανάπτυξη και ωρίμανση όλων των οργάνων	Νόσοι του θυρεοειδούς
	Καλσιτονίνη	Βοηθά στη ρύθμιση της οστεοσύνθεσης και το μεταβολισμό του ασβεστίου	
Παραθυρεοειδείς	PTH - Παραθορμόνη	Ρυθμίζει τα επίπεδα ασβεστίου και φωσφόρου στο αίμα και τα οστά	Υπερπαραθυρεοειδισμός, Υποπαραθυρεοειδισμός, Πολλαπλή ενδοκρινής νεοπλασία (MEN1)
Επινεφρίδια	Επινεφρίνη (αδρεναλίνη), Νορεπινεφρίνη	Αύξηση αρτηριακής πίεσης, αύξηση καρδιακής συχνότητας, αύξηση καύσεων, αντίδραση σε στρες	Φαιοχρωμοκύτωμα (MEN2)
	Αλδοστερόνη	Ρυθμίζει την αρτηριακή πίεση, τους	Σύνδρομο Conn

		ηλεκτρολύτες και το νερό στο σώμα	
	Κορτιζόλη	Αντίδραση σε στρες, ηρεμεί τις φλεγμονές, συγκρατεί την αρτηριακή πίεση, συμμετέχει στον μεταβολισμό υδατανθράκων, λιπών, πρωτεϊνών	Σύνδρομο Cushing Νόσος Addison
	DHEA-S	Ανάπτυξη σωματικής τριχοφυΐας στην ήβη	Καρκίνος, Υπερπλασία επινεφριδίων
Ωοθήκες (θήλεις)	Οιστρογόνα, προγεστερόνη	Θηλυκά φυλετικά χαρακτηριστικά	Σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (PCOS)
Όρχεις (άρρηνες)	Τεστοστερόνη	Αρσενικά φυλετικά χαρακτηριστικά	Υπογοναδισμός
Πάγκρεας	Ινσουλίνη, Γλυκογόνο, Σωματοστατίνη	Ρύθμιση σακχάρου	Διαβήτης, Πολλαπλή ενδοκρινής νεοπλασία (MEN1), Σύνδρομο Zollinger-Ellison
Επίφυση	Μελατονίνη	Βοηθά στον έλεγχο του ύπνου, επηρεάζει την αναπαραγωγή	

Οι ορμόνες, ανάλογα με τον τρόπο δράσης τους, διακρίνονται σε δύο κύριες κατηγορίες τις πεπτιδικές και τις στεροειδείς. Οι πεπτιδικές ορμόνες δεν εισέρχονται ποτέ στο κύτταρο, αλλά προσδένονται σε υποδοχείς της κυτταρικής μεμβράνης (μεμβρανικοί υποδοχείς). Στην συνέχεια, το σύμπλεγμα ορμόνη-υποδοχέα ενεργοποιεί τα ένζυμα του κυττάρου, προκειμένου να διεξαχθούν οι λειτουργίες του. Στην κατηγορία αυτή ανήκουν οι αμίνες, οι πρωτεΐνες και τα πεπτίδια (εικόνα 3.2.,α).

Οι στεροειδείς ορμόνες εισέρχονται ελεύθερα μέσα στο κύτταρο, διότι είναι εξαιρετικά μικρά λιποδιαλυτά μόρια. Στο κυτταρόπλασμα προσδένονται σε ειδικούς υποδοχείς (κυτταροπλασματικοί υποδοχείς) και το σύμπλεγμα ορμόνης-υποδοχέα εισέρχεται στον πυρήνα. Εκεί ενεργοποιεί συγκεκριμένα γονίδια και ακολουθεί πρωτεϊνοσύνθεση. Οι ορμόνες αυτές δρουν πιο αργά από τις προηγούμενες, διότι απαιτείται περισσότερος χρόνος για την πρωτεϊνοσύνθεση απ' ό,τι για την ενεργοποίηση υπαρχόντων ενζύμων στο κύτταρο (εικόνα 3.2.,β). [34]



Εικόνα 3.2. Τρόποι δράσεων των ορμονών. α. πεπτιδικές β. στεροειδείς. [34]

Για την έκκριση των ορμονών το ενδοκρινές σύστημα συνεργάζεται με το νευρικό σύστημα. Με την εμφάνιση κατάλληλου ερεθίσματος, το νευρικό σύστημα δίνει εντολή στο ενδοκρινές να εκκρίνει την κατάλληλη ορμόνη. Η απελευθέρωση των ορμονών μπορεί να είναι συνεχής, περιοδική ή κατά κύματα. Περίπτωση περιοδικής έκκρισης ορμονών είναι οι ορμόνες του αναπαραγωγικού συστήματος.

3.2. Εισαγωγή στους ενδοκρινικούς διαταράκτες

Τις τελευταίες δεκαετίες εκατοντάδες τόνοι χημικών ανθρωπογενούς προέλευσης έχουν παραχθεί και απελευθερωθεί στο περιβάλλον. Η επιστημονική κοινότητα έχει επισημάνει ορισμένες συνθετικές και φυσικές ενώσεις οι οποίες έχουν την ικανότητα να μιμούνται τις φυσικές ορμόνες του ενδοκρινικού συστήματος των οργανισμών και να διαταράσσουν τη φυσιολογική λειτουργία του. Οι ενώσεις αυτές είναι πλέον γνωστές ως «ενδοκρινικοί διαταράκτες (EDCs)» και συνδέονται με μια ποικιλία από δυσμενείς επιπτώσεις στους ανθρώπους και στην άγρια ζωή. [35]

Τον Δεκέμβριο του 1996 οργανώθηκε στο Weybridge, Ευρωπαϊκή Συνάντηση πρακτικής εργασίας για την επίδραση των ενδοκρινικών διαταραχών στην υγεία του ανθρώπου και στην άγρια πανίδα. Ο καθολικής αποδοχής ορισμός ενός ενδοκρινικού διαταράκτη που κοινώς αναφέρεται και ως Weybridge ορισμός είναι: «ένας ενδοκρινικός διαταράκτης είναι μια εξωγενής ουσία που προκαλεί δυσμενείς επιπτώσεις στην υγεία σε έναν ανέπαφο οργανισμό, ή στους απογόνους του, ως επακόλουθο των αλλαγών στη ενδοκρινική λειτουργία του». [36]

Σύμφωνα με την Αμερικανική Εταιρεία Προστασίας Περιβάλλοντος (U.S. Environmental Protection Agency - EPA), «ενδοκρινικός διαταράκτης είναι ένας εξωγενής παράγοντας, ο οποίος επεμβαίνει στη σύνθεση, έκκριση, μεταβολισμό, δεσμευτική ικανότητα ή απέκκριση των φυσικών ορμονών του σώματος, οι οποίες είναι υπεύθυνες για την ομοιόσταση, την αναπαραγωγή και την ανάπτυξη». [37]

Τις τελευταίες δεκαετίες έχει συγκεντρωθεί μεγάλος όγκος ενδείξεων σχετικά με τις ορμονικές επιδράσεις ορισμένων ενδοκρινικών διαταρακτών στο περιβάλλον. Ήδη από τη δεκαετία του 1930 ήταν γνωστό ότι ορισμένες ανθρωπογενείς χημικές ουσίες που εκλύονταν στο περιβάλλον μπορούσαν να μιμηθούν τα οιστρογόνα. Η διαθυλοστιλβεστρόλη (DES), ένα συνθετικό οιστρογόνο, παρασκευάστηκε το 1938 για την πρόληψη της αποβολής του εμβρύου στις έγκυες γυναίκες και την ανάπτυξη των βοοειδών. Στη δεκαετία του 1970, οι γιατροί ανακάλυψαν ότι οι κόρες των γυναικών που πήραν DES βρέθηκε να έχουν υψηλή συχνότητα διαυγοκυτταρικού αδενοκαρκινώματος του κόλπου και του τραχήλου της μήτρας, ένα σπάνιο καρκίνο.

Κατά τη δεκαετία του 1970, παρατηρήθηκαν στις ΗΠΑ δυσλειτουργίες στο ενδοκρινικό σύστημα πτηνών οι οποίες αποδόθηκαν στην έκθεση στα φυτοφάρμακα και στο DDT. Στις δεκαετίες του 1980 και του 1990, πραγματοποιήθηκε μια σειρά μελετών επί του θέματος που έδειξαν ότι η έκθεση σε περιβαλλοντικές χημικές ουσίες προκαλούσε διαταραχές στην αναπαραγωγή και την ανάπτυξη πολλών και διαφόρων ειδών άγριας πανίδας σε όλο τον κόσμο. Σε αυτά τα είδη ζώων περιλαμβάνονταν τα θαλάσσια μαλάκια (Ευρώπη), τα ψάρια (του γλυκού και του αλμυρού νερού, ΗΠΑ και Ηνωμένο Βασίλειο), οι βάτραχοι (ΗΠΑ), οι αλιγάτορες (ΗΠΑ) και τα θηλαστικά (ΗΠΑ και Ευρώπη). Τα περισσότερα από τα προσβεβλημένα είδη άγριας πανίδας ζούσαν σε υδρόβιο περιβάλλον ή είχαν στενή σχέση με αυτό. Οι λόγοι για τους οποίους τα υδρόβια είδη άγριας πανίδας έχουν

μεγαλύτερη προδιάθεση στις ενδοκρινικές διαταραχές μπορεί να είναι ότι το περιβάλλον του γλυκού και του αλμυρού νερού λειτουργεί ως χώρος εναπόθεσης μεγάλων όγκων χημικών ουσιών, ότι η πρόσληψη αυτών των ουσιών σε πολλά υδρόβια ζώα γίνεται μέσω των βραγχίων και του δέρματος, καθώς και με τη διατροφή, και τα αβγά (και μεταγενέστερα έμβρυα) που εναποτίθενται στο υδρόβιο περιβάλλον εκτίθενται στις ουσίες αυτές σε ευπαθή στάδια της ζωής τους. Οι περισσότερες επιτόπιες έρευνες σχετικά με τις ενδοκρινικές διαταραχές έχουν διεξαχθεί σε “χημικά θερμά σημεία”, δηλαδή σε περιοχές που είναι γνωστό ότι έχουν μολυνθεί σε μεγάλο βαθμό με απορριφθείσες χημικές ουσίες. Ωστόσο, πρόσφατες μελέτες σε ψάρια ποταμών του Ηνωμένου Βασιλείου έδειξαν ότι η εμφάνιση διαταραχών στη σεξουαλική ανάπτυξη, ως αποτέλεσμα της έκθεσης σε αποχετευτικά λύματα, είναι ευρέως διαδεδομένη στο ποτάμιο περιβάλλον. [38]

Μια σειρά από ζητήματα έχουν αποδειχθεί ότι είναι το κλειδί για μια πλήρη κατανόηση των μηχανισμών δράσης και των συνεπειών της έκθεσης στους ενδοκρινικούς διαταράκτες. [39] Τα σημαντικότερα είναι:

1. Ηλικία κατά την έκθεση. Η έκθεση ενός ενήλικα σε ένα ενδοκρινικό διαταράκτη μπορεί να έχει πολύ διαφορετικές συνέπειες από την έκθεση σε ένα αναπτυσσόμενο έμβρυο ή στο βρέφος. Το περιβάλλον του αναπτυσσόμενου οργανισμού και το εξωτερικό περιβάλλον, αλληλεπιδρούν με τα γονίδια του ατόμου για τον προσδιορισμό της ροπή αυτού του ατόμου να αναπτύξει μια ασθένεια ή δυσλειτουργία αργότερα στη ζωή-«αναπτυξιακή βάση της νόσου των ενηλίκων».

2. Χρόνος από την έκθεση στην εκδήλωση της βιολογικής βλάβης. Η αναπτυξιακή βάση της νόσου των ενηλίκων έχει επίσης την έννοια ότι υπάρχει μια χρονική υστέρηση μεταξύ του χρόνου έκθεσης και της εκδήλωση μιας διαταραχής. Με άλλα λόγια, οι συνέπειες της αναπτυξιακής έκθεσης μπορεί να μην είναι άμεσα εμφανείς νωρίς στη ζωή, αλλά μπορεί να εκδηλώνονται στην ενήλικη ζωή ή κατά τη διάρκεια γήρανσης.

3. Έκθεση σε μείγματα. Εάν άτομα ή πληθυσμοί εκτέθηκαν σε ένα EDC είναι πιθανό ότι και άλλοι περιβαλλοντικοί ρύπων εμπλέκονται, επειδή η ρύπανση του περιβάλλοντος είναι σπάνια λόγω μίας μόνο ένωση. Επιπλέον, οι

επιδράσεις των διαφόρων κατηγοριών των EDCs μπορεί να είναι αθροιστικές ή ακόμη και συνεργιστικές.

4. Μη παραδοσιακή δυναμική δόσης-απόκρισης. Υπάρχουν πολλές ιδιότητες των EDCs που έχουν προκαλέσει διαμάχη. Πρώτον, ακόμη και απειροελάχιστα χαμηλά επίπεδα έκθεσης, μπορεί να προκαλέσουν ενδοκρινικές ή αναπαραγωγικές ανωμαλίες, ιδιαίτερα αν η έκθεση λαμβάνει χώρα σε ένα κρίσιμο αναπτυξιακό παράθυρο έκθεσης. Η κύηση, η βρεφική ηλικία καθώς και η εφηβεία είναι αναπτυξιακοί περίοδοι που χαρακτηρίζονται από έντονη ευαισθησία στις επιπτώσεις των περιβαλλοντικών τοξικών και αποτελούν τα ανοιχτά παράθυρα έκθεσης. Παραδόξως, οι χαμηλές δόσεις μπορεί ακόμη και να ασκήσουν πιο ισχυρές επιδράσεις από τις υψηλότερες δόσεις. Δεύτερον, οι EDCs μπορεί να ασκήσουν μη παραδοσιακές καμπύλες δόσης-απόκρισης, όπως σχήματος U καμπύλες ή ανεστραμμένου-U.

5. Διαγενεαλογικές, επιγενετικές επιδράσεις. Οι EDCs μπορεί να επηρεάσουν όχι μόνο το εκτεθειμένο άτομο, αλλά και τα παιδιά τους και τις επόμενες γενιές. Πρόσφατα στοιχεία υποδηλώνουν ότι ο μηχανισμός μετάδοσης μπορεί, σε ορισμένες περιπτώσεις να περιλαμβάνει τη βλαστική σειρά και μπορεί να είναι μη γονιδιωματικός. Δηλαδή, οι επιδράσεις μπορεί να μεταδίδονται όχι λόγω μετάλλαξης της αλληλουχίας του DNA, αλλά μάλλον μέσω τροποποιήσεων σε παράγοντες που ρυθμίζουν την έκφραση γονιδίων, όπως η μεθυλίωση του DNA και η ακετυλίωση των ιστονών.

6.

3.3. Κατηγορίες ενδοκρινικών διαταρακτών

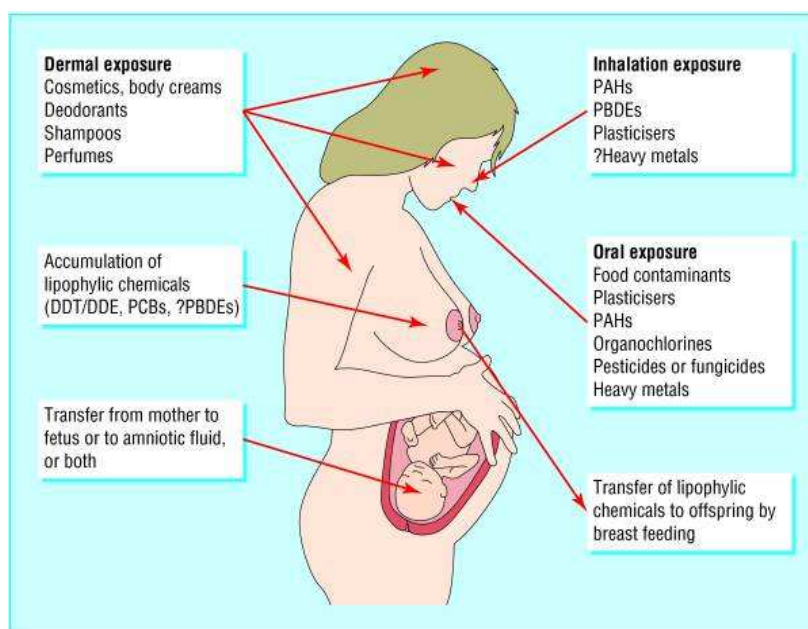
Στη βιβλιογραφία οι χημικές ουσίες που διαπιστώνεται ή υπάρχουν υπόνοιες ότι είναι ενδοκρινικοί διαταράκτες περιλαμβάνουν: τα φυτοοιστρογόνα, τα φυτοφάρμακα (π.χ., διχλωροδιφαινυλοτριχλωροαιθάνιο [DDT], διχλωροδιφαινυλοδιχλωροαιθυλένιο [DDE], διελδρίνη, endosulfan), τα φαρμακευτικά προϊόντα (π.χ., διαιθυλοστιλβεστρόλη [DES]) και τις βιομηχανικές χημικές ουσίες ή ρύπους (π.χ. πολυχλωριωμένα διφαινύλια [PCBs], διοξίνες, διφαινόλη Α [BPA], φθαλικοί εστέρες, οργανοκασσιτερικές ενώσεις κ.α.) (Πίνακας 3.2.) [40]

Πίνακας 3.2. Κατάλογος των ύποπτων / γνωστών EDCs. [40]

Κατηγορίες ενώσεων	Ενδοκρινικοί διαταράκτες	
Παρασιτοκτόνα	2,4 - D Atrazine Benomyl Carbaryl Chlordane (γ - HCH) Cypermethrin DDT και οι μεταβολίτες του Dicofol Dieldrin/Aldrin Endosulfan Endrin Heptachlor Εξαχλωροβενζόλιο (HCB) Iprodione	Kepone (chlordecone) Lindane Malathion Mancozeb Methomyl Methoxychlor Mirex Parathion Pentachlorophenol Permethrin Simazine Toxaphene Trifluralin Vinclozolin
Οργανοαλογονούχες ενώσεις	Διοξίνες (PCDDs) και Φουράνια (PCDFs) Πολυχλωριωμένα διφαινύλια (PCBs) 2,4 -Dichlorophenol	Πολυβρωμιωμένα διφαινύλια (PBBs) Πολυβρωμιωμένοι διφαινυλαιθέρες (PBDEs)
Αλκυλοφαινόλες	Nonylphenols Octylphenols Pentaphenols	Nonylphenol ethoxylates Octylphenol ethoxylates Butylphenols
Βαρέα μέταλλα	Κάδμιο Μόλυβδος	Υδράργυρος αρσενικό
Οργανοκασιτερικές ενώσεις	Τριβουτυλοκασιτέρος (TBT)	Τριφαινυλοκασιτέρος (TPT)
Φθαλικοί εστέρες	Diethylhexyl phthalate Butyl benzyl phthalate Di - n - butyl phthalate Di - n - pentyl phthalate	Diethyl phthalate Dipropyl phthalate Dicyclohexyl phthalate Diethyl phthalate
Φυσικές ορμόνες	17 β – οιστραδιόλη Οιστρόνη	Οιστριόλη Τεστοστερόνη
Φαρμακευτικές ενώσεις	Αιθινυλική οιστραδιόλη Μεστρανόλη	Ταμοξιφένη Διαθυλοστιλβεστρόλη (DES)
Φυτοοιστρογόνα	Ισοφλαβονοειδή Κουμεστάνες Λιγνάνια	Ζεαραλενόνη β - σιτοστερόλη
Φαινόλες	Δισφαινόλη Α (BPA)	Δισφαινόλη F
Αρωματικοί υδρογονάνθρακες	Βενζο (a) πυρένιο Βενζο(a) ανθρακένιο Βενζο (b/h) φλουορανθένιο 6 - υδροξυ – χρυσένιο	Ανθρακένιο Πυρένιο Φαινανθρένιο n - βουτυλο βενζόλιο

3.4. Πηγές έκθεσης στους ενδοκρινικούς διαταράκτες

Οι ενδοκρινικοί διαταράκτες μπορούν να εισέλθουν σε ένα οργανισμό, μέσω της κατάποσης, της εισπνοής του αέρα ή της απορρόφησης μέσω του δέρματος και στη συνέχεια απορροφούνται στην κυκλοφορία του αίματος. Οι άνθρωποι μπορούν να εκτεθούν στους ενδοκρινικούς διαταράκτες με διάφορους τρόπους (εικόνα 3.3.) μέσω: της τροφής, του αέρα και των σωματιδίων ή ατμών που περιέχει, της σκόνης, του νερού, του εδάφους, των ιζημάτων, των φαρμάκων και των καταναλωτικών προϊόντων καθώς και ενδομήτρια λόγω έκθεσης της μητέρας. [41]



Εικόνα 3.3. Οδοί έκθεσης στους ενδοκρινικούς διαταράκτες. [40]

Η τροφή αποτελεί την κύρια οδό έκθεσης στους ενδοκρινικούς διαταράκτες. Για λιποδιαλυτές χημικές ουσίες, όπως τα PCBs, για παράδειγμα, τα τρόφιμα είναι η κύρια πηγή για τους ανθρώπους. Τα γαλακτοκομικά προϊόντα, το κρέας και τα ψάρια είναι σημαντικοί συνεισφέροντες. Το μητρικό γάλα είναι επίσης ένας παράγοντας που συμβάλλει. Αυτές οι λιποδιαλυτές χημικές ουσίες παραμένουν στο σώμα για μεγάλο χρονικό διάστημα και η συσσώρευση νωρίς στη ζωή συμβάλλει σημαντικά (περίπου 15%) στην επιβάρυνση του οργανισμού των ενηλίκων. [42]

Διάφοροι ενδοκρινικοί διαταράκτες έχουν ανιχνευθεί σε τρόφιμα, συμπεριλαμβανομένων έμμονων οργανικών ρύπων, όπως τα πολυχλωριωμένα

διφαινύλια και τα οργανοχλωριωμένα φυτοφάρμακα καθώς και αναδυόμενοι ρύποι, όπως οι 4 - εννεύλοφαινόλες, αντηλιακά και η δισφαινόλη Α. Μερικοί ρυπαντές όπως οι 4 - εννεύλοφαινόλες είναι πανταχού παρούσες σε διάφορα τρόφιμα. [43]

Πολλοί ενδοκρινικοί διαταράκτες είναι ανθεκτικοί και λιπόφιλοι, βιοαθροίζονται στους ιστούς και βιομεγενθύνονται δηλ. αυξάνουν σε συγκέντρωση όταν περνούν από κατώτερο επίπεδο της τροφικής αλυσίδας σε ανώτερο.

3.5. Μηχανισμοί δράσης των ενδοκρινικών διαταρακτών

Οι ενδοκρινικοί διαταράκτες δρουν κυρίως με μηχανισμούς με τη μεσολάβηση υποδοχέων των ορμονών αλλά και με μηχανισμούς με τη μη μεσολάβηση υποδοχέων όπως παρεμβολή με στεροειδογενετικά ένζυμα και μεταφορά ορμονών καθώς και διαγενεαλογικοί μηχανισμοί.

3.5.1. Μηχανισμοί με τη μεσολάβηση υποδοχέων

Ο πρώτος χαρακτηρισμένος μηχανισμός δράσης των ενδοκρινικών διαταρακτών ήταν η ικανότητα τους να ενεργούν άμεσα ως συνδέτες των πυρηνικών υποδοχέων των στεροειδών ορμονών (NRs), ειδικότερα στον οιστρογονικό (ER α & β), στον ανδρογονικό (AR) και τον θυρεοειδικό (TR α & β) υποδοχέα. Οι πυρηνικοί υποδοχείς είναι μια τάξη πρωτεϊνών που βρίσκονται μέσα στο εσωτερικό των κυττάρων που είναι υπεύθυνα για την ανίχνευση της παρουσίας των ορμονών. Σε απάντηση, οι υποδοχείς αυτοί ενεργούν από κοινού με άλλες πρωτεΐνες για να ρυθμίσουν την έκφραση συγκεκριμένων γονιδίων. [44] Οι περισσότεροι ενδοκρινικοί διαταράκτες εμφανίζουν οιστρογονική δραστηριότητα και παρεμβαίνουν στην κανονική οιστρογονική σηματοδότηση, η οποία μεσολαβείται από δύο υποδοχείς οιστρογόνου (ER), τον ERα και τον ERβ. [45]

Οι ενδοκρινικοί διαταράκτες μπορεί σε κυτταρικό επίπεδο να επάγουν την ενδοκρινική διατάραξη μέσω ενός αριθμού οδών που περιλαμβάνουν τη δέσμευση και ενεργοποίηση του υποδοχέα (αγωνιστές), τη δέσμευση χωρίς ενεργοποίηση του

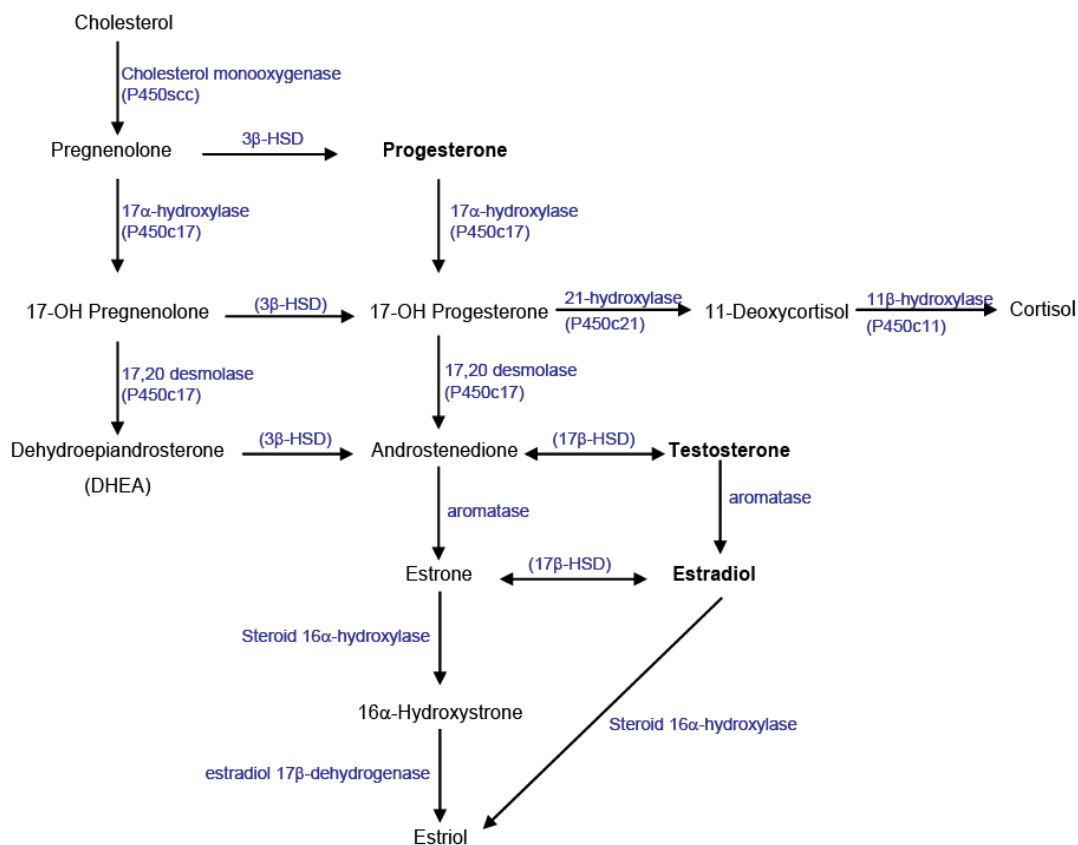
υποδοχέα (ανταγωνιστές) ή τη διατάραξη της βιοσύνθεσης ή του μεταβολισμού των στεροειδών. [46]

Το επίκεντρο της έρευνας των ενδοκρινικών διαταρακτών είχε επικεντρωθεί στους οιστρογονικούς, ανδρογονικούς και θυρεοειδικούς αγωνιστές και ανταγωνιστές. Σήμερα είναι σαφές ότι υπάρχουν ενδοκρινικοί διαταράκτες που επηρεάζουν και άλλους πυρηνικούς υποδοχείς όπως ο ενεργοποιημένος υποδοχέας γ πολλαπλασιασμού των υπεροξεισωματίων (PPAR- γ), ο ρετινοειδικός (RXR), ο προγεστερονικός (PR) και ο γλυκοκορτικοειδικός (GR α & β) αλλά και μη πυρηνικούς υποδοχείς όπως ο αρυλούδρογονοανθρακικός υποδοχέας (ARH) μέσω του οποίου δρουν οι διοξίνες. [47]

3.5.2. Μηχανισμοί με τη μη μεσολάβηση υποδοχέων

Παρεμβολή με στερεοειδογενετικά ένζυμα και μεταφορά ορμονών

Η ικανότητα των ξеноβιοτικών να διαταράζουν τη στεροειδογένεση και οι μηχανισμοί με τους οποίους αυτοί οι ενώσεις παρεμβαίνουν στη λειτουργία των στερεοειδογενετικών ενζύμων είναι πολύ περίπλοκη. Παρ'όλα αυτά, τα βασικά ένζυμα που εμπλέκονται στην σύνθεση των στεροειδών ορμονών και του μεταβολισμού θεωρούνται σημαντικοί στόχοι για τους ενδοκρινικούς διαταράκτες. Τα ένζυμα του κυτοχρώματος P450 που είναι υπεύθυνα για πολύ συγκεκριμένες αντιδράσεις στο μονοπάτι της βιοσύνθεσης των στεροειδών είναι κάποια από τους μοριακούς στόχους ενδιαφέροντος, δεδομένου του καίριου ρόλου τους στο σχηματισμό διαφόρων πολύ δραστικών ενδογενών στεροειδών ορμονών (εικόνα 3.4.). [48] Τα ένζυμα του κυτοχρώματος P450 (CYPs), αποτελούνται από αρκετά ειδικά ένζυμα, τις υδροξυστεροειδείς αφυδρογονάσες (HSDs) και τις αναγωγάσες των στεροειδών. Το ένζυμο που έχει λάβει τη μεγαλύτερη προσοχή σε σχέση με τους ενδοκρινικούς διαταράκτες είναι η αρωματάση (CYP19) που μετατρέπει τα ανδρογόνα σε οιστρογόνα. [49]



Εικόνα 3.2. Το μονοπάτι της σύνθεσης των στεροειδών ορμονών. Τα ένζυμα επισημαίνονται με μπλε χρώμα.

Ένας άλλος στόχος των ενδοκρινικών διαταρακτών είναι οι δεσμευτικές πρωτεΐνες. Στα περισσότερα είδη σπονδυλωτών, οι στεροειδείς ορμόνες του φύλου κυκλοφορούν στο πλάσμα κατά κύριο λόγο δεσμευμένες σε μια υψηλής συγγένειας δεσμευτική σφαιρίνη ορμονών των φύλων (SHBG) και χαμηλής συγγένειας πρωτεΐνες, όπως οι πρωτεΐνες δέσμευσης των κορτικοστεροειδών και η αλβουμίνη. [50] Στο αίμα, τυπικά 97 % έως 99% του συνόλου των οιστρογόνων και ανδρογόνων μεταφέρονται δεσμευμένο με αυτές τις πρωτεΐνες. Παρά το γεγονός ότι οι λειτουργίες της SHBG δεν είναι πλήρως κατανοητές, πιστεύεται ότι εμπλέκεται στη ρύθμιση των ενδογενών στεροειδών του φύλου, καθώς και στη μεταγωγή του κυτταρικού σήματος στους πυρηνικούς στεροειδείς υποδοχείς στους ευαίσθητους στα στεροειδή του φύλου ιστούς. [51]

Είναι ενδιαφέρον, ότι δεσμευτικές πρωτεΐνες έχουν αναφερθεί να δεσμεύουν διάφορους ενδοκρινικούς διαταράκτες, συμπεριλαμβανομένων της δισφαινόλη A (BPA), της 4 - εννεύλοφαινόλης και της γενιστεΐνης [52, 53] και να μεταβάλλουν την

βιολογική δραστηριότητα των φυσικών και συνθετικών οιστρογόνων. [54, 55] Η συνέπεια είναι ότι η διαφοροποίηση της SHBG αποτελεί μια έμμεση οδό για τη ρύθμιση της δράσης των στεροειδών ορμονών.

Διαγενεαλογικές συνέπειες της έκθεσης σε ενδοκρινικούς διαταράκτες

Πρόσφατες μελέτες έχουν αποδείξει την ικανότητα των ενδοκρινικών διαταρακτών να έχουν επιγενετικές επιδράσεις. [56, 57, 58] Ο όρος επιγενετική ορίζεται ως τα μοριακά φαινόμενα που ρυθμίζουν την έκφραση των γονιδίων, χωρίς αλλαγές στην ακολουθία του DNA. [59] Όταν συμβαίνουν αυτές οι επιγενετικές αλλαγές κατά τη διάρκεια ορισμένων σταδίων της ανάπτυξης, είναι μόνιμες και μπορεί να κληρονομηθούν στους απογόνους. Η πιο μελετημένη επιγενετική τροποποίηση είναι η μεθυλίωση του DNA των CpG νουκλεοτιδίων που είναι απαραίτητα για την ανάπτυξη των θηλαστικών. [60]

Στις περισσότερες μελέτες, η αυξημένη μεθυλίωση του DNA συνδέεται με γονιδιακή σίγηση, και η μειωμένη μεθυλίωση σχετίζεται με ενεργοποίηση του γονιδίου. Αυτοί οι επιγενετικοί μηχανισμοί μπορούν να εξηγήσουν τις διαγενεαλογικές επιδράσεις που παρατηρήθηκαν σε ορισμένους ενδοκρινικούς διαταράκτες. Παράδειγμα η έκθεση σε διαιθυλοστυλβεστρόλη (DES) κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, η οποία οδήγησε σε κολπικό αδενοκαρκίνωμα σε θηλυκούς απογόνους σε ανθρώπους [61] και σε ποντίκια. [62] Αρouraίοι που έλαβαν το οιστρογονικό παρασιτοκτόνο methoxychlor ή το αντιαδρογονικό μυκητοκτόνο vinclozolin κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης παρήγαγαν αρσενικούς απογόνους που είχαν μειωμένη δυναμικότητα του σπέρματος και γονιμότητα, καθώς και τον κίνδυνο αυτή η μειωμένη γονιμότητα να μεταβιβάζεται μέσω της ενήλικης αρσενικής βλαστικής σειράς για τέσσερις γενιές. [58] Οι συγγραφείς απέδειξαν αλλαγμένα πρότυπα μεθυλίωσης του DNA σε γεννητικά κύτταρα της γενιάς δύο και τρία.

Άλλοι περιβαλλοντικοί ρύποι όπως η 2,3,7,8-τετραχλωροδιβενζο-*p*-διοξίνη (TCDD), τα πολυχλωριωμένα διφαινύλια (PCB) και οι φθαλικοί εστέρες έχουν επίσης βρεθεί να επηρεάζουν το αναπαραγωγικό σύστημα ή να επάγουν την ανάπτυξη όγκων μεταβάλλοντας τη μεθυλίωση του DNA, το μεταβολισμό και τη σηματοδότηση των στεροειδών ορμονών. [63, 64, 65]

3.6. Επίδραση των ενδοκρινικών διαταρακτών στην ανθρώπινη υγεία

Στους ανθρώπους, οι περισσότερες από τις μελέτες σχετικά με τις επιπτώσεις των ενδοκρινικών διαταρακτών έχουν διεξαχθεί στις ιδιαίτερα εκτεθειμένες ομάδες σε τυχαία έκθεση ή σε ορισμένα βιομηχανικά επαγγέλματα. Μελέτες βιοπαρακολούθησης δείχνουν επίσης ότι οι άνθρωποι εκτίθενται σε ένα πολύπλοκο μίγμα γνωστών ενδοκρινικών διαταρακτών σε επίπεδα τυπικά της τάξης των μερών ανά τρισεκατομμύριο (ppt). Παρά το γεγονός ότι τα διαθέσιμα στοιχεία εγείρουν ανησυχίες, αποδεικτικά στοιχεία της άμεσης αιτιώδους σχέσης μεταξύ χαμηλού επιπέδου έκθεσης σε ενδοκρινικούς διαταράκτες και δυσμενών επιπτώσεων στην υγεία γενικά λείπουν, ιδίως για την έκθεση κατά τη διάρκεια των ανοιχτών παραθύρων έκθεσης που επηρεάζουν τις μετέπειτα λειτουργίες ως ενήλικες. Αυτό συμβαίνει επειδή η μακρά χρονική περίοδος ζωής των ανθρώπων και η έλλειψη ενημέρωσης σχετικά με το τι, πότε και πόση έκθεση έχει ο καθένας, κάνει τις αιτιώδεις σχέσεις αδύνατες να γίνουν. Κάθε άτομο έχει ένα μοναδικό πρότυπο έκθεσης σε γνωστούς και άγνωστους ενδοκρινικούς διαταράκτες και οι διαφορές στη σύνθεση του σώματος και στο μεταβολισμό συμβάλλουν στην υψηλή μεταβλητότητα μεταξύ των ατόμων. [47] Παρ' όλα αυτά, η έκθεση σε ενδοκρινικούς διαταράκτες φαίνεται να συμβάλει σε δυσμενή αποτελέσματα στην υγεία του ανθρώπου (πίνακας 3.3.). [66]

Πίνακας 3.3. Εικαζόμενες επιπτώσεις των EDCs στους ανθρώπους.

	Άνδρες	Γυναίκες
Αναπαραγωγικό σύστημα	<p>Μειωμένη ποιότητα σπέρματος</p> <p>Υποσπαδίας - συγγενής δυσπλασία που χαρακτηρίζεται από έκτοπη εκβολή του έξω στομίου της ουρήθρας σε οποιοδήποτε σημείο της κάτω επιφάνειας του πέους ή στο περίνεο, αντί της κορυφής της βάλανου</p> <p>Κρυσορχία - συγγενής δυσπλασία με αποτέλεσμα να μην κατεβαίνουν οι όρχεις στα αρσενικά μωρά</p> <p>Καρκίνοι των γεννητικών</p>	<p>Πρώιμη εφηβεία - Πρώωρη θηλαρχή</p> <p>Διακυμάνσεις στο μήκος του καταμήνιου κύκλου (μικρότερη ή/ και μεγαλύτερη διάρκεια)</p> <p>Μειωμένη γεννητικότητα και γονιμότητα</p> <p>Σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (PCOS)</p> <p>Ανεπιθύμητες εκβάσεις της εγκυμοσύνης (αποβολή, προεκλαμψία, ενδομήτρια καθυστέρησης της ανάπτυξης (IUGR),</p>

	<p>κυττάρων των όρχεων</p> <p>Σύνδρομο Δυσγενεσίας των Όρχεων- διαταραχές του ανδρικού αναπαραγωγικού συστήματος όπως η κρυπορχία, ο υποσπαδίας, η υπογονιμότητα και ο καρκίνος των γεννητικών κυττάρων των όρχεων, συνδέονται μεταξύ τους και προέρχονται από διαταραχές του εμβρυικού προγραμματισμού και της ανάπτυξης των γονάδων κατά τη διάρκεια της εμβρυϊκής ζωής</p> <p>Καρκίνος του προστάτη</p> <p>Χρόνος της εφηβείας (καθυστερημένη ή επιταχυνόμενη, ανάλογα με τον EDC)</p>	<p>μειωμένη αύξηση του σωματικού βάρους κατά τη διάρκεια της εμβρυϊκής ανάπτυξης, πρόωρος τοκετός)</p> <p>Αλλαγή σε αναλογία φύλου των απογόνων (λιγότερα αρσενικά)</p> <p>Ενδομητρίωση</p> <p>Ινομύωμα της μήτρας</p> <p>ορμονικές καρκίνοι</p> <p>Ορμονικοί καρκίνοι (Καρκίνος του μαστού, καρκίνος του ενδομητρίου, καρκίνος των ωοθηκών)</p>
Ενδοκρινικό σύστημα	<p>Διαταραχές της λειτουργίας του θυρεοειδούς</p> <p>Καρκίνος του θυρεοειδούς</p> <p>Παχυσαρκία</p> <p>Διαβήτης</p> <p>Μεταβολικό σύνδρομο</p>	
Ανοσοποιητικό / αυτοάνοσο σύστημα	<p>Ευαισθησία σε λοιμώξεις</p> <p>Αυτοάνοσα νοσήματα</p>	
Εγκέφαλος / νευρικό σύστημα	<p>Νόσος του Alzheimer</p> <p>Νόσος του Πάρκινσον</p> <p>Ελλείμματα γνώσης, της μάθησης και της μνήμης</p> <p>Νευροαναπτυξιακές διαταραχές, όπως ο αυτισμός, διαταραχή ελλειμματικής προσοχής, νοητική υστέρηση, εγκεφαλική παράλυση</p> <p>Σημαντικά ελλείμματα IQ</p> <p>Αλλαγμένη συμπεριφορά παιχνιδιού, επιθετικότητα</p>	
Καρδιοπνευμονικό σύστημα	<p>Άσθμα</p> <p>Καρδιοπάθεια / υπέρταση</p> <p>Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο</p>	

4. ΕΝΔΟΚΡΙΝΙΚΟΙ ΔΙΑΤΑΡΑΚΤΕΣ ΚΑΙ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ

4.1. Εισαγωγή

Οι μηχανισμοί δράσης των ενδοκρινικών διαταρακτών περιλαμβάνουν διαφορετικά μονοπάτια και δράσεις, συμπεριλαμβανομένων των επιδράσεων στα οιστρογονικά (ER), ανδρογονικά (AR), θυρεοειδικά (TR), υποδοχέα γ πολυπλασιασμού των υπεροξεισωματίων (PPARγ) και ρετινοειδικά συστήματα (RXR), τα οποία στη συνέχεια μπορεί να διαμορφώσουν τη φυσιολογική ανάπτυξη και λειτουργία των οστών. Οι ενδοκρινικοί διαταράκτες μπορεί να δράσουν μέσω των πυρηνικών υποδοχέων ορμονών, που αναφέρθηκαν προηγουμένως, σε μεμβρανικούς υποδοχείς στεροειδών (όπως μεμβρανικός ER) και σε μη στεροειδείς υποδοχείς [όπως ο αρυλοϋδρογονοανθρακικός (AhR)]. [67]

Ορισμένοι ενδοκρινικοί διαταράκτες εμφανίζουν οιστρογονική δράση, για παράδειγμα αρκετά χαμηλά χλωριωμένα πολυχλωριωμένα διφαινύλια (PCBs) και άλλοι αντιοιστρογονική δράση, για παράδειγμα η 2,3,7,8-τετραχλωροδιβενζο-p-διοξίνη (TCDD) [68, 69] και ορισμένα ομοεπίπεδα ομοειδή πολυχλωριωμένα διφαινύλια (PCBs), για παράδειγμα το 3,3', 4,4',5-πενταχλωρο διφαινύλιο (PCB 126). [70]

Αν και οι ειδικοί μηχανισμοί με τους οποίους οι ενδοκρινικοί διαταράκτες επιδρούν στα οστά είναι ακόμα άγνωστοι, υπάρχουν διάφοροι δείκτες που εξηγούν πως επηρεάζουν τη δομή τους, με επιπτώσεις ενδοκρινικής διατάραξης στη σηματοδότηση των ειδικών βασικών ρυθμιστών της διαφοροποίησης [π.χ., ο μεταγραφικός παράγοντας Runx2 (που συνδέεται με τη διαφοροποίηση των οστεοβλαστών) και η οστεοκαλσίνη] ή στο δίκτυο των κατάντη υποδοχέων. Η διατάραξη των μοριακών μεσολαβητών του σχηματισμού και της αναδιαμόρφωσης των οστών αντανakλά σε παραμέτρους της αντοχής, της αρχιτεκτονική και της πυκνότητας των οστών όπως η οστική πυκνότητα (BMD) και η οστική περιεκτικότητα σε ανόργανα άλατα (BMC), η δύναμη κάμψης, η σκληρότητα, η πλαστικότητα των οστών, κλπ. [71, 72, 73, 74]

Ο μηχανισμός δράσης της παραθορμόνης (PTH) στο οστό είναι σύνθετος και δεν έχει πλήρως εξακριβωθεί. Όσον αφορά τις οστεοαναβολικές της ιδιότητες, η PTH φαίνεται πως ενισχύει τον πολλαπλασιασμό και την επιβίωση των οστεοβλαστών, όπως και τη δραστηριότητά τους, έμμεσα μέσω της αύξησης του ινσουλινομιμητικού αυξητικού παράγοντα 1 (IGF 1) και της μείωσης της σκληροστίνης. Δυστυχώς, δεν είναι πολλά γνωστά για τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ των ενδοκρινικών διαταρακτών και της παραθορμόνης.

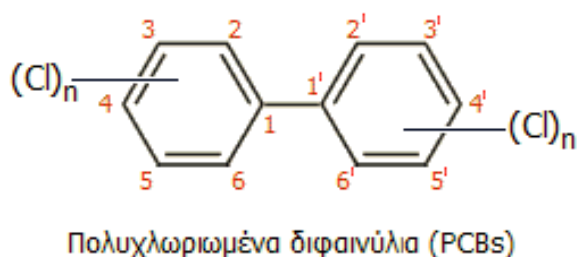
Εκτός από τις άμεσες ενδοκρινικές διατάραξης επιδράσεις στα οστά, οι ενδοκρινικοί διαταράκτες παρεμβαίνουν στην ομοίωση των βιταμινών, οι οποίες είναι απαραίτητες για τα οστά. Για παράδειγμα, η κυκλοφορούσα βιταμίνη D είναι μειωμένη σε ζώα ή ανθρώπους που εκτίθενται σε PCBs, [75,76] σε DDT, [77] καθώς και σε άλλους έμμοιους οργανικούς ρύπους (POPs). [78]

Μελέτες στην άγρια πανίδα έχουν δείξει συσχέτιση μεταξύ της έκθεσης σε περιβαλλοντικούς οργανοαλογονούχους ρυπαντές και της χαμηλής συγκέντρωσης ρετινόλης (βιταμίνης A) στο πλάσμα και στο ήπαρ. [79, 80, 81] Παρόμοια ευρήματα έχουν επιβεβαιωθεί σε πειραματικές μελέτες σε αρουραίους. [82, 83] Οι αλογονούχοι οργανικοί ρυπαντές, ειδικά τα PCBs, παρεμβαίνουν στη μεταφορά, στην αποθήκευση, στο μεταβολισμό και στην απέκκριση των ρετινοειδών. [84] Οι βιταμίνες C και E είναι γνωστές για τη μείωση του οξειδωτικού στρες που προκαλείται από τα PCBs και τις διοξίνες, [85,86, 87, 88] αλλά παραδόξως, η πρώτη αυξάνει την οξειδωτική βλάβη σε αρουραίους που προκαλείται από τη δισφαινόλη A (BPA), την εννεύλοφαινόλη και την οκτυλοφαινόλη. [89]

4.2. Πολυχλωριωμένα διφαινύλια (PCBs)

Τα πολυχλωριωμένα διφαινύλια (PCBs) είναι μία ομάδα 209 διαφορετικών ομοειδών ουσιών οι οποίες είναι δυνατόν να διαχωριστούν σε δύο υποομάδες σύμφωνα με τις τοξικολογικές τους ιδιότητες: 12 από αυτά έχουν τοξικολογικές ιδιότητες παρόμοιες με των διοξινών και γι'αυτό συχνά αναφέρονται ως «παρόμοια με τις διοξίνες πολυχλωριωμένα διφαινύλια (PCBs)», ενώ τα υπόλοιπα δεν εμφανίζουν τοξικότητα παρόμοια με των διοξινών, αλλά έχουν διαφορετικά τοξικολογικά χαρακτηριστικά. Η τοξικότητα τους εξαρτάται από τον αριθμό και τη

θέση των ατόμων χλωρίου στους δακτυλίους του διφαινυλίου. (Εικόνα 4.1.) Αυτές οι διαφορές μπορούν να επηρεάσουν τις φυσικοχημικές ιδιότητες και βιολογικές δραστηριότητες τους. Επίσης επηρεάζουν την ικανότητα τους να δεσμεύονται με διάφορους υποδοχείς ορμονών και νευροδιαβιβαστών και να δρουν ως αγωνιστές, ανταγωνιστές, ή μικτοί αγωνιστές / ανταγωνιστές. [90]



Εικόνα 4.1. Χημική δομή των πολυχλωριωμένων διφαινυλίων

Τα χαμηλά χλωριωμένα ομοειδή PCBs τείνουν να έχουν οιστρογονικές ιδιότητες. Ομοειδή PCBs με πιο επίπεδη δομή και παρόμοια με τις διοξίνες μπορεί να εμφανίσουν αντιοιστρογονικές δράσεις με τη δέσμευση και ενεργοποίηση του κυτταροπλασματικού αρυλοϋδρογονοανθρακικού υποδοχέα (AhR). Υψηλά χλωριωμένα μίγματα PCBs, όπως το Aroclor 1254 μπορεί να ασκήσουν αντιοιστρογονική δράση. Οι αποκλίνουσες επιδράσεις που παρατηρήθηκαν σε ζώα που εκτέθηκαν σε ομοειδή PCBs φαίνεται να σχετίζονται με τη χημική τους συγγένεια με τον οιστρογονικό υποδοχέα (ER) και τον αρυλοϋδρογονοανθρακικό υποδοχέα (AhR). Για παράδειγμα, το PCB 153 έχει υψηλή συγγένεια με τον ER, ενώ το PCB 126 έχει υψηλή συγγένεια με τον AhR αλλά μεταβλητές οιστρογονικές ιδιότητες, ανάλογα με την κατάσταση των οιστρογόνων του ατόμου. Το PCB 126 (3,3',4,4',5-pentachlorobiphenyl) θεωρείται ότι είναι το πιο τοξικό πολυχλωριωμένο διφαινύλιο. [91] Επιπλέον, τα PCBs μπορεί να ενεργούν στον άνθρωπο όχι μόνο μειώνοντας τις ορμονικές εκκρίσεις, αλλά και με άμεση παρέμβαση στους υποδοχείς ανδρογόνων και οιστρογόνων. [92]

Τα πολυχλωριωμένα διφαινύλια είναι πολύ σταθερά και ανθεκτικά σε υψηλές θερμοκρασίες και ακραίες πιέσεις. Για πρώτη φορά παρήχθησαν εμπορικά τη δεκαετία του 1930, απαγορεύθηκαν στις περισσότερες δυτικές χώρες στα τέλη του 1970 και αναγνωρίζονται πλέον ως επίμονοι περιβαλλοντικοί ρύποι.

Χρησιμοποιήθηκαν ευρέως ως διηλεκτρικά και ψυκτικά υγρά, για παράδειγμα σε μετασχηματιστές, σε πυκνωτές και σε ηλεκτρικούς κινητήρες. [90]

Αυτές οι ενώσεις είναι εξαιρετικά ανθεκτικές στο περιβάλλον και μπορούν να βρεθούν στους περισσότερους ζώντες οργανισμούς σε όλα τα περιβαλλοντικά συστήματα καθώς και στο λιπώδη ιστό των ανθρώπων. Μεταφέρονται σε μεγάλες αποστάσεις από τον αέρα και τα θαλάσσια ρεύματα, σε παγκόσμιο επίπεδο. Ως αποτέλεσμα, τα άγρια ζώα και οι άνθρωποι σε όλο τον κόσμο εκτίθενται σε PCBs. Είναι γνωστό ότι βιοσυσσωρεύονται στο λιπώδη ιστό των εκτιθέμενων οργανισμών και βιομεγενθύνονται μέσω της τροφικής αλυσίδας. [93] Αυτό προδιαθέτει τα ανώτερα αρπακτικά να υποφέρουν από σοβαρές αρνητικές επιπτώσεις στην υγεία. Μερικά ομοειδή PCBs, ιδιαίτερα εκείνα με υποκατάσταση στις 2,4 και 2,4,5 θέσεις στους δακτυλίους, συσσωρεύονται μέσω της τροφικής αλυσίδας σε υψηλές συγκεντρώσεις στον άνθρωπο και στην άγρια ζωή. Η μόλυνση με αυτές τις ανθεκτικές τοξικές ουσίες συμβαίνει κυρίως με την κατάποση των μολυσμένων τροφών. [94]

Πειραματικές μελέτες των πολυχλωριωμένων διφαινυλίων έδειξαν τοξικές επιδράσεις στο ανοσοποιητικό, [95, 96] το νευρικό [97] και το αναπαραγωγικό σύστημα [98] και μελέτες σε άγρια ζώα έδειξαν παρόμοια αποτελέσματα μετά από περιβαλλοντική έκθεση σε μίγματα οργανοχλωριωμένων ενώσεων που περιείχαν PCBs. [99, 100, 101]

Οι δυσμενείς επιπτώσεις στην υγεία των ανθρώπων έγιναν γνωστές μετά από δύο περιστατικά μαζικής δηλητηρίασης από μολυσμένο μαγειρικό λάδι ρυζιού, 2.000 ατόμων στην Ιαπωνία (Yusho, 1968) [102] και 1.843 ατόμων στην Ταϊβάν (Yu-Cheng, 1979). [103] Στους ανθρώπους η έκθεση σε PCBs φαίνεται ότι καταστέλλει το ανοσοποιητικό σύστημα, αυξάνοντας έτσι τον κίνδυνο πολλών ασθενειών. Τόσο τα ορθο-υποκατεστημένα όσο και τα συν-επίπεδα (παρόμοια με τις διοξίνες) ομοειδή είναι προαγωγοί όγκων που ενισχύουν τα αποτελέσματα άλλων καρκινογόνων ουσιών. Η έκθεση σε PCBs, ιδίως κατά τη διάρκεια της εμβρυϊκής και της πρώιμης φάσης της ζωής, μειώνει το IQ και αλλάζει τη συμπεριφορά. Τα PCBs μεταβάλλουν τη θυρεοειδική και αναπαραγωγική λειτουργία σε άνδρες και γυναίκες και αυξάνουν τον κίνδυνο ανάπτυξης καρδιαγγειακών και ηπατικών νόσων καθώς και διαβήτη. Οι γυναίκες βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο να γεννήσουν βρέφη με χαμηλό βάρος

γέννησης, τα οποία βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο να εμφανίσουν στη διάρκεια της ζωής τους διάφορες ασθένειες. [104]

Σε ανθρώπινες επιδημιολογικές μελέτες, μία από τις πιο σημαντικές επιδράσεις των πολυχλωριωμένων διφαινυλίων στα οστά είναι η οστεοπόρωση και οι σχετικές εκβάσεις υγείας. Ωστόσο, οι έρευνες βρήκαν αντιφατικά αποτελέσματα. Αυξημένη αναλογία εμφάνισης οστεοπορωτικών σπονδυλικών καταγμάτων βρέθηκε σε γυναίκες, συζύγους ψαράδων, [105] που εκτίθονταν σε περιβαλλοντικούς ρύπους συμπεριλαμβανομένων των PCBs και άλλων παρόμοιων με τις διοξίνες χημικών ουσιών, μέσω της κατανάλωσης μολυσμένων λιπαρών ψαριών από τη Βαλτική, [106] ενώ τρεις ανεξάρτητες μελέτες δεν έχουν διαπιστώσει κάποια στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της οστικής πυκνότητας και της έκθεσης σε οργανοχλωριωμένες ενώσεις μετά από προσαρμογή για την ηλικία και το δείκτη μάζας σώματος. [107, 108, 109] Η έκθεση επίσης σε PCBs σε ανθρώπινους πληθυσμούς κοντά στις ακτές της Βαλτικής οδήγησε σε αλλαγές σχετικές με το φύλο στην ποιότητα των οστών, όπως εκτιμήθηκε με την αλλαγμένη οστική πυκνότητα, με μια μεγαλύτερη επίδραση στους άνδρες. [110] Βρέφη που εκτέθηκαν ενδομήτρια σε υψηλές συγκεντρώσεις των PCBs κατά τη διάρκεια του ατυχήματος της τροφικής δηλητηρίασης στο Yusho (Ιαπωνία) ανέπτυξαν ακανόνιστη αποτίτάνωση των οστών του κρανίου και της οδοντοφυΐας κατά τη γέννηση. [111, 112]

Τα αποτελέσματα από μελέτες σε κύτταρα και πειραματόζωα υποστηρίζουν τις παρατηρούμενες επιδράσεις των PCBs στα οστά σε ανθρώπους. Πειραματικές μελέτες των πολυχλωριωμένων διφαινυλίων σε ωθηκεκτομηθέντες ή ανέπαφους αρουραίους έδειξαν ότι οι ενώσεις αυτές (χορηγούμενες επί 3 μήνες με ενδοπεριτοναϊκές ενέσεις σε μια συνολική δόση 384 mg / kg) ασκούν δομικές και λειτουργικές αλλαγές στον οστικό ιστό τους. Ως αποτέλεσμα, το PCB 126, σε ιστούς που στερούνται οιστρογόνα, ασκεί ασθενή οιστρογονική δράση που υποδεικνύεται από τη μείωση του μήκους της κνήμης και την αύξηση της οστικής πυκνότητας. Από την άλλη πλευρά, σε ιστούς πλούσιους σε οιστρογόνα, το PCB 126 εμφανίζει αντιοιστρογονική δράση που αντανάκλαται στη διαταραγμένη εναπόθεση ασβεστίου στα οστά της κνήμης, όπως υποδεικνύεται από τις σημαντικές αυξήσεις στο οργανικό περιεχόμενο και στην οστεοειδή επιφάνεια. [113] Η έκθεση επίσης σε PCB 126 είχε ως αποτέλεσμα μειωμένη αντοχή και συγκέντρωση κολλαγόνου. Επιπλέον, λειτουργικές αναλύσεις των μακρών οστών αποκάλυψαν μειωμένη αντοχή των οστών

και βιοχημικές αναλύσεις του οστικού ιστού απέδειξαν ότι οι μεταβολές στην αντοχή των οστών θα μπορούσαν να οφείλονται σε μια σημαντική μείωση της περιεκτικότητας σε κολλαγόνο στους αρουραίους που έλαβαν PCB 126. Συγκεκριμένα, η πολική ροπή της αδράνειας των βραχιόνων στους αρουραίους που εκτέθηκαν σε PCB 126 ήταν περίπου 15% χαμηλότερη σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. [114]

Περαιτέρω μελέτες που πραγματοποιήθηκαν από τους Alvarez-Lloret et al. (2009) σε 3 μηνών θηλυκούς αρουραίους που εκτέθηκαν σε 64 $\mu\text{g} / \text{kg}$ του PCB126, (συνολική δόση 384 $\mu\text{g} / \text{kg}$), έδειξαν χαμηλότερο βαθμό μεταλλοφορίας, αυξημένη οστική πυκνότητα λόγω αύξησης της πυκνότητας του σπογγώδες οστού (12%), ελάττωση του μέγεθος και της κρυσταλλικότητας των κρύσταλλων απατίτη των οστών της σπονδυλικής στήλης, χαμηλότερη βιταμίνη D και θυροξίνη (ελεύθερη και συνολική T4) στον ορό, των οποίων η ρύθμιση είναι κρίσιμης σημασίας για την ανάπτυξη, τη διαφοροποίηση και τη ρύθμιση του ιστού των οστών. [75]

Σε μελέτες σε πειραματόζωα, βιζόν (*Mustela vison*) που τρέφονταν με τροφή που περιείχε 0,024 ppm PCB 126 εμφάνισαν οστεόλυση με απώλεια του φατνιακού οστού ενώ η άνω και κάτω γνάθου τους ήταν σημαντικά πορώδης. [115] Ο οστίτης ιστός απογόνων αίγας ερευνήθηκε μετά από ενδομήτρια και κατά τη διάρκεια της γαλουχίας έκθεση σε συναφείς με τις περιβαλλοντικές δόσεις PCB 126 και PCB 153. Δείχθηκε ότι η έκθεση σε PCB 153 μείωσε σημαντικά τη συνολική εγκάρσια τομή περιοχής, την κοιλότητα του μυελού και την ικανότητα να αντισταθεί στην εφαρμοζόμενη ροπή κάμψης στο τμήμα της διάφυσης του οστού. Στο τμήμα της μετάφυσης, η έκθεση σε PCB 153 αύξησε την οστική πυκνότητα του σπογγώδες οστού. [116]

Μεταβολές στα χαρακτηριστικά των οστών, όπως εξόστωση, περιοδοντίτιδα, απώλεια δομών του φατνιακού οστού, οστεοπόρωση, χαμηλότερη οστική πυκνότητα της κάτω γνάθου και του κρανίου, έχουν τεκμηριωθεί σε πολλά άγρια θηλαστικά ζώα που ζουν σε περιοχές εξαιρετικά μολυσμένες με έμμοτους οργανικούς ρύπους όπως τα PCBs, συμπεριλαμβανομένων των ενυδρίδων, [117] των ποντικών (*Peromyscus maniculatus*), [118] των αρουραίων του αγρού, [119] των πολικών αρκούδων [120] των φαλαινών beluga (*Delphinapterus leucas*) [121] και των γκριζών φωκών της Βαλτικής (εικόνα 4.2.). [78]



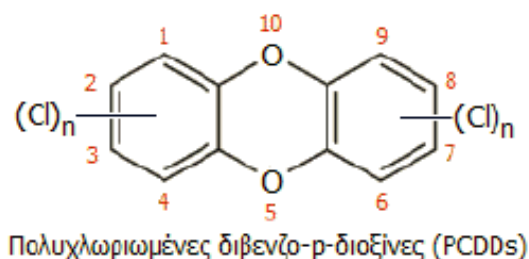
Εικόνα 4.2. Κρανίο 14χρονης αρσενικής γκριζας φώκιας της Βαλτικής, με εξαιρετικά διαβρωμένο οστικό ιστό, που δείχνει την απώλεια των οστών και αρκετών δοντιών αλλά και εξωστόσεις (απόφυση, προς τα δεξιά στην εικόνα) στην άνω γνάθο, που βρέθηκε το 1990 στην ακτή της Βαλτικής. (Φωτογραφία: Hans Lind)

4.3. Διοξίνες (PCDDs)

Ο όρος διοξίνες είναι γενικός και καλύπτει μια ομάδα 75 ομοειδών πολυχλωριωμένων διβενζο-p-διοξινών (PCDDs). Ο όρος συνήθως περιλαμβάνει και τα 135 ομοειδή πολυχλωριωμένα διβενζο-φουράνια (PCDFs), που συχνά αναφέρονται απλά ως φουράνια. Τουλάχιστον 17 από αυτές τις πολυχλωριωμένες ενώσεις έχουν αποδειχθεί ιδιαίτερα τοξικές και καρκινογόνες. Η τοξικότητα όλων αυτών των πολυχλωριωμένων αρωματικών ενώσεων εξαρτάται από τον αριθμό και τη θέση των ατόμων χλωρίου στο μόριό τους.

Οι διοξίνες είναι πολυχλωριωμένες οργανικές ενώσεις, που βρίσκονται στο έδαφος, στο νερό, στα τρόφιμα, στα ιζήματα, αλλά και στον αέρα αστικών και αγροτικών περιοχών σε συγκεντρώσεις που κυμαίνονται από 0,1 μέχρι και άνω των 100 pg/Kg ή pg ανά κυβικό μέτρο (1 pg = 10⁻¹² g ή το 1 εκατομμυριοστό του εκατομμυριοστού του g). Σχηματίζονται κυρίως κατά την ατελή καύση οργανοχλωριούχων ενώσεων, χλωριούχων πολυμερών, όπως το PVC (πολυβινυλοχλωρίδιο), αλλά παραδόξως και κατά την καύση οργανικών υλικών παρουσία χλωριούχων αλάτων σε θερμοκρασίες 600°C - 1000°C. Επιπλέον, οι διοξίνες αποτελούν ανεπιθύμητα παραπροϊόντα διαφόρων βιομηχανικών διεργασιών, όπως η λεύκανση χαρτοπολτού, η παραγωγή χλωρίνης, η καύση βενζίνης, πετρελαίου

και ξύλου. Μία από τις κυριότερες πηγές διοξινών είναι η ατελής καύση οικιακών απορριμμάτων. [122] Η χημική δομή των πολυχλωριωμένων διοξινών (εικόνα 4.3.) είναι η ακόλουθη:



Εικόνα 4.3. Χημική δομή των πολυχλωριωμένων διβενζο-*p*-διοξινών

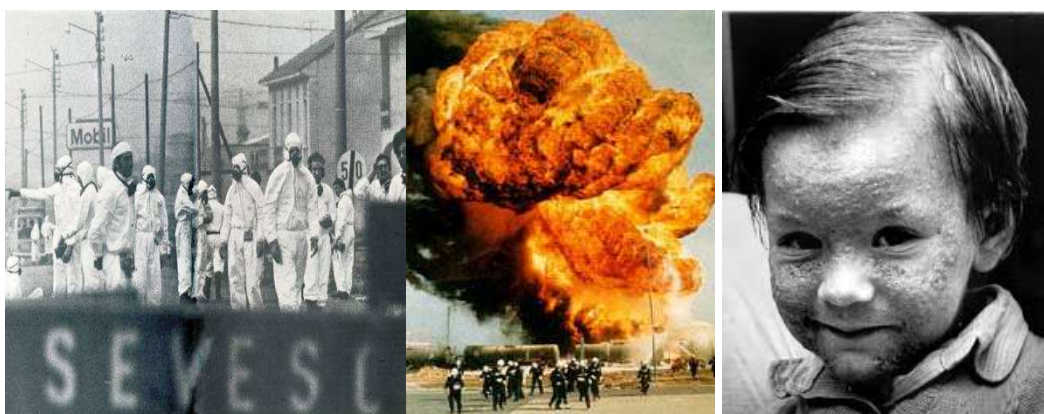
Με την ονομασία διοξίνη (στον ενικό) συνήθως εννοείται η 2,3,7,8-τετραχλωροδιβενζο-*p*-διοξίνη (2,3,7,8-TCDD ή απλά TCDD), η τοξικότερη απ' όλες τις διοξίνες, η οποία ασκεί τις περισσότερες από τις τοξικές επιδράσεις της μέσω της ενεργοποίησης του αρυλοϋδρογονοανθρακικού υποδοχέα (AhR). Το 1997 το Διεθνές Κέντρο Έρευνας για τον Καρκίνο (IARC) κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η TCDD είναι καρκινογόνο για τον άνθρωπο. [123] Η κατάταξη της TCDD ως καρκινογόνο ήταν αρχικά ήταν αμφιλεγόμενη, αλλά πιο πρόσφατες μελέτες επιβεβαιώνουν το χαρακτηρισμό της TCDD ως καρκινογόνο για τον άνθρωπο (Ομάδα 1). [124]

Οι διοξίνες είναι πανταχού παρών περιβαλλοντικοί ρύποι και τοξικές ουσίες του ανοσοποιητικού, είναι ανθεκτικές, λιπόφιλες και ως εκ τούτου έχουν την τάση να βιοσυσσωρεύονται στην τροφική αλυσίδα. Οι άνθρωποι είναι κυρίως εκτεθειμένοι σε διοξίνες μέσω των τροφίμων, τα οποία συμβάλλουν πάνω από το 90% της έκθεσης στις διοξίνες. Τα υψηλότερα επίπεδα διοξινών βρίσκονται στο κρέας, στο κοτόπουλο, στο αυγό, στα ψάρια και στα γαλακτοκομικά προϊόντα. [125] Δεδομένου ότι οι διοξίνες είναι χημικές ουσίες με λιπόφιλες ιδιότητες, μπορούν να μεταφέρουν από το λιπώδη ιστό στο μητρικό γάλα και κατά συνέπεια, στους απογόνους σε αυξημένες συγκεντρώσεις (επιβάρυνση 20-25% της διοξίνης της μητέρας). [126]

Οι διοξίνες προκαλούν μια ποικιλία από ανεπιθύμητες ενέργειες. Προκαλούν χλωρακμή, οφθαλμικές βλάβες και σύνδρομο απίσχνανσης αλλά και καρκίνο, ανοσοκαταστολή, διαταραχές του θυρεοειδούς και του νευρικού συστήματος, παραγωγική τοξικότητα και ενδοκρινικές διαταραχές. [127] Ένα από τα κύρια

προβλήματα με τις διοξίνες είναι η αντοχή τους στο μεταβολισμό. Ο χρόνος ημίσειας ζωής της TCDD στους ανθρώπους εκτιμάται 7,5 έτη, αλλά ποικίλλει από 5,1 έως 11,3 έτη.

Το ατύχημα του Seveso, (εικόνα 4.4.) μας έχει δώσει κάποιες ενδείξεις για τις μακροπρόθεσμες επιπτώσεις της έκθεσης σε διοξίνες στον άνθρωπο. Ήταν ένα βιομηχανικό ατύχημα που συνέβη στις 10 Ιουλίου 1976, σε ένα μικρό εργοστάσιο παραγωγής χημικών περίπου 15 χιλιόμετρα βόρεια του Μιλάνου στην περιφέρεια της Λομβαρδίας στην Ιταλία και καταγράφηκε ως «καταστροφή του Seveso», επειδή η γειτονική πόλη του Seveso (17.000 κατοίκων) υπέστη το κύριο πλήγμα από τις συνέπειές της απελευθέρωσης διοξίνης στην ατμόσφαιρα. Το ατύχημα αυτό είχε ως αποτέλεσμα την υψηλότερη γνωστή έκθεση σε TCDD σε κατοικημένους πληθυσμούς και έδωσε αφορμή για πολλές επιστημονικές μελέτες και τυποποιημένους κανονισμούς βιομηχανικής ασφάλειας.



Εικόνα 4.4. Φωτογραφίες από την καταστροφή στο Seveso

Εννέα μήνες μετά το ατύχημα σημαντικά περισσότερα κορίτσια γεννήθηκαν από γονείς που εκτέθηκαν σε TCDD και δείχνει μια μετατόπιση της αναλογίας των φύλων. [128] Παιδιά των οποίων οι μητέρες εκτέθηκαν σε διοξίνη εμφάνισαν χαμηλό βάρος γέννησης, καθυστέρηση στην ανάπτυξη, διαταραχές συμπεριφοράς, απώλεια ακοής, καθώς και αλλαγές στη σεξουαλική ανάπτυξη. [129, 130] Επίσης ορισμένες μορφές καρκίνου έχουν συνδεθεί με την έκθεση στη διοξίνη, όπως το πολλαπλό μύελωμα. [131] Μελέτες 20 ετών παρακολούθησης από το ατύχημα του Seveso δείχνουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου στον πεπτικό σωλήνα (στους άνδρες

στο ορθό και στις γυναίκες στη χολική οδό) και στην αναπνευστική οδό (καρκίνος του πνεύμονα στους άνδρες). [132]

Η TCDD προκαλεί τοξικότητα στα οστά, ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης των ζώων. Η έκθεση σε TCDD κατά τη διάρκεια της κύησης και της γαλουχίας οδηγεί σε μείωση του μήκους των οστών, καθώς και μειωμένη οστική πυκνότητα και αντοχή των οστών των απογόνων. [73] Η TCDD ρυθμίζει προς τα κάτω την έκφραση της οστεοποντίνης σε ομοιάζων με οστεοβλάστες κύτταρα αρουραίου. Μελέτες σε καλλιέργειες οστικών κυττάρων έχουν δείξει ότι οι οστεοβλάστες και οι οστεοκλάστες εκφράζουν έντονα τον αρυλοϋδρογονοανθρακικό υποδοχέα (AhR). Ωστόσο, μόνο οι οστεοβλάστες έχει τεκμηριωθεί ότι επηρεάζονται άμεσα από την TCDD. [133, 134, 135] Η TCDD κυρίως αναστέλλει τη διαφοροποίηση, παρά τον πολλαπλασιασμό, των οστεοβλαστών. [135, 136]

Οι μηχανισμοί της τοξικότητας στα οστά που προκαλείται από τις διοξίνες δεν είναι απόλυτα κατανοητοί. Ωστόσο, ο αρυλοϋδρογονοανθρακικός υποδοχέας (AhR) μπορεί να παίζει σημαντικό ρόλο. [133, 137] Σε δύο στελέχη αρουραίων με διαφορετική ευαισθησία στον αρυλοϋδρογονοανθρακικό υποδοχέα (AhR), η TCDD διατάραξε την ανάπτυξη των οστών και τη μηχανική αντοχή με ένα δόσης-απόκρισης τρόπο, ιδίως σε όσους είχαν υψηλή ευαισθησία στον AhR. [138, 139]

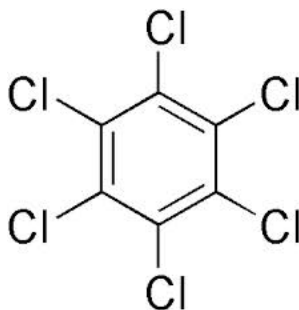
Επιπλέον, τα οιστρογόνα και οι οιστρογονικοί υποδοχείς ERs πιθανόν να παίζουν κάποιο ρόλο. Η ενδομήτρια και κατά τη γαλουχία έκθεση σε TCDD οδηγεί σε οιστρογονικές επιδράσεις στα οστά (μειωμένο μήκος των οστών και μειωμένο εμβαδόν διατομής), καθώς και σε αντιοιστρογονικές επιδράσεις (μειωμένη φλοιώδης οστική πυκνότητα) σε αρουραίους με αλληλόμορφο AhR ευαίσθητο στη διοξίνη αλλά όχι στους αρουραίους με αλληλόμορφο AhR ανθεκτικό στη διοξίνη. [71] Ένας άλλος πιθανός μηχανισμός διατάραξης της επαγόμενης από την TCDD ανοργανοποίησης των οστών είναι η προς τα πάνω ρύθμιση της δραστηρικής μορφής της βιταμίνης D. [140]

Οι επιδράσεις της προγεννητικής και περιγεννητικής έκθεσης σε διοξίνες στην ανάπτυξη των οστών και στη μηχανική αντοχή είναι αναστρέψιμες. Τέτοια αναστρεψιμότητα παρατηρείται σε αρουραίους και εμφανίζεται πριν από την ηλικία του ενός έτους. [71] Οι επιδράσεις που προκαλούνται από τις διοξίνες στο οστό είναι φυλο-εξαρτώμενες σε τρωκτικά και σε μη ανθρώπινα πρωτεύοντα. [141] Για

παράδειγμα, σε πιθήκους, η προγεννητική έκθεση σε χαμηλή δόση TCDD προκάλεσε αυξήσεις στην οστική πυκνότητα και στη φλοιώδη επιφάνεια εγκάρσιας διατομής σε θηλυκούς απογόνους, ενώ στους αρσενικούς απογόνους προκάλεσε μια αύξηση της ευθραυστότητας των οστών. [72]

4.4. Εξαχλωροβενζόλιο (HCB)

Το εξαχλωροβενζόλιο (HCB) είναι ένας χλωροϋδρογονάνθρακας με μοριακό τύπο C_6Cl_6 . (εικόνα 4.5.) Έχει απαγορευθεί σε παγκόσμιο επίπεδο στο πλαίσιο της Σύμβασης της Στοκχόλμης για τους έμμονους οργανικούς ρύπους. Είναι μια λιπόφιλη και επίμονη ένωση και παρόλο τις ανησυχίες σχετικά με τις αρνητικές επιπτώσεις του εξαχλωροβενζολίου στο περιβάλλον και την ανθρώπινη υγεία, που είχε ως αποτέλεσμα τη διακοπή της χρήσης του σε πολλές χώρες κατά τη διάρκεια της δεκαετίας του 1970, η ανθρώπινη χρόνια έκθεση σε χαμηλές δόσεις προκαλεί ακόμα ανησυχία, λόγω της επίμονης φύσης του. [142]



Εικόνα 4.5. Χημική δομή του εξαχλωροβενζολίου

Χρησιμοποιήθηκε ευρέως ως μυκητοκτόνο για την προστασία των σπόρων των σιτηρών από μύκητα, ειδικά στο σιτάρι, καθώς και στην κατασκευή πυροτεχνημάτων, πυρομαχικών και συνθετικού καουτσούκ, ως ενδιάμεση ουσία στις βιομηχανίες χρωστικών και στις οργανικές συνθέσεις και ως συντηρητικό ξυλείας. Επί του παρόντος, δεν υπάρχουν εμπορικές χρήσεις για το εξαχλωροβενζόλιο. Ωστόσο, μπορεί να σχηματίζεται ως ένα παραπροϊόν κατά την παρασκευή διαλυτών, φυτοφαρμάκων, καθώς και άλλων ενώσεων που περιέχουν χλώριο. Μικρές ποσότητες

μπορεί επίσης να παραχθούν κατά τις διεργασίες καύσεως, όπως η καύση των αποβλήτων της πόλης. [143]

Η κύρια πρόσληψη HCB στον άνθρωπο είναι μέσω της διατροφής και σε ασυνήθιστες περιστάσεις κατά την εισπνοή. [144] Νεογέννητα εκτίθενται λόγω της μεταφοράς HCB μέσω του πλακούντα και με το θηλασμό λόγω της λιποφιλίας του. Η χρόνια έκθεση μπορεί να προκαλέσει πορφυρία, ηπατοτοξικότητα, ανοσοκαταστολή, νευροτοξικότητα, καρδιοτοξικότητα, μεταβολές στο μεταβολισμό του ασβεστίου και αναπαραγωγικά προβλήματα. [145]

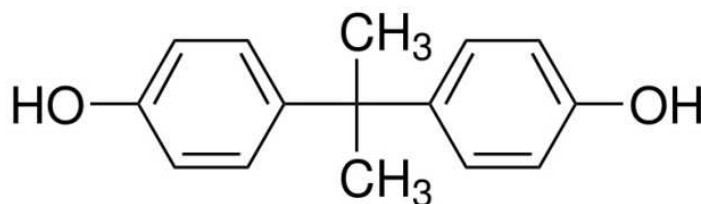
Κατά τη διάρκεια του 1955-1961 στη νοτιο-ανατολική Τουρκία, πάνω από 4.000 άνθρωποι είχαν κατά λάθος δηλητηριαστεί λόγω της κατάποσης εξαχλωροβενζολίου που είχε προστεθεί στο σιτάρι ως μυκητοκτόνο. Τα εκτεθειμένα άτομα εμφάνισαν ένα τεράστιο φάσμα συμπτωμάτων, όπως δερματολογικά, νευρολογικά και ορθοπεδικά προβλήματα. Το εξαχλωροβενζόλιο συσχετίστηκε με την οστεοπόρωση και την ανώδυνη αρθρίτιδα (πρήξιμο των αρθρώσεων διακριτό από τη ρευματοειδή αρθρίτιδα). [146, 146, 148]

Μετά από 2-3 χρόνια έκθεσης, η δράση του εξαχλωροβενζολίου στο οστό μπορεί να παραμείνει για 20 ή 30 χρόνια. Οι μηχανισμοί για αυτό το εύρημα παραμένουν άγνωστοι. Η αύξηση της αρθρίτιδας που παρατηρήθηκε σε έκθεση του ανθρώπινου πληθυσμού δεν έχει παρατηρηθεί σε μελέτες σε ζώα. Σε πειραματόζωα, η έκθεση σε εξαχλωροβενζόλιο προκαλεί δόσοεξαρτώμενες αυξήσεις στην πυκνότητα του μηριαίου οστού (οστεοσκλήρυνσης) και της φλοιώδης περιοχής σε αρσενικούς αρουραίους. Ο εικαζόμενος μηχανισμός της σκελετικής δράσης συνεπάγεται μείωση της οστικής επαναρρόφησης. [149, 150] Οι προφανείς διαφορές μεταξύ των διαπιστώσεων στα εργαστηριακά ζώα που εκτέθηκαν και σε ανθρώπους που εκτίθενται τυχαία δικαιολογούν περαιτέρω έρευνα.

4.5. Δισφαινόλη Α (BPA)

Η δισφαινόλη Α (BPA) (εικόνα 4.6.) είναι ένα από τα μεγαλύτερα σε όγκο χημικά που παράγεται σε όλο τον κόσμο και περίπου 100 τόνοι απελευθερώνονται στην ατμόσφαιρα κάθε χρόνο. Χρησιμοποιείται ευρέως σε πλήθος αντικειμένων

καθημερινής χρήσης καθώς αποτελεί τη βασική ένωση στην παρασκευή πολυανθρακικών πλαστικών και στην επένδυση ρητίνης σε κονσέρβες τροφίμων και ποτών καθώς και σαν πρόσθετο σε πολλά άλλα πλαστικά όπως το χλωριούχο πολυβινύλιο και το τερεφθαλικό πολυαιθυλένιο αλλά και σε οδοντιατρικά στεγανωτικά υλικά. [151]



Εικόνα 4.6. Χημική δομή της δισφαινόλης Α

Η δισφαινόλη Α θεωρείται ως ξενοοιστρογόνο επειδή συνδέεται με τους υποδοχείς των οιστρογόνων με περίπου 10.000 φορές μικρότερη συγγένεια από τη 17β-οιστραδιόλη και παρουσιάζει οιστρογονικές ιδιότητες όταν μελετηθεί σε *in vitro* συστήματα προσδιορισμού. [152] Υπάρχουν σημαντικά διαφορετικές απόψεις σχετικά με τη δραστηριότητα της BPA, η οποία μεταβάλλεται σε σχέση με τη 17β-οιστραδιόλη ως συνάρτηση και των 2 υποτύπων των πυρηνικών υποδοχέων, του ERa και του ERb. [153]

Οι επιδράσεις της δισφαινόλης Α ποικίλλουν ανάλογα με τη δόση και το χρόνο έκθεσης. Η προγεννητική και νεογνική περίοδος είναι τα πιο ευάλωτα παράθυρα της έκθεσης. Μελέτες σε τρωκτικά έχουν αναγνωρίσει δυσμενείς επιδράσεις της BPA σε επίπεδα ίσα ή κάτω από το τρέχων αποδεκτό ημερήσιο επίπεδο πρόσληψης για αυτή την ένωση. [154]

Ενώ η πλειοψηφία της έρευνας σχετικά με τη BPA έχει διεξαχθεί σε ζώα και καλλιέργειες κυττάρων, υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις ότι παρόμοιες ενέργειες συμβαίνουν στον άνθρωπο. Στους ανθρώπους, τα αυξημένα επίπεδα της BPA σε ενήλικες έχουν συσχετιστεί με διάφορες ασθένειες. Μέχρι σήμερα, τα αυξημένα επίπεδα έκθεσης σε BPA έχει αναφερθεί ότι συνδέονται με το διαβήτη, την καρδιαγγειακή νόσο και την αλλοίωση των ηπατικών ενζύμων. Έχει αναφερθεί επίσης ότι στις γυναίκες συνδέεται με επαναλαμβανόμενες αποβολές καθώς και με

αύξηση του αριθμού των πρόωρων τοκετών. Σε γυναίκες που υποβάλλονται σε εξωσωματική γονιμοποίηση, τα αυξημένα επίπεδα της BPA έχουν συσχετισθεί με μια μείωση στα μέγιστα επίπεδα οιστραδιόλης και μειωμένο αριθμό ανάκτησης ωαρίων, ενώ σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, συνδέθηκε με αυξημένη φλεγμονή και οξειδωτικό στρες. Μείωση της ποιότητας του σπέρματος και βλάβες στο DNA του σπέρματος έχουν αναφερθεί στους άνδρες. Αυτά τα δεδομένα από τις μελέτες αποκαλύπτουν μια συσχέτιση ανάμεσα στα επίπεδα της BPA και τα θέματα υγείας στους ενήλικες αλλά δεν μπορούν να αποδείξουν την αιτιότητα. [155]

Η άμεση επίδραση της δισφαινόλης A στους οστεοκλάστες και στους οστεοβλάστες εξετάστηκε χρησιμοποιώντας ένα σύστημα κλιμάκων καλλιέργειας χρυσόψαρων. Η ανθεκτική στο τρυγικό όξινη φωσφατάση (TRAP) και η αλκαλική φωσφατάση (ALP) χρησιμοποιήθηκαν ως δείκτες των οστεοκλαστών και των οστεοβλαστών, αντίστοιχα. Η δισφαινόλη A κατέστειλε σημαντικά τη δραστηριότητα τόσο της TRAP όσο και της ALP. Αυτή η μελέτη είναι η πρώτη που αποδεικνύει ότι η δισφαινόλη A μπορεί να καταστείλει άμεσα τους οστεοβλάστες και τους οστεοκλάστες των σπονδυλωτών, η οποία υποδηλώνει σαφώς ότι αυτή η κλίμακα σε ένα *in vitro* σύστημα προσδιορισμού μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την εκτίμηση των επιδράσεων των ενδοκρινικών διαταρακτών στα κύτταρα των οστών. [156]

Σε οστεοβλάστες της κυτταρικής σειράς ποντικού MC3T3-E1, η δισφαινόλη A αύξησε τη δραστηριότητα της αλκαλικής φωσφατάσης (ALP) και το κυτταρικό περιεχόμενο του ασβεστίου (Ca) και του φωσφόρου (P), τα οποία αποτελούν δείκτες της μεταλλοφορίας. Η αυξημένη δραστηριότητα της αλκαλικής φωσφατάσης και η βελτιωμένη μεταλλοποίηση των οστών σε κύτταρα MC3T3-E1, υποδηλώνουν ότι η BPA εμπλέκεται στο μεταβολισμό των οστών. [157]

Σε μια μελέτη σε Sprague-Dawley αρουραίους, αξιολόγησαν τις αρνητικές επιπτώσεις της δισφαινόλης A κατά την έναρξη, τη διατήρηση της εγκυμοσύνης και την εμβρυϊκή ανάπτυξη μετά από έκθεση της μητέρας σε όλη τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Παρατηρήθηκε μια καθυστέρηση στην οστεοποίηση του σκελετού των εμβρύων αρουραίων μετά από χορήγηση μέσω καθετήρα της BPA στα θηλυκά από τις ημέρες 1 έως 20 της κύησης σε υψηλές δόσεις 1.000 mg / kg. Ειδικότερα, ο αριθμός των κέντρων οστεοποίησης του στερνιδίου, του μετακάρπιου, του μετατάρσιου και των φαλάγγων μειώθηκε σημαντικά. [158]

Μολονότι οι υψηλές δόσεις της BPA έδειξαν να έχουν τοξικά αποτελέσματα στον οστικό μεταβολισμό και στη σκελετική ανάπτυξη, άλλες μελέτες αποδεικνύουν ότι οι χαμηλότερες δόσεις της (0,1 και 1% w / w) στη διατροφή, για 5 μήνες, σε θηλυκά ποντίκια που στερούνται το γονίδιο της αρωματάσης Cyp19, έχουν ως αποτέλεσμα την πρόληψη της απώλειας οστού. Ειδικότερα, η διατροφή με χορήγηση BPA, αντιστρέφει πλήρως την απώλεια του μηριαίου σπογγώδους οστού που παρατηρήθηκε σε Cyp19 knockout ποντίκια, με την αύξηση του μηριαίου οστού με ένα δοσοεξαρτώμενο τρόπο (η 1% w / w χορήγηση BPA ήταν πιο αποτελεσματική από 0,1% w / w) και δεν μετέβαλλε την οστική πυκνότητα του μηριαίου σε άγριους ποντικούς. Έτσι, η BPA φάνηκε ότι ασκεί οιστρογονική δραστηριότητα χωρίς εμφανείς δυσμενείς επιπτώσεις. [159]

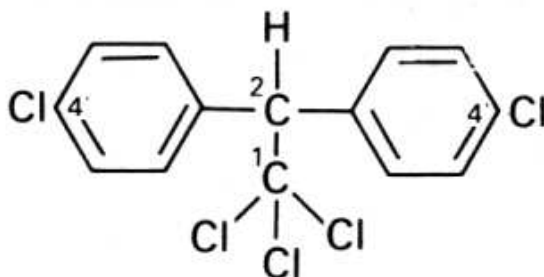
Σε μία πρόσφατη μελέτη ερεύνησαν τις επιπτώσεις της έκθεσης σε χαμηλές δόσεις BPA στη γεωμετρία των οστών και στην αντοχή σε στρέψη. Ποντίκια C57BL / 6 εκτέθηκαν σε BPA, 10 μg / kg / ημέρα, από την 11ημέρα της κύησης έως τη 12 μεταγεννητική ημέρα μέσω καθετήρα. Παρατηρήθηκε αύξηση του μήκους του μηριαίου κατά 2,3% στα αρσενικά και 1,0% στα θηλυκά. [160]

Στη μελέτη των Hwang et al. (2013) εξέτασαν τις άμεσες επιπτώσεις της δισφαινόλης A σε *in vitro* συστήματα καλλιέργειας οστεοκλαστών και οστεοβλαστών. Βρέθηκε ότι η BPA επηρεάζει άμεσα την οστεοκλαστογένεση και την οστεοβλαστογένεση κατά τη διαδικασία της διαφοροποίησης και της απόπτωσης *in vitro*. Τα δεδομένα αυτά υποδηλώνουν ότι η BPA καταστέλλει τη διαφοροποίηση των κυττάρων και την επιβίωση. [161]

4.6. DDT (p,p'-Διχλωροδιφαινυλοτριχλωροαιθάνιο)

Το DDT [p,p'-διχλωροδιφαινυλοτριχλωροαιθάνιο που επίσης ονομάζεται 1,1,1-τρίχλωρο-2,2 δις (4 -χλωροφαινυλ) αιθάνιο] (εικόνα 4.7.) είναι ένας επίμονος περιβαλλοντικός ρύπος, γνωστός για τις εντομοκτόνες ιδιότητές του και η ευρεία χρήση του έχει οδηγήσει σε παγκόσμια μόλυνση. Το DDT συντέθηκε πρώτη φορά το 1874 από τον Othmar Zeidler, όμως η ανακάλυψη των εντομοκτόνων ιδιοτήτων του έγινε το 1939 από τον Paul Hermann Müller. Αρχικά χρησιμοποιήθηκε για την προστασία των στρατιωτικών περιοχών και του προσωπικού κατά της ελονοσίας, του

τύφου, και άλλων ασθενειών που μεταδίδονται μέσω φορέων. Έγινε γνωστό κατά τη χρήση του από αμερικανικά στρατεύματα το 1942-43 σε ελώδεις περιοχές της Ευρώπης και της Ασίας. Η πιο σημαντική επιτυχία της χρήσης του DDT υπήρξε η καταπολέμηση της επιδημίας του τύφου στη Νάπολη τον Ιανουάριο του 1944.



Εικόνα 4.7. Χημική δομή του DDT

Η εμπορική χρήση του ξεκίνησε το 1945 και χρησιμοποιήθηκε ευρέως στη γεωργία για την καταπολέμηση εντόμων που κατέστρεφαν τη γεωργική παραγωγή λόγω του μικρού κόστους και του εύκολου διασκορπισμού του. Επίσης χρησιμοποιήθηκε συστηματικά στην καταπολέμηση των κουνουπιών και άλλων εντόμων στην Ευρώπη, στην Ινδία, τη σημερινή Σρι Λάνκα και τη Νότιο Αμερική. Εκείνη την εποχή, τα οφέλη για τη δημόσια υγεία του DDT είχαν θεωρηθεί τόσο μεγάλα που ο Müller τιμήθηκε με το βραβείο Βραβείο Νόμπελ Φυσιολογίας και Ιατρικής το 1948. Το 1955 η Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας (ΠΟΥ) άρχισε να χρησιμοποιεί το DDT ευρύτατα για την καταπολέμηση της ελονοσίας σε όλο τον κόσμο λόγω της αποτελεσματικότητας και της εύκολης και φθηνής εφαρμογής του. [162]

Λόγω των λιπόφιλων ιδιοτήτων του, το DDT έχει υψηλό δυναμικό βιοσυσσώρευσης. Μπορεί να αποθηκευτεί σε όλους τους ιστούς, αλλά βρίσκεται κυρίως στο λίπος. Με το μεγάλο χρόνο ημίσειας ζωής, 10 έτη και την ευρεία χρήση του, έχει βρεθεί σε όλα τα πτηνά και τα ψάρια που εξετάστηκαν από τις πιο άνωδρες ερήμους ως τις βαθύτερες θάλασσες. Βιομεγεθύνεται μέσω της τροφικής αλυσίδας με κορυφή τους κορυφαίους θηρευτές, όπως τα αρπακτικά πτηνά. Θεωρήθηκε υπεύθυνο για τη λείανση - λέπτυνση του κελύφους των αυγών αρπακτικών πτηνών που οδήγησε στον περιορισμό του πληθυσμού τους, εγκυμονώντας ακόμα και τον κίνδυνο

της πλήρους εξαφάνισής τους. [163] Λόγω των επιπτώσεων του στην αναπαραγωγή των πτηνών, που αποτυπώθηκαν στο βιβλίο της Rachel Carson «Silent Spring» [98] (εικόνα 4.8.) και της βιοσυσσωρευσης του στο περιβάλλον, τελικά απαγορεύτηκε στις περισσότερες χώρες από τα μέσα της δεκαετίας του 1970. Παρά το γεγονός όμως ότι το DDT έχει απαγορευτεί σε πολλές χώρες, εξακολουθεί μέχρι και σήμερα να χρησιμοποιείται για τον έλεγχο της ελονοσίας, τον τυφοειδή και το δάγκειο πυρετό σε ορισμένα μέρη του κόσμου.



Εικόνα 4.8. Το περίφημο βιβλίο της Rachel Carson «Silent Spring» (Σιωπηλή Άνοιξη). Εκδόθηκε το 1962 και βοήθησε να ξεκινήσει το σύγχρονο αμερικάνικο περιβαλλοντικό κίνημα.

Το DDE (διχλωροδιφαινυλοδιχλωροαιθυλένιο) και το DDD (διχλωροδιφαινυλοδιχλωροαιθάνιο) είναι οι κύριοι μεταβολίτες του DDT και τα προϊόντα αποικοδόμησης του στο περιβάλλον. Το DDE είναι η ένωση που συνήθως βρίσκεται στον ανθρώπινο ιστό στην υψηλότερη συγκέντρωση. Ο γενικός πληθυσμός εκτίθεται σε DDT κυρίως μέσω των τροφίμων, λαμβάνοντας υπόψη ότι η επαγγελματική έκθεση είναι κυρίως μέσω της εισπνοής και της δερματικής επαφής. Το DDT και το DDE μπορεί επίσης να μεταφέρονται από τον πλακούντα και το μητρικό γάλα σε έμβρυα και βρέφη. [165]

Πιθανοί μηχανισμοί της δράσης του DDT στον άνθρωπο είναι η γονοτοξικότητα και η ενδοκρινική διατάραξη. Εμφανίζει ανταγωνιστική δέσμευση στους υποδοχείς ανδρογόνων, ενεργοποίηση των ευαίσθητων στα ανδρογόνα κυττάρων

πολλαπλασιασμού και διέγερση της παραγωγής των υποδοχέων οιστρογόνων. Επίσης είναι αγωνιστής των υποδοχέων οιστρογόνων και ανταγωνιστής των υποδοχέων προγεστερόνης. [166] Αποτελεί πιθανή αιτία ενδομητρίωσης, διατάραξης της έμμηνης ρύσης, του μήκους της κύησης και της διάρκειας της γαλουχίας καθώς και πιθανή διατάραξη της ποιότητας του σπέρματος στον άνθρωπο. Αποτελεί παράγοντα κινδύνου για πρόωρο τοκετό και χαμηλό βάρος γέννησης και μπορεί να βλάψει την ικανότητα της μητέρας να θηλάζει. Κάποιες πρόσφατες μελέτες δείχνουν μια σχέση μεταξύ της ενδομήτριας έκθεσης στο DDT και της αναπτυξιακής νευροτοξικότητας καθώς και των επιπέδων των ορμονών του θυρεοειδούς. Στοιχεία από επιδημιολογικές μελέτες δείχνουν ότι προκαλεί καρκίνο του ήπατος, του παγκρέατος και του μαστού. Υπάρχουν αντικρουόμενες απόψεις σχετικά με τη συμβολή του στη λευχαιμία, στο λέμφωμα και τον καρκίνο των όρχεων. [167, 168]

Οι επιδημιολογικές μελέτες για τις επιπτώσεις του DDT στα οστά είναι λίγες και δείχνουν αντικρουόμενα στοιχεία. Σε μία συγχρονική μελέτη σε 68 γυναίκες, που ανέφεραν επαρκής διαιτητική πρόσληψη ασβεστίου, τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η έκθεση σε DDT μπορεί να σχετίζεται με μειωμένη οστική πυκνότητα. [169] Σε μια άλλη μελέτη, επίσης συγχρονική, σε 115 άνδρες (μέση ηλικία τα 63 έτη, εύρος 40-75 έτη) από το γενικό πληθυσμό της Σουηδίας, βρέθηκε μια ασθενής σύνδεση μεταξύ της οστικής πυκνότητας και των επιπέδων στον ορό του p, p'-DDE. [170]

Το p,p'-DDD, μεταβολίτης του DDT, φαίνεται να ασκεί αρνητική επίδραση στα επίπεδα του IGF 1 (στην πραγματικότητα, μία αρνητική διαμόρφωση του άξονα της GH). Μπορεί επίσης να έχει δυσμενή επίδραση στην 5-αποϊωδινάση, η οποία καταλύει τη μετατροπή της θυροξίνης (T4) σε τριωδοθυρονίνη (T3) και στην ικανότητα των δεσμευτικών πρωτεϊνών θυροξίνης (διαταράσσοντας τη λειτουργία των χονδροκυττάρων και οστεοβλαστών). [171]

Οι πληροφορίες από μελέτες σε ζώα που εξέτασαν τη σχέση μεταξύ της έκθεσης σε DDT και αλλαγές στα οστά είναι περιορισμένες. Μια μελέτη στα μακρά οστά θηλυκών ανηλίκων αλιγατόρων, στη λίμνη Apopka, στη Φλόριντα, η οποία είναι μολυσμένη με DDT, έδειξε σημαντικά υψηλότερη οστική πυκνότητα του δοκιδωτού, συνολική οστική πυκνότητα και οστική περιεκτικότητα του δοκιδωτού, σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. [172] Σε ενήλικους αρσενικούς ευρωπαϊκούς κοινούς βατράχους (*Rana temporaria*) έγινε ένεση με p, p'-DDE (συνολική δόση: 0,01, 0,1, 1

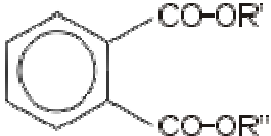
ή 10 mg p, p'-DDE / kg σωματικού βάρους) αντίστοιχα, και είχε ως αποτέλεσμα μια σημαντική μείωση στη φλοιώδη οστική πυκνότητα στη διάφυση σε αυτούς που εκτέθηκαν σε 1 mg p, p'-DDE. [172]

Από ότι φαίνεται οι υπάρχουσες πληροφορίες δεν υποστηρίζουν ισχυρά τις τοξικές επιδράσεις του DDT στα οστά.

4.7. Φθαλικοί εστέρες

Οι φθαλικές ενώσεις είναι εστέρες του φθαλικού οξέος και αποτελούν μια ομάδα τεχνητών χημικών ουσιών με ένα ευρύ φάσμα βιομηχανικών εφαρμογών. Στον πίνακα 4.1. απεικονίζονται οι κυριότεροι φθαλικοί εστέρες.

Πίνακας 4.1. Οι κυριότεροι φθαλικοί εστέρες. (* Ενδεικτικές μορφές αλκυλίων C9- και C10- . Οι αλκοόλες isononyl alcohol (INA) και isodecyl alcohol (IDA) δεν είναι καθαρές ενώσεις αλλά είναι μίγματα εννεανολών και δεκανολών, αντιστοίχως, ως εκ του τρόπου παραγωγής τους μέσω της διαδικασίας OXO (ολεφίνες C8 και C9 + "αέριο σύνθεσης"). Επομένως οι πλαστικοποιητές DINP και DIDP είναι μίγματα φθαλικών εστέρων ισομερών αλκοολών. [174]

Πλήρης ονομασία	Βραχυ-γραφία			Ιδιότητες / Εφαρμογές
		R'	R''	
di-methyl-phthalate	DMP	CH ₃ -	CH ₃ -	σ.ζ.: 283-284°C, d: 1,19 g/mL, διαλυτικό (π.χ. σε βερνίκια νυχιών), ως πλαστικοποιητής παραγώγων κυτταρίνης. Παλαιότερα χρησιμοποιήθηκε και ως εντομοαπωθητικό.
di-ethyl-phthalate	DEP	CH ₃ CH ₂ -	CH ₃ CH ₂ -	σ.ζ.: 295-302°C, d: 1,12 g/mL, χρησιμοποιείται κυρίως ως διαλύτης, ως πλαστικοποιητής παραγώγων κυτταρίνης και σε διάφορα καλλυντικά.
di-(n-butyl)-phthalate	DBP	CH ₃ [CH ₂] ₃ -	CH ₃ [CH ₂] ₃ -	σ.ζ.: 340°C, d: 1,05 g/mL, διαλύτης, στερεωτικό αρωμάτων, ως πλαστικοποιητής νιτροκυτταρίνης και πολυ(οξικού βινυλεστέρα).
di-(iso-butyl)-	DIBP	(CH ₃) ₂ CHCH ₂ -	(CH ₃) ₂ CHCH ₂ -	σ.ζ.: 320°C, d: 1,04 g/mL, πλαστικοποιητής πολυακρυ-

phthalate				λικών υλικών, εφαρμογές γενικά ανάλογες με εκείνες του DBP.
di-(n-octyl)-phthalate	DNOP	$\text{CH}_3[\text{CH}_2]_7-$	$\text{CH}_3[\text{CH}_2]_7-$	σ.ζ.: 390°C, d: 0,978 g/mL, ουσιαστικά ίδιες εφαρμογές με εκείνες του DEHP, το οποίο παράγεται σε πολύ μεγαλύτερες ποσότητες.
di-(2-ethyl-hexyl) phthalate ή di-octyl-phthalate	DEHP ή DOP	$\text{CH}_3[\text{CH}_2]_3\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{CH}_2-$	$\text{CH}_3[\text{CH}_2]_3\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{CH}_2-$	σ.ζ.: 385°C, d: 0,986 g/mL, αποτελεί τον κυριότερο πλαστικοποιητή εύκαμπτων ειδών από πουβινυλοχλωρίδιο (PVC) σε περιεκτικότητες από 1% έως 40%. Ιατρικά είδη (σωλήνες και σάκοι μετάγγισης αίματος). Σε μικρότερες ποσότητες ως διηλεκτρικό υλικό σε αντικατάσταση των πολυχλωριωμένων διφαινυλίων, ως ανενεργό συστατικό σε διάφορα εντομοκτόνα.
di-(isononyl)-phthalate	DINP	$\text{CH}_3\text{HX}_2\text{HX}(\text{HX}_3\text{HX}(\text{HX})_3\text{HX})_2]_3^*--$	$\text{CH}_3[\text{CH}_2]_3\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2^*--$	σ.ζ.: > 400°C, d: 0,975 g/mL, πλαστικοποιητής για είδη από πολυβινυλοχλωρίδιο, που θα εκτεθούν σε υψηλότερες θερμοκρασίες, ηλεκτρικά καλώδια, θερμομονωτικά υλικά και υλικά οροφών, παιδικά παιχνίδια, εσωτερικά πλαστικά αυτοκινήτων, σόλες υποδημάτων.
di-(isodecyl)-phthalate	DIDP	$(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)[\text{CH}_2]_3^*--$	$\text{CH}_3[\text{CH}_2]_3\text{HX}(\text{HX}_3\text{HX}(\text{HX})_3\text{HX})_3^*--$	σ.ζ.: > 400°C, d: 0,966 g/mL, σε εφαρμογές ανάλογες του DINP, σωλήνες ποτίσματος, πλαστικά δάπεδα, καλύμματα τοίχων, κουρτίνες μάνιου.
n-butyl-benzyl-phthalate	BBP	$\text{CH}_3[\text{CH}_2]_3-$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2-$	σ.ζ.: 370°C, d: 1,10 g/mL, πλαστικοποιητής για είδη PVC, όπως σε "πλίνθους" βινυλίου, πλαστικά δάπεδα, τεχνητό δέρμα, ηλεκτρικά καλώδια, είδη αυτοκινήτου.

Χρησιμοποιούνται κυρίως σε πλαστικά, όπως το πολυβινυλοχλωρίδιο (PVC), ως πλαστικοποιητές (ουσίες που προστίθενται στα πλαστικά προκειμένου να αυξηθεί η ελαστικότητα, η διαφάνεια, η αντοχή, και η μακροβιότητα τους). Υψηλού μοριακού βάρους φθαλικές ενώσεις (για παράδειγμα, ο DEHP, ο DINP και ο DNOP), χρησιμοποιούνται κυρίως ως πλαστικοποιητές στην παρασκευή εύκαμπτου βινυλίου το οποίο, με τη σειρά του, χρησιμοποιείται σε καταναλωτικά προϊόντα, σε επενδύσεις

δαπέδων και τοίχων, σε συσκευασίες τροφίμων και ιατρικές συσκευές. Κατασκευαστές χρησιμοποιούν τις φθαλικές ενώσεις χαμηλού μοριακού βάρους (για παράδειγμα, τον DEP και τον DBP) σε προϊόντα προσωπικής φροντίδας (αρώματα, λοσιόν, καλλυντικά), σε λάκες και βερνίκια, καθώς και σε ορισμένες φαρμακευτικές ουσίες. [175]

Η έκθεση σε φθαλικούς εστέρες γίνεται κατά κύριο λόγο μέσω της κατάποσης και της εισπνοής, αν και η δερματική έκθεση μπορεί να είναι σημαντική για κάποιες φθαλικές ενώσεις (π.χ. DEP). Ειδικό πληθυσμίο, όπως νεογνά σε μονάδες εντατικής θεραπείας, μπορεί να είναι ιδιαίτερα εκτεθειμένα σε DEHP μέσω της χρήσης ιατρικών συσκευών. Οι φθαλικοί εστέρες έχουν σύντομη ημιζωή, μεταβολίζονται γρήγορα, δεν συσσωρεύονται και απεκκρίνονται κυρίως στα ούρα. [176] Βρίσκονται στο σίελο, στο αίμα, στο αμνιακό υγρό, στα ούρα, στα σπερματικά υγρά καθώς και στο μητρικό γάλα. Η έκθεση σε υψηλές δόσεις ορισμένων φθαλικών ενώσεων προκαλεί αναπαραγωγική και αναπτυξιακή τοξικότητα σε αρσενικά και θηλυκά ζώα. Εμφανίζουν οιστρογονική και αντιανδρογονική δράση με αποτέλεσμα να επηρεάζουν το ενδοκρινικό και το αναπαραγωγικό σύστημα καθώς συνδέονται με τον οιστρογονικό (ER) και τον ανδρογονικό (AR) υποδοχέα αντίστοιχα και επιδρούν αρνητικά στα συστήματα αυτά. [177]

Σε αρκετές μελέτες σε ανθρώπους έχουν παρατηρήσει συσχέτιση των φθαλικών εστέρων με την ποιότητα του σπέρματος, τη μείωση της πρωκτογεννητικής απόστασης στα αγόρια, τον επιπολασμό του υποσπαδία, την κρυπορχία, τον καρκίνο των όρχεων, τη συντόμευση της κύησης, την πρόωρη ανάπτυξη του μαστού στα νεαρά κορίτσια, την παχυσαρκία και το διαβήτη, τον ηπατοκυτταρικό καρκίνο. Επί πλέον, οι φθαλικοί εστέρες φαίνεται ότι επηρεάζουν το αναπνευστικό σύστημα και συσχετίζονται με την πρόκληση άσθματος και αλλεργιών. [178]

Πολλές μελέτες σε ζώα έχουν δείξει ότι ορισμένοι φθαλικοί εστέρες προκαλούν τερατογένεση και αύξηση των σκελετικών δυσπλασιών, περιλαμβανομένης και της σχιστίας υπερώας (λυκόστομα), [179, 180] δυσμορφία των αυχενικών σπονδύλων, [179,180, 181, 182] δυσμορφία του θωρακικού σπονδύλου [179, 180, 181, 182, 183] καθυστερημένη οστεοποίηση των οστών, [184,185,186] παραμορφώσεις των μακρών οστών, [187] παραμόρφωση των πλευρών [180, 182, 183, 184, 186] και συγχώνευση του στερνιδίου. [179, 181]

Οι φθαλικοί εστέρες έχει βρεθεί ότι προκαλούν σημαντική αύξηση του αριθμού των σκελετικών δυσπλασιών, όπως παραμόρφωση των θωρακικών σπονδύλων και συγχώνευση των σπονδυλικών τόξων σε έμβρυα αρουραίων. [179] Επίσης, τερατογένεση και εμβρυική θνησιμότητα παρατηρήθηκε σε 11-20 ημερών έμβρυα, αρουραίων μητέρων, που τρέφονται με μια δίαιτα που περιείχε 2% του βενζυλοβούτυλο φθαλικού εστέρα (BBP). Η χορήγηση του BBP κατά το πρώτο εξάμηνο της εγκυμοσύνης είχε ως αποτέλεσμα εμβρυϊκή θνησιμότητα. [188]

In vitro έρευνες, που μελέτησαν τα αποτελέσματα του BBP και του δι-n-βουτυλο φθαλικού εστέρα (DBP) σε οστεοβλάστες αρουραίου Py1a, αποδεικνύουν ότι οι ανωτέρω οιστρογονομιμητικές ενώσεις τροποποιούν τον ενδοκυτταρικό εντοπισμό του παράγοντα ανάπτυξης των ινοβλαστών-2 (FGF-2), έναν από τους σημαντικότερους ρυθμιστές της οστικής ανακατασκευής. [189, 190, 191] Η εμβρυοτοξικότητα και οι σκελετικές δυσπλασίες σε αρουραίους [179, 188] θα μπορούσαν να αποδοθούν στην παρεμβολή των φθαλικών ενώσεων στην ενδοκυτταρική σηματοδότηση και τις λειτουργίες του FGF-2, κατά τη διάρκεια του σχηματισμού της διαφοροποίησης και του οστού.

Μια ενδιαφέρουσα in vivo μελέτη δείχνει ότι όταν θηλυκοί αρουραίοι σιτίστηκαν μέσω καθετήρα με δι-ισοεπυλο-φθαλικό εστέρα (DIHP) (300 και 750 mg / kg) στις ημέρες κύησης 6-20, εκδηλώθηκαν πολυάριθμες σκελετικές αποκλείσεις και δυσπλασίες στα έμβρυα συμπεριλαμβανομένων ανωμαλιών των πλευρών και της σπονδυλικής στήλης, στην ομάδα που λάμβαναν υψηλό δόση DIHP. [192] Παρόμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν και με τη χορήγηση του δι- n -εξυλο-φθαλικού εστέρα (DnHP) και του δικυκλοεξυλοφθαλικού εστέρα (DCHP) σε θηλυκούς αρουραίους. [186] Οι φθαλικοί εστέρες προκαλούν δόσοεξαρτώμενη τοξικότητα του εμβρύου που αντανακλάται σε σοβαρές σκελετικές δυσμορφίες και ανισορροπία στην ομοίωση των οστών.

Ο μηχανισμός της επαγόμενης από τους φθαλικούς εστέρες σκελετικής δυσπλασίας δεν είναι εντελώς σαφής. Μια in vitro μελέτη έδειξε ότι οι φθαλικοί εστέρες θα μπορούσαν να επάγουν την απόπτωση των οστεοβλαστών ποντικού, εν μέρους μέσω της ενεργοποίησης του ογκοκατασταλτικού γονιδίου P53. [193] Ωστόσο, καμία μελέτη δεν έχει τεκμηριώσει στον άνθρωπο σαφής επιδράσεις στα οστά λόγω της έκθεσης σε φθαλικούς εστέρες.

4.8. Οργανοκασσιτερικές ενώσεις (ΟΤ)

Οι οργανοκασσιτερικές ενώσεις προκύπτουν από την προσθήκη οργανικών ομάδων στον ανόργανο κασσίτερο, έχουν γενικό τύπο R_nSnX_{4-n} , ($n = 1 - 4$), όπου $R =$ αλκύλιο ή αρύλιο, $X =$ ανιόν, π.χ. αλογοανιόν, ανιόν οργανικού οξέος, υδροξείδιο και είναι πανταχού παρόντες στο περιβάλλον. Οι οργανοκασσιτερικές ενώσεις χρησιμοποιούνται ευρέως στη γεωργία και τη βιομηχανία ως βιοκτόνα, συντηρητικά ξύλου και σταθεροποιητές για το πολυμερές πολυβινυλοχλωρίδιο. Ειδικότερα, ο τριβουτυλοκασσίτερος (TBT) και ο τριφαινυλοκασσιτέρος (TPT) έχουν χρησιμοποιηθεί ευρέως ως βιοκτόνα σε υφαλοχρώματα στα πλοία (κυρίως ο TBT) αλλά και στα δίκτυα και συνέβαλαν σε μεγάλο βαθμό στη μόλυνση θαλάσσιων περιοχών. Ο TPT και ο TBT είναι γνωστοί ως ενδοκρινικοί διαταράκτες και η συσσώρευση τους έχει αναφερθεί σε θαλάσσια ψάρια και σε θηλαστικά, [194, 195] με αποτέλεσμα να είναι τοξικοί προς ένα αριθμό οργάνων. [196]

Ιδιαίτερα ο τριβουτυλοκασσίτερος (TBT) συσχετίζεται με το imposex (εικόνα 4.9.) δηλαδή σχηματισμός αρσενικών γεννητικά όργανα σε θηλυκά, ιδίως στα γαστρόποδα. [197, 198]

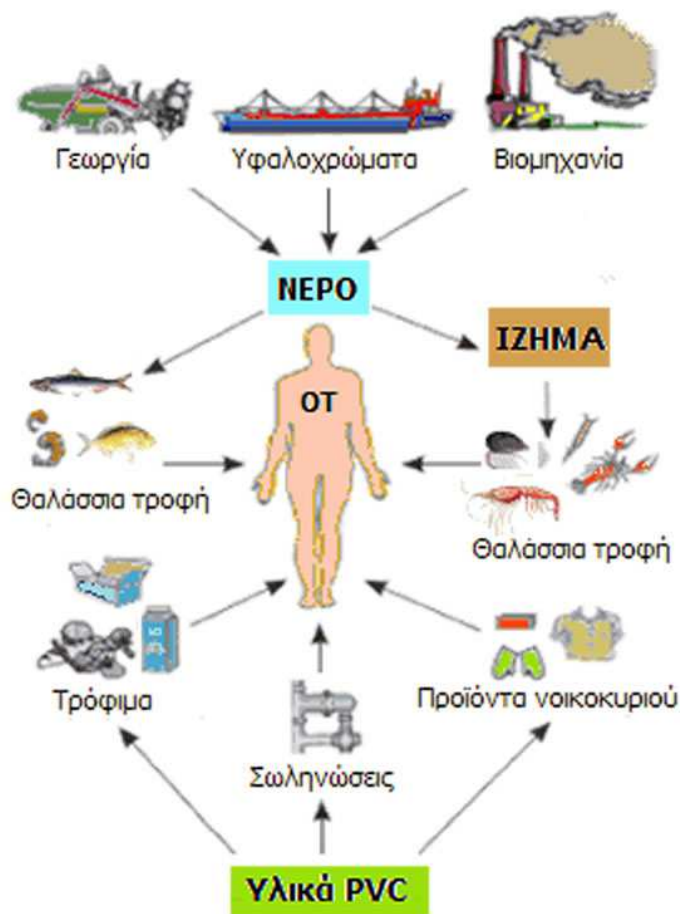


Εικόνα 4.9. Θηλυκό (αριστερά) και αρσενικό (δεξιά) οστρακόδερμο *Thais Orbita* (χωρίς κέλυφος). Τυπική περίπτωση imposex όπου στο θηλυκό είδος έχει αναπτυχθεί αρσενικό όργανο αναπαραγωγής. [203]

Η ανωμαλία αυτή παρατηρήθηκε για πρώτη φορά τη δεκαετία του 1970 στο θαλάσσιο σαλιγκάρι *Nucella lapillus* αλλά σύντομα διαπιστώθηκε η ίδια ανωμαλία σε πολλά άλλα είδη γαστροπόδων σε όλο τον κόσμο. Οι έρευνες έδειξαν ότι οφείλεται στην έντονη βιοσυσσώρευση των ενώσεων του TBT, οι οποίες αυξάνουν τα επίπεδα της τεστοστερόνης στους θηλυκούς οργανισμούς. Τροποποιήσεις στην ενδοκρινική λειτουργία έχουν τεκμηριωθεί επίσης στη διαδικασία της αρρενοποίησης θήλεων μαλακίων [199, 200] και σε είδη ψαριών. [201, 202]

Ο TBT θεωρείται μία από τις σοβαρότερες τοξικές ενώσεις στο υδρόβιο περιβάλλον. Το 2001 ο IMO (International Maritime Organization, Διεθνής Οργανισμός Θάλασσας) πρότεινε την απαγόρευση της χρήσης του TBT διεθνώς από το 2003. [203]

Ο άνθρωπος εκτίθεται στις οργανοκασσιτερικές ενώσεις μέσω πολλών ανθρωπογενών πηγών (εικόνα 4.10.).



Εικόνα 4.10. Πηγές έκθεσης του ανθρώπου στις οργανοκασσιτερικές ενώσεις (OT). [137]

Οι σημαντικότεροι τρόποι έκθεσης του άνθρωπου είναι : η εισπνοή, η απορρόφηση από το δέρμα , η έμμεση επαφή με προϊόντα καθημερινής χρήσης που περιέχουν ΟΤ και η κατανάλωση ρυπασμένης (κυρίως θαλάσσιας) τροφής. [203] Η κατανάλωση μολυσμένης θαλάσσιας τροφής αποτελεί τη σημαντικότερη πηγή έκθεσης του ανθρώπου σε οργανοκασσιτερικές ενώσεις, αφού οι συγκεντρώσεις τους στο περιβάλλον έχουν αυξηθεί , όπως επίσης και η κατανάλωση αλιευμάτων και ο TBT προκαλεί τον κυριότερο κίνδυνο για τους ανθρώπους που εκτίθενται. [204] Με βάση την ανοσολογική τοξικότητα έχει προταθεί μια Ανεκτή Ημερήσια Δόση (Tolerable Daily Intake, TDI) στο επίπεδο των 0,25 $\mu\text{g} / \text{kg}$. [139]

Μελέτες έχουν δείξει ότι θαλάσσιες ενυδρίδες και ρινοδέλφια μπορεί να έχουν εξαιρετικά υψηλά επίπεδα TBT στο συκώτι τους. [206] Ο TBT έχει χαρακτηριστεί ως ηπατοτοξικός και διαταράκτης του ενδοκρινικού συστήματος στα θηλαστικά και φαίνεται να προκαλεί επίσης καταστολή του ανοσοποιητικού συστήματος. Η έκθεση των ανθρώπων σε οργανοκασσιτερικές ενώσεις οι τοξικές επιδράσεις τους δεν έχουν ερευνηθεί εκτενώς ως σήμερα. [203]

Οι Adeeko et al. (2003) έχουν διερευνήσει τις συνέπειες της έκθεσης σε τριβουτυλοκασσίτερο (TBT) κατά τη διάρκεια της κύησης, στην έκβαση της εγκυμοσύνης με τη χρήση Sprague-Dawley μοντέλο αρουραίου. Οι συγγραφείς ανέφεραν ότι η έκθεση σε χλωριούχο τριβουτυλκασσίτερο σε δόσεις των 10 ή 20 mg / kg , στην 0-19 ημέρα κύησης, συνδέθηκε με μειωμένη οστεοποίηση στα έμβρυα. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες του TBT στην οστεοποίηση του σκελετού των εμβρύων θα μπορούσαν να συνδεθούν με τις διαταραχές στη μητέρα της ομοιοστάσης των θυρεοειδικών ορμονών μετά τη χορήγηση αυτής της χημικής ουσίας. [207]

Μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε ποντίκια έδειξαν ότι η έγχυση TBT (1 mg / kg) σε έγκυες μητέρες ανέστειλε την ασβεστοποίηση του άνω ινιακού οστού στα έμβρυα και επιπλέον παρατηρήθηκε καθυστέρηση στην οστεοποίηση σε ορισμένα μετακάρπια και μετατάρσια οστά. Επιπλέον, η μοριακή ανταπόκριση και οι ενδοκυτταρικές αλληλεπιδράσεις αυτών των *in vivo* δεδομένων για τις επιδράσεις του TBT στα οστά διερευνήθηκαν επίσης *in vitro* χρησιμοποιώντας, ως πρότυπο, κρανιακά οστεοβλαστικά κύτταρα αρουραίου (κύτταρα ROB). Ο TBT (10^{-8} και 10^{-7} M) κατέστειλε τα επίπεδα έκφρασης της αλκαλικής φωσφατάσης και της

οστεοκαλσίνης και παρενέβη στη σηματοδότηση του ασβεστίου και την εναπόθεση του σε κύτταρα ROB. Συνεπώς, η καθυστερημένη οστεοποίηση του εμβρυϊκού σκελετού θα μπορούσε να οφείλεται σε αλλοίωση λόγω του TBT σημαντικών δεικτών που διαφοροποιούν την κλιμακωτή ακολουθία σηματοδότησης στους οστεοβλάστες. [208]

Όσον αφορά τις επιπτώσεις των οργανοκασσιτερικών ενώσεων στον οστεοκλαστικό μεταβολισμό, οι Yonezawa et al. (2007) ανέφεραν ότι χαμηλές συγκεντρώσεις (3-30 nM) του TBT και του TPT μπορεί να καταστείλουν την διαφοροποίηση οστεοκλαστών των μονοκυτταρικών RAW264.7 κυττάρων ποντικού, μειώνοντας τον πυρηνικό παράγοντα των ενεργοποιημένων T κύτταρων (NFAT) c1 και ενεργοποιώντας την έκφραση της πρωτεΐνης-1 (AP-1) μέσω ενός μονοπατιού εξαρτώμενου από τον υποδοχέα ρετινοϊκού οξέος RAR / RXR. [209]

Δεδομένα σχετικά με τις επιπτώσεις του TBT στην ανάπτυξη των δοντιών και τον οδοντικό σχηματισμό σκληρού ιστού παρουσιάστηκαν από τους Salmela et al. (2008). [210] Οι συγγραφείς χρησιμοποίησαν ως μοντέλα εμβρυϊκές μοριακές καλλιέργειες δοντιών από έμβρυα ποντικών την 18 ημέρα της κυοφορίας. Η χορήγηση TBT (0.1, 0.5 και 1 μ M) προκάλεσε επιβράδυνση της ανάπτυξης της ανοργανοποίησης της οδοντίνης και του σχηματισμού της αδαμαντίνης των πρώτων γομφίων που είχε ως αποτέλεσμα μικρότερο από την αντίστοιχο έλεγχο των δοντιών. Στους δεύτερους γομφίους που εκτέθηκαν σε TBT παρατηρήθηκε λεπτότερη οδοντίνη και φύματα καθώς και λιγότερες αλλαγές στο αστεροειδές δίκτυο του οργάνου της αδαμαντίνης.

Επιπλέον, ο TBT ήταν σε θέση να αυξήσει την απόπτωση στα επιθηλιακά όργανα αδαμαντίνης, κυρίως στους πρώτους γομφίους. Έτσι, αυτή η ένωση φαίνεται να εμπλέκεται στις επιθηλιακές-μεσεγχυματικές αλληλεπιδράσεις, που είναι ουσιαστικής σημασίας για την ανάπτυξη των δοντιών. Να σημειωθεί ότι οι δυσμενείς επιδράσεις του TBT σχετίστηκαν με το αναπτυξιακό στάδιο χορήγησής του.

Πράγματι, έχει αναφερθεί ότι πρώτοι γομφίοι της κάτω γνάθου ποντικού, που καλλιεργήθηκαν για 3, 5, ή 7 ημέρες και εκτέθηκαν σε 1.0 μ M TBT, έδειξαν μειωμένη έκφραση των γονιδίων που εμπλέκονται στην ανοργανοποίηση της οδοντίνης και της αδαμαντίνης όπως τα γονίδια της οστεοκαλσίνης, του συστήματος των μεταλλοπρωτεϊνών 20 και των σιαλοφωσφοπρωτεϊνών της οδοντίνης. Από την

άλλη πλευρά, μία αύξηση της οστεοκαλσίνης παρατηρήθηκε στα επιθηλιακά όργανα της αδαμαντίνης με την αναστολή της ανοργανοποίησης της οδοντίνης και του σχηματισμού της αδαμαντίνης ως πιθανές συνέπειες. [211]

Επιπλέον, οι Koskela et al. (2012) [146] ισχυρίστηκαν ότι η συνδυασμένη έκθεση σε TBT (10 nM) και 2,3,7,8-τετραχλωροδιβενζο-p-διοξίνη (TCDD) (1 nM) είχαν ως αποτέλεσμα συνεργιστικές αρνητικές επιπτώσεις στους πρόδρομους οστεοβλάστες. Η συνδυασμένη έκθεση επηρεάζει το ρόλο των μεσολαβητών της οστεογένεσης, όπως η αλκαλική φωσφατάση και η οστεοκαλσίνη, καθώς και την οστεοκλαστογένεση, πολύ περισσότερο από την επιμέρους έκθεση. Έτσι, είναι κατανοητό ότι οι συνεργιστικές ιδιότητες αυτών των ενδοκρινικών διαταρακτών μπορούν να οδηγήσουν σε μειωμένη οστική ομοιόσταση με τα επιβλαβή τους αποτελέσματα στη διαφοροποίηση των μεσεγχειματικών βλαστικών κυττάρων (MSCs).

5. ΚΑΔΜΙΟ ΚΑΙ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ

Το κάδμιο (Cd) ανήκει στα στοιχεία της ομάδας ΙΙΒ του περιοδικού πίνακα και αποτελεί ένα πανταχού παρών παγκόσμιο περιβαλλοντικό ρύπο. Το κάδμιο ανακαλύφθηκε το 1817 ταυτόχρονα από το Γερμανό χημικό Friedrich Stromeyer και τον Karl Samuel Leberecht Hermann, [213] κατά την ανάλυση δειγμάτων ανθρακικού ψευδαργύρου και οξειδίου του ψευδαργύρου. Το μέταλλο ονομάστηκε κάδμιο από το αρχαίο ελληνικό όνομα «καδμεία», αρχαία ονομασία του ορυκτού καλαμίνα, το οποίο σήμαινε ανθρακικός ψευδάργυρος ($ZnCO_3$) στο οποίο βρίσκεται πάντοτε σε μικρές ποσότητες. Ο ανθρακικός ψευδάργυρος στην αρχαιότητα υπήρχε στη Θήβα όπου βασιλιάς ήταν ο Κάδμος.

Το κάδμιο εμφανίζεται ως δευτερεύον συστατικό στα περισσότερα μεταλλεύματα ψευδαργύρου και ως εκ τούτου είναι ένα υποπροϊόν της παραγωγής ψευδαργύρου. Χρησιμοποιείται ευρέως στις βιομηχανικές διεργασίες, π.χ.: στην επιμετάλλωση ως αντιδιαβρωτικός παράγοντα, ως σταθεροποιητής σε προϊόντα PVC, ως χρωστική σε χρώματα, απορροφητής νετρονίων σε πυρηνικούς αντιδραστήρες, καθώς και στην κατασκευή μπαταριών νικελίου-καδμίου. [214]

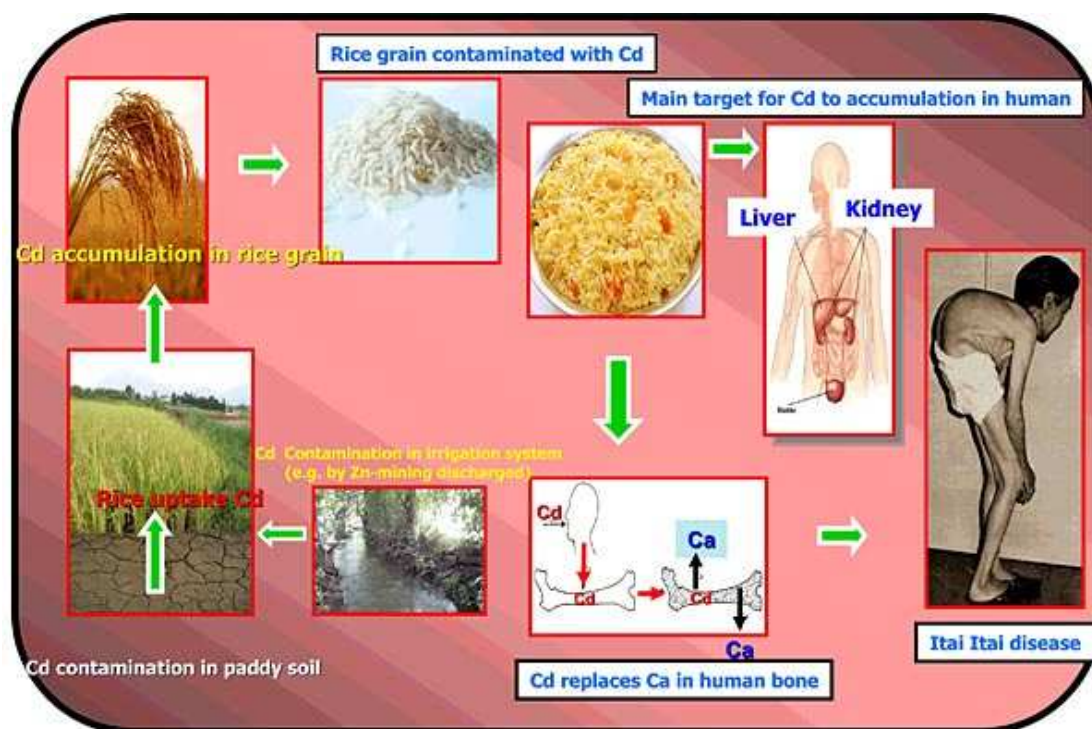
Η έκθεση σε κάδμιο γίνεται μέσω της κατανάλωσης μολυσμένων τροφίμων ή νερό, ή με εισπνοή του μολυσμένου αέρα. Αναπνευστική έκθεση στο κάδμιο μπορεί

επίσης να προκύψει μέσα από εισπνοή του καπνού του τσιγάρου [215] ή εσωτερική σκόνη μολυσμένη με κάδμιο. [216] Μέχρι στιγμής, η κυριότερη τοξικολογική ιδιότητα του Cd είναι η μακρά ημίσεια ζωή στο ανθρώπινο σώμα. Μόλις απορροφηθεί, συσσωρεύεται αμετάκλητα στο ανθρώπινο σώμα, ιδιαίτερα στα νεφρά και σε άλλα ζωτικά όργανα όπως οι πνεύμονες ή το ήπαρ. Εκτός από τις συσσωρευτικές ιδιότητες, το κάδμιο είναι επίσης ένα εξαιρετικά τοξικό μέταλλο και μπορεί να διαταράξει έναν αριθμό βιολογικών συστημάτων, συνήθως σε δόσεις που είναι πολύ χαμηλότερες από ό, τι πιο τοξικά μέταλλα. [217]

Το κάδμιο είναι ένα γνωστό καρκινογόνο μέταλλο που παίζει σημαντικό ρόλο στην προώθηση της καρκινογένεσης. Κατά συνέπεια, η IARC (Διεθνής Οργανισμός για την Έρευνα για τον Καρκίνο) αποφάσισε να κατατάξει το κάδμιο ως «καρκινογόνο κατηγορίας I». [218] Το κάδμιο είναι κατά κύριο λόγο τοξικό για τα νεφρά, ειδικότερα στα εγγύς σωληνοειδή κύτταρα, την κύρια περιοχή της συσσώρευσης. Οι μακροχρόνιες επιπτώσεις στον άνθρωπο των χαμηλών συγκεντρώσεων καδμίου στην ατμόσφαιρα είναι δυνατόν να προξενήσουν χρόνιες παθήσεις στους πνεύμονες, στο συκώτι, στα νεφρά και στα οστά του ανθρώπου. [219] Επιπλέον, το κάδμιο – ενδεχομένως-μέσω των ενώσεων του οξυγόνου – αυξάνει τον κίνδυνο του καρκίνου στον προστάτη και τους πνεύμονες, κάτι που είναι, συν τοις άλλοις, συνέπεια της εργασίας σε ανθυγιεινό περιβάλλον. [220]

Οι δυσμενείς επιπτώσεις του καδμίου στα οστά έγιναν φανερές όταν εμφανίστηκε η νόσος Itai-Itai, που σημαίνει «ωχ ωχ-» στην ιαπωνική γλώσσα, στο Νομό Toyama στην Ιαπωνία, πάνω από 50 χρόνια πριν. Οι άνθρωποι που επηρεάστηκαν βίωναν έντονο πόνο, ως αποτέλεσμα πολλαπλών καταγμάτων και βρέθηκε να έχουν ένα συνδυασμό οστεοπόρωσης και οστεομαλακίας. Εμφάνιζαν πολλαπλά κατάγματα του μακρού οστού, καθώς και κατάγματα συμπίεσως της σπονδυλικής στήλης. Ψευδο κατάγματα (σύνδρομο Milkman), που είναι χαρακτηριστικά της οστεομαλακίας, ταυτοποιήθηκαν με ακτινογραφίες και αναφέρθηκαν βιοχημικά ευρήματα ενδεικτικά της οστεομαλακίας, συμπεριλαμβανομένων των αυξημένων επιπέδων ορού της αλκαλικής φωσφατάσης και μείωση σε ασβέστιο και φωσφόρο. Βρέθηκε επίσης μειωμένη οστική πυκνότητα χαρακτηριστική της οστεοπόρωσης, καθώς και εξασθενημένη νεφρική λειτουργία. [221]

Η αιτία της νόσου Itai-Itai δεν είχε αναγνωρισθεί μέχρι το 1950, όταν τα νερά του ποταμού της περιοχής που είχαν μολυνθεί από τις εργασίες εξόρυξης ταυτοποιήθηκαν ως η πηγή δηλητηρίασης με κάδμιο. Το νερό από τον ποταμό Jinzu χρησιμοποιείτο για πλύσιμο, μαγείρεμα, ως πόσιμο και για την άρδευση ορυζώνων και οδήγησε σε υψηλή έκθεση σε κάδμιο τον τοπικό πληθυσμό. (Εικόνα 5.1.) Αυτή η επώδυνη ασθένεια επηρέασε κυρίως τις μετα-εμμηνόπαυσιες γυναίκες άνω των 40 ετών που είχαν ζήσει στην περιοχή για περισσότερα από 30 χρόνια και τα χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D μπορεί επίσης να διαδραματίσουν ρόλο στην ανάπτυξη της νόσου. Περίπου 200 άτομα επλήγησαν και οι συγκεντρώσεις σε κάδμιο στα ούρα τους ήταν πολύ υψηλές (30 nmol / mmol κρεατινίνης). [222]



Εικόνα 5. 1. Το κάδμιο στην ανθρώπινη τροφική αλυσίδα.

Από το 1950, ευρήματα από ανθρώπινες μελέτες παρατήρησης έχουν προτείνει ότι το κάδμιο μπορεί να συνδέεται με δυσμενείς επιδράσεις στις δομές των οστών. Αρκετές μελέτες έχουν δείξει μία συσχέτιση μεταξύ της περιβαλλοντικής έκθεσης στο κάδμιο και της χαμηλότερης οστικής πυκνότητας καθώς και του αυξημένου κινδύνου οστεοπόρωσης.

Μια επιλογή από πρόσφατες μελέτες με επίκεντρο τη συσχέτιση μεταξύ της έκθεσης σε κάδμιο και τις επιπτώσεις της στα οστά δίδονται στον Πίνακα 5.1.

Πίνακας 5.1. Επιλεγμένες μελέτες στην οστική πυκνότητα (BMD) και στην οστεοπόρωση σε συνδυασμό με την έκθεση στο κάδμιο (Cd). OR= Λόγος σχετικών πιθανοτήτων, CI= Διάστημα εμπιστοσύνης, DXA= Διπλής ενέργειας ακτίνων-X απορροφησιομέτρηση, T-Score= οι σταθερές αποκλίσεις που απέχει η τιμή του εξεταζομένου από την κορυφαία οστική πυκνότητα των ατόμων του ίδιου φύλου.

Αναφορές	Πληθυσμός	Αποτελέσματα	Συμπεράσματα
Kido et al. (1989) [157]	28 γυναίκες με Itai-Itai νόσο, 92 άνδρες και 114 γυναίκες με νεφρικές δυσλειτουργίες λόγω του Cd και 44 άνδρες και 66 γυναίκες που ζουν σε 3 μη μολυσμένες περιοχές.	Μετρήθηκε η BMD. Οι τιμές των 2 δεικτών που αντιστοιχούν στα πλάτος του φλοιού και στην οστική περιεκτικότητα ήταν σημαντικά χαμηλότερη σε ασθενείς με νόσο Itai-Itai από ότι οι γυναίκες με νεφρικές δυσλειτουργίες λόγω του Cd και τα μη εκτεθειμένα άτομα. Οι γυναίκες που εκτίθενται στο Cd έδειξαν επίσης μια μείωση στην πυκνότητα των οστών σε σύγκριση με τα μη εκτεθειμένα άτομα. Μια σημαντική μείωση στην BMD παρατηρήθηκε επίσης μεταξύ των εκτεθειμένων στο Cd ανδρών και των μη εκτεθειμένων ατόμων αν και η διαφορά δεν ήταν τόσο σαφής όπως στις γυναίκες.	Η παρούσα μελέτη δείχνει ότι η έκθεση σε Cd μπορεί να προκαλέσει σημαντική οστεοπενία, ιδιαίτερα στις γυναίκες.
Järup et al. (1998) [158]	43 εργαζόμενοι που εκτέθηκαν σε Cd για < ή = 5 έτη πριν από το 1978.	Η BMD εκτιμήθηκε στο αντιβράχιο, στη σπονδυλική στήλη και στο ισχίο (αυχέννας και τροχαντήρας) με DXA. Η οστεοπόρωση μετρήθηκε με Z-score. Η μέση βαθμολογία Z στο αντιβράχιο ήταν -0.60 (95% CI:-1,08 έως -0,12), για την σπονδυλική στήλη ήταν -0.47 (95% CI:-0,92 έως -0,03), για το αυχένα του ισχίου -0.40 (95% CI:-0,75 έως -0,05), και για τον τροχαντήρα του ισχίου -0.22 (95% CI:- 0,52 έως -0,07) στην ομάδα που εκτέθηκε σε Cd. Οι εργαζόμενοι που είχαν σωληνοειδή πρωτεϊνουρία είχαν χαμηλότερη BMD στο αντιβράχιο (p = 0,029) και χαμηλότερη βαθμολογία Z (p = 0,072) σε σχέση με τους εργαζόμενους που δεν είχαν.	Σχέση δόσης-αποτελέσματος μεταξύ δόσης Cd και BMD και δόσης-απόκρισης μεταξύ δόσης Cd και οστεοπόρωσης. Το Cd μπορεί να είναι ένας παράγοντας κινδύνου για οστεοπόρωση σε χαμηλότερες δόσεις από ό, τι αναμενόταν.

Staessen et al. (1999) [159]	506 άτομα από 10 περιοχές του Βελγίου, εκ των οποίων 6 συνορεύουν με 3 χυτήρια ψευδαργύρου. Προοπτική μελέτη, μέση παρακολούθηση 6,6 χρόνια.	Μετρήθηκε η BMD και η αύξηση του κινδύνου καταγμάτων λόγω έκθεσης σε Cd. Το Cd στα ούρα, στα λαχανικά (πράσα) και στο έδαφος συσχετίστηκε αντίστροφα με την BMD στο αντιβράχιο σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, αλλά όχι στους άνδρες. Κάθε διπλασιασμός της συγκέντρωσης του Cd στα ούρα συνδέθηκε με 1,73 φορές υψηλότερο κίνδυνο καταγμάτων στις γυναίκες.	Ακόμη και σε μικρό βαθμό περιβαλλοντικής έκθεσης, το Cd μπορεί να προωθήσει την απομετάλλωση του σκελετού, και να οδηγήσει σε αυξημένη ευθραυστότητα των οστών και αυξημένο κίνδυνο καταγμάτων.
Alfvén et al. (2000) [160]	520 άνδρες και 544 γυναίκες, από τη Σουηδία, ηλικίας 16-81 ετών, περιβαλλοντικά ή επαγγελματικά εκτεθειμένοι σε Cd.	Μετρήθηκε η BMD(BMD) στο αντιβράχιο με DXA. Αντίστροφες σχέσεις βρέθηκαν μεταξύ δόσης Cd, σωληνοειδής πρωτεΐνουρίας και BMD, ιδιαίτερα εμφανής σε άτομα άνω των 60 ετών. Υπήρξε μία σχέση δόσης-απόκρισης μεταξύ δόσης Cd και οστεοπόρωσης. OR για τους άνδρες ήταν 2,2 (95% CI: 1,0 έως 4,8) στην ομάδα της δόσης 0,5-3 nmol Cd / mmol κρεατινίνης και 5,3 (2,0 - 14) στην υψηλότερη κατηγορία δόσης (> ή = 3 nmol / mmol κρεατινίνης) σε σύγκριση με την ομάδα χαμηλότερης δόσης (<0,5 nmol Cd / mmol κρεατινίνης). Για τις γυναίκες, το OR ήταν 1,8 (0,65 έως 5,3) στην ομάδα της δόσης 0,5-3 nmol Cd / mmol κρεατινίνης.	Η έκθεση σε χαμηλά επίπεδα Cd συνδέεται με έναν αυξημένο κίνδυνο οστεοπόρωσης.
Zhu et al. (2004) [161]	790 Κινέζοι (302 άνδρες και 488 γυναίκες), άνω των 35 ετών που κατοικούσαν κοντά σε ένα χυτήριο Pb, Zn και Cd.	Η πυκνότητα των οστών στο αντιβράχιο συσχετίστηκε αρνητικά με έκκριση του Cd στα ούρα ($p < 0,001$) και μειώθηκαν γραμμικά με την ηλικία ($p < 0,001$), γεγονός που υποδηλώνει μια σχέση δόσης-αποτελέσματος μεταξύ δόσης Cd και οστικής πυκνότητας. Ο επιπολασμός της οστεοπόρωσης στις γυναίκες αυξήθηκε από 34,0 % στη ζώνη ελέγχου σε 51,9 % στην μολυσμένη περιοχή ($p < 0,01$) μεταξύ των ατό-	Το συμπέρασμα ήταν ότι η περιβαλλοντική έκθεση στο Cd συνδέεται με αυξημένη απώλεια οστικής πυκνότητας στα δύο φύλα, που

		μων > 50 ετών , και ο OR ήταν 2,09 (90% CI: 01.08 - 04.03) για την εξαιρετικά μολυσμένη περιοχή σε σχέση με την περιοχή ελέγχου. Μια εντυπωσιακή παρατήρηση στη μελέτη ήταν μια σημαντική αύξηση του επιπολασμού του κατάγματος και στα δύο φύλα στην περιοχή που είχε ρυπανθεί με Cd.	οδηγεί σε οστεοπόρωση και αυξημένο κίνδυνο καταγμάτων, ιδιαίτερα στους ηλικιωμένους και στις γυναίκες.
Jin et al. (2004) [162]	Γενικός πληθυσμός (n = 790), σε πληθυσμούς που ζουν σε μια μολυσμένη περιοχή με Cd στη νοτιοανατολική Κίνα	Εξετάσθηκε η σχέση μεταξύ νεφροπάθειας λόγω Cd και επιπτώσεις της για το σκελετό. Η οστεοπόρωση μετρήθηκε με Z-score. Υπήρξε μια σχέση δόσης-απόκρισης μεταξύ της έκθεσης σε Cd και τον επιπολασμό της οστεοπόρωσης. Από 31 άτομα με οστεοπόρωση, 23 άτομα έπασχαν από νεφρική δυσλειτουργία. Ο επιπολασμός της νεφρικής δυσλειτουργίας (74,19%) ήταν σημαντικά υψηλότερος από ότι σε αυτά χωρίς οστεοπόρωση. Φάνηκε επίσης ότι η σπειραματική δυσλειτουργία παίζει μικρότερο ρόλο από ό,τι η δυσλειτουργία των σωληναρίων στην πρόκληση βλάβης του οστού.	Διαπιστώθηκε ότι ο επιπολασμός της οστεοπόρωσης αυξάνει με την αύξηση των τιμών των παραμέτρων της σωληνοειδούς βλάβης.
Alfvén et al. (2004) [163]	Γενικός πληθυσμός από τη Σουηδία n = 1.021 (479 άνδρες και 542 γυναίκες), 16-81 ετών, περιβαλλοντικά ή επαγγελματικά εκτεθειμένοι σε Cd.	Αναδρομική μελέτη. Εξετάσθηκε η σχέση μεταξύ χαμηλού επιπέδου έκθεσης στο Cd και καταγμάτων περιφερικού αντιβραχίου σε άτομα ηλικίας > 50 ετών. Για κατάγματα μετά την ηλικία των 50 ετών (n = 558, 32 κατάγματα αντιβράχιο), η αναλογία κινδύνου κατάγματος, αυξήθηκε κατά 18% (95% CI, 1,0 έως 38%) ανά μονάδα του Cd στα ούρα (nmol καδμίου / mmol κρεατινίνης. Η αναλογία κινδύνου έφθασε το 3,5 (90% CI: 1,1, 11) στην ομάδα των ασθενών με Cd στα ούρα μεταξύ 2 και 4 nmol / mmol κρεατινίνης και 8.8 (90% CI: 2,6, 30) στην ομάδα των ατόμων με > ή = 4 nmol / mmol κρεατινίνης.	Οι συσχετίσεις μεταξύ Cd και του κινδύνου κατάγματος απουσιάζουν πριν από την ηλικία των 50 ετών. Η έκθεση στο Cd συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο καταγμάτων του αντιβραχίου σε άτομα > 50 ετών.
Akesson et al. (2006)	820 γυναίκες (53-64 ετών)	Εξετάσθηκε η σχέση μεταξύ χαμηλού επιπέδου έκθεσης στο Cd και οστεοπόρωσης. Η BMD, η	Οι αρνητικές συνέπειες στα

[164]	από τη Σουηδία που συμμετείχαν στην μελέτη WHILA.	PTH και η δεοξυπυριδινολίνη (U-DPD) στα ούρα συνδέθηκαν αρνητικά με τη συγκέντρωση του Cd στα ούρα ($\rho < 0.05$) σε όλα τα άτομα. Για το U-DPD, υπήρχε σημαντική αλληλεπίδραση μεταξύ Cd και της εμμηνόπαυσης ($\rho = 0,022$). Οι συσχετίσεις συνεχίστηκαν ακόμη και στην ομάδα που δεν κάπνισαν ποτέ, η οποία είχε τη χαμηλότερη έκθεση στο Cd.	οστά του χαμηλού επιπέδου έκθεσης σε Cd, πιθανόν ασκούνται μέσω της αυξημένης οστικής απορρόφησης, η οποία φαίνεται να είναι πιο έντονη μετά την εμμηνόπαυση.
Gallagher et al. (2008) [165]	Γενικός πληθυσμός $n = 4.257$ γυναίκες 50-90 ετών, από τη μελέτη NHANES 1988-1994 και 1999-2004, στις ΗΠΑ.	Γυναίκες $> \eta = 50$ ετών με επίπεδα του Cd στα ούρα μεταξύ 0,50 και 1,00 μικρογραμμαρίων / g κρεατινίνης είχαν 43% μεγαλύτερο κίνδυνο για οστεοπόρωση, σε σχέση με εκείνες με επίπεδα $< \eta = 0,50$ microg / g (OR = 1,43, 95% CI: 1,02 έως 2,00, $\rho = 0,04$). 15% αύξηση στον επιπολασμό της οστεοπόρωσης ανά 1 $\mu\text{g Cd / g crt}$ στα ούρα.	Οι γυναίκες στις ΗΠΑ βρίσκονται σε κίνδυνο για οστεοπόρωση σε επίπεδα Cd στα ούρα κάτω από το πρότυπο ασφάλειας των 3-microg / g.
Schutte et al. (2008) [166]	294 γυναίκες (μέση ηλικία, 49,2 έτη) από το Βέλγιο με χαμηλή έως μέτρια με περιβαλλοντική έκθεση σε Cd. Προοπτική μελέτη κοόρτης.	Ερεύνησαν την πιθανή άμεση οστεοτοξικότητα του Cd (πάνω και πέρα από τις έμμεσες επιπτώσεις του στο οστό μέσω της αυξημένης ασβεστιουρίας) Τα μεγέθη των επιπτώσεων συσχετίστηκαν με ένα διπλασιασμό της έκθεσης σε Cd στα ούρα και ήταν 8,4% για την hydroxylsilypyridinoline (HP) στα ούρα, 6,9% για την lysylpyridinoline (LP) στα ούρα, 0,77 mmol / ημέρα για το Ca στα ούρα και -0,009 g/cm^2 για την BMD στο εγγύς αντιβράχιο.	Η έκθεση σε Cd αυξάνει την επαναρρόφηση οστού στις γυναίκες και υποδηλώνει μια άμεση οστεοοξική επίδραση με αυξημένη ασβεστιουρία και αντιδραστικές αλλαγές στις ασβεστιορρυθμιστικές ορμόνες.
Nawrot et al. (2010)	$n = 83$ άνδρες, μέση ηλικία	Συγχρονική μελέτη. Μετρήθηκαν BMD και οστεοπόρωση (T score > 2.5) οριζόμενη σε 3	Η επαγγελματική έκθεση σε

[167]	45 έτη, επαγγελματικά εκτιθέμενοι σε Cd.	θέσεις των οστών (αντιβράχιο, ισχίο και οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης). Το Ca στα ούρα συσχετίστηκε θετικά ($r = 0,23$, $p = 0,44$), με την απέκκριση στα ούρα του Cd. Ο κίνδυνος οστεοπόρωσης αυξήθηκε ανάλογα με τη δόση. Σε σχέση με το χαμηλότερο τριτημόριο του Cd στα ούρα, οι κίνδυνοι ήταν 4,8 και 9,9 φορές υψηλότεροι στο μέσο και υψηλότερο τριτημόριο, αντίστοιχα.	Cd συνδέεται στους άνδρες με χαμηλότερες τιμές BMD, υψηλότερο κίνδυνο οστεοπόρωσης, και υψηλότερη απέκκριση Ca στα ούρα, γεγονός που υποδηλώνει μια οστεοτοξική επίδραση του Cd.
Engström et al. (2011) [168]	n = 2.688 γυναίκες ηλικίας 59-69, από τη Σουηδική Μαστογραφική μελέτη κοόρτης	Το Cd στα ούρα συσχετίστηκε αντίστροφα με την BMD στο ολικό σώμα ($p < .001$), στον αυχένα του μηριαίου ($p = 0,25$), στο σύνολο του ισχίου ($p = 0,04$), στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης ($p = 0,088$), και στον αυχένα του μηριαίου ($p = 0,013$). Σε σύγκριση με τις γυναίκες με Cd στα ούρα $< 0,50$ $\mu\text{g} / \text{g}$ κρεατινίνης, τα άτομα με Cd στα ούρα $\geq 0,75$ $\mu\text{g} / \text{g}$ κρεατινίνης είχαν OR 2,45 (95% CI: 1,51 - 3,97) και 1,97 (95% CI: 1,24-3,14) για την οστεοπόρωση στον αυχένα του μηριαίου και στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης, αντίστοιχα. Μεταξύ αυτών που δεν κάπνισαν ποτέ, οι αντίστοιχες OR ήταν 3,47 (95% CI: 1,46 - 8,23) και 3,26 (95% CI: 1,44 - 7,38).	Το Cd στα ούρα σε χαμηλή περιβαλλοντική έκθεση από το φαγητό σε ένα γενικό πληθυσμό γυναικών έδειξε μικρή αλλά στατιστικά σημαντική συσχέτιση με την BMD και τα κατάγματα, ιδιαίτερα σε μη καπνίστριες.

Σε συνδυασμό με τις υπάρχουσες μελέτες στον ανθρώπινο πληθυσμό τα ευρήματα από τις πειραματικές έρευνες έχουν παρουσιάσει δυναμικά μηχανιστικά μονοπάτια για να τεκμηριώσουν την πιθανότητα η έκθεση κάδμιο να έχει άμεσες και έμμεσες αρνητικές επιπτώσεις στη δομή των οστών. [235, 236, 237, 238, 239, 240] Υπάρχουν αρκετές προτεινόμενα μονοπάτια όπως: η διαταραχή της φυσιολογικής νεφρικής διαδικασίας ενεργοποίησης της βιταμίνης D ως δευτερεύον αποτέλεσμα των βλαβών των νεφρικών σωληναρίων, [224, 241] η παρεμβολή στην απορρόφηση του ασβεστίου στην πεπτική οδό, [242] και η άμεση ζημία στον μεταβολισμό των οστών,

στα οστεοκύτταρα και στο σχηματισμό υδροξυαπατίτη. [235, 240, 243, 244, 245, 246] Ωστόσο, ο ακριβής μηχανισμός δράσης του καδμίου στα οστά δεν είναι ακόμα γνωστός.

6. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Όλα τα άτομα εκτίθενται σε ένα μεγάλο αριθμό χημικών ουσιών από πολλαπλές πηγές, και η ανησυχία αυξάνεται καθώς πολλές καθημερινές χημικές ουσίες, μόνες τους ή σε συνδυασμό, συμβάλλουν σημαντικά στις παρατηρούμενες αυξήσεις των ασθενειών της δημόσιας υγείας. Ο οστίτης ιστός έχει αναγνωριστεί ως στόχος των επιδράσεων των περιβαλλοντικών χημικών ουσιών, ωστόσο, οι πιθανές συνέπειες στην υγεία του ανθρώπου και της άγριας πανίδας, καθώς και οι μηχανισμοί πίσω από αυτά τις επιδράσεις δεν είναι ακόμη γνωστοί.

Μετά το Β' Παγκόσμιο Πόλεμο, υπήρξε μια αύξηση των ανάλογων με την ηλικία ποσοστών εμφάνισης οστεοπορωτικών καταγμάτων των οστών στις βιομηχανικές χώρες, και ιδιαίτερα στις σκανδιναβικές. Ο λόγος για την αύξηση αυτή είναι άγνωστος, αλλά έχει προταθεί η ιδέα ότι θα μπορούσε η έκθεση σε ενδοκρινικούς διαταράκτες να συμβάλει, με την υπόθεση ότι επηρεάζουν τα οστά, και οι επιδράσεις αυτές είναι φυλοεξαρτώμενες. Εάν αυτή η υπόθεση αποδειχθεί, τότε η έκθεση σε EDCs μπορεί να συμβάλει στην αύξηση των παρατηρούμενων με την ηλικία τυποποιημένων ποσοστών εμφάνισης οστεοπορωτικών καταγμάτων που παρατηρήθηκε στις περισσότερες βιομηχανικές χώρες, κυρίως στις γυναίκες.

Υπάρχουν αρκετά στοιχεία που αποδεικνύουν ότι η ακούσια έκθεση ανθρώπων σε ενδοκρινικούς διαταράκτες όπως τα πολυχλωριωμένα διφαινύλια (PCBs) κυρίως, καθώς επίσης το εξαχλωροβενζόλιο (HCB) και το DDT προκαλούν διαταραχές στα οστά. Συγκεκριμένα η έκθεση σε PCBs φάνηκε να συσχετίζεται με την οστεοπόρωση και τα οστεοπορωτικά κατάγματα. Το HCB συσχετίστηκε με την οστεοπόρωση και την ανώδυνη αρθρίτιδα, ενώ σε δύο μελέτες φάνηκε ότι το DT μπορεί να σχετίζεται με μειωμένη οστική πυκνότητα στους ανθρώπους.

Οι διοξίνες, οι φθαλικοί εστέρες, οι οργανοκασσιτερικές ενώσεις και η δισφαινόλη A έχει φανεί ότι επιδρούν στον οστικό μεταβολισμό σε μελέτες σε πειραματόζωα in vivo, καθώς και in vitro. Με βάση τις παρατηρήσεις στα πειραματικά μοντέλα τα

συνολικά αποτελέσματα δείχνουν ότι αυτές οι ενώσεις στις οποίες οι άνθρωποι εκτίθενται συνεχώς, έχουν την ικανότητα να ρυθμίζουν τη διαδικασία οστεογένεσης και να εμπλέκονται στο μεταβολισμό των οστών. Οι λειτουργικές συνέπειες αυτών των ρυθμίσεων πρέπει να διευκρινιστούν περαιτέρω προκειμένου να διαπιστωθεί τυχόν αιτιώδη συνάφεια μεταξύ της έκθεσης σε αυτές τις χημικές ουσίες και τις 5 επιπτώσεις στον οστίτη ιστό, και η πιθανή συμβολή τους σε παθήσεις των οστών.

Περισσότερες πειραματικές μελέτες που απαιτούνται για την αύξηση της κατανόησης σχετικά με τον μηχανισμό (-ών) των επιδράσεων των EDCs στα οστά. Ταυτόχρονα χρειάζεται να γίνουν πρόσθετες συγχρονικές αλλά κυρίως προοπτικές μελέτες σε ανθρώπους για την αξιολόγηση της σύνδεσης τους με το μεταβολισμό των οστών.

Τα στοιχεία που συγκεντρώσαμε σ' αυτήν την εργασία από τις μέχρι σήμερα μελέτες αποδεικνύουν την ικανότητα των EDCs να παρεμβαίνουν στον ανασχηματισμό των οστών και την ομοιόσταση τους. Κυρίως διαμέσου της ρύθμισης των σηματοδοτούμενων μονοπατιών όπως AhR ,NRs και ERs.

Οι EDCs δρώντας σε αυτούς τους υποδοχείς μπορούν να οδηγήσουν σε ανισορροπία την παραγωγή ορμονών, η οποία με τη σειρά της να επιδράσει στον σχηματισμό των οστών κυρίως στα θηλαστικά.

Όσον αφορά τις επιδράσεις στην ανθρώπινη υγεία είναι τεκμηριωμένο ότι τα έμβρυα και τα μικρά παιδιά δείχνουν μεγαλύτερα ευαισθησία στα χημικά τοξικά.(EDCs). Τα διαθέσιμα δεδομένα για την τοξικότητα και στις περιπτώσεις in vitro, και στις περιπτώσεις in vivo αποδεικνύουν πως η εντατική έκθεση των εμβρύων και των απογόνων των τροφτικών επηρεάζει τον οστικό μεταβολισμό τους.

Παρ' όλα αυτά γι' αυτήν την πολύπλοκη ορμονικά περιοχή δεν υπάρχουν αρκετά δεδομένα μέχρι τώρα για την δράση των EDCs στον ανθρώπινο οστίτη ιστό.(οστική μάζα). Από την άλλη πλευρά είναι κατανοητό να υποθέσουμε ότι τα δυσμενή αποτελέσματα των EDCs στο ανθρώπινο ενδοκρινικό σύστημα μπορούν να προκαλέσουν καταστροφή στον οστικό ανασχηματισμό.

Τα παραδείγματα ενδοκρινικής διάταξης που αναφέρθηκαν στην εργασία υπογραμμίζουν την πολυπλοκότητα της δράσης αυτών των χημικών και τονίζουν σε μεγάλο βαθμό τους πιθανούς μοριακούς στόχους για ορμονική διαταραχή. Τα αποτελέσματα των ερευνητών όσον αφορά τη δράση των ορμονικών διαταραχών

απέδειξαν ότι μπορούν να δράσουν σαν ορμόνες δια μέσου ρύθμισης αρκετών μεταβολικών διαδρομών όπως οι κυτταροκίνες. Αυτή η δράση των EDCs είναι πολλή βασική γιατί η λήψη ενός σινιάλου σε μια ακατάλληλη αναπτυξιακή περίοδο μπορεί μόνιμα να επηρεάσει την έκφραση ενός γονιδίου.

Αξίζει να καταλάβουμε τα ενδοκυτταρικά μονοπάτια που μεταφέρουν τους EDCs μέσα στον οργανισμό για την κατανόηση της γέννησης πλήθος παθολογικών καταστάσεων.

Το κάδμιο στα ούρα, ένας δείκτης της μακροχρόνιας έκθεσης, συνδέθηκε με χαμηλότερο οστική πυκνότητα και αυξημένο κίνδυνο οστεοπόρωσης και καταγμάτων. Σε συμφωνία και με πειραματικές μελέτες, φαίνεται ότι το κάδμιο μειώνει την οστική πυκνότητα στις γυναίκες μέσα μια άμεση οστεοτοξική επίδραση. Εν κατακλείδι, το κάδμιο είναι ένας οστεοτοξικός ρύπος που αυξάνει την οστική απορρόφηση. Βρέθηκε μια συνεπή συσχέτιση μεταξύ βιοδεικτών της επαναρρόφησης των και της απομεταλλώσεως των οστών και της έκθεσης σε Cd σε 10 χρονών παιδιά. Τα ευρήματα αυτά θα μπορούσαν να έχουν κλινικές συνέπειες στην ενήλικη ζωή. Επειδή το Cd είναι ένα μακρόβιο τοξικό που επιδρά σε πολλά όργανα και παραμένει στο σώμα ενός παιδιού μέχρι την ενήλικη ζωή, η έκθεση Cd πρέπει να περιορίζεται όσο το δυνατόν περισσότερο από την παιδική ηλικία.

Λόγω των ενδεχόμενων κοινωνικών, οικονομικών και υγειονομικών κινδύνων από τους ενδοκρινικούς διαταράκτες και το κάδμιο ορισμένες κυβερνήσεις λαμβάνουν μέτρα συλλέγοντας στοιχεία, χρηματοδοτώντας ερευνητικές πρωτοβουλίες, αναπτύσσοντας προγράμματα δοκιμών και θεσπίζοντας νέες πολιτικές. Οι ΗΠΑ, η Ιαπωνία και η Ευρώπη δημιουργούν νέα προγράμματα δοκιμών. Ο προτεινόμενος από την Ευρωπαϊκή Επιτροπή, κανονισμός για την καταχώριση, την αξιολόγηση, την αδειοδότηση και τους περιορισμούς των χημικών προϊόντων (REACH), αποτελεί μια ολοκληρωμένη, προληπτική προσέγγιση για τη ρύθμιση των χημικών ουσιών. Αρκετά κράτη απαγορεύουν ή περιορίζουν τη χρήση ενδοκρινικών διαταρακτών, όπως οι πλαστικοποιητές (φθαλικοί εστέρες), και τα φυτοφάρμακα. Ταυτόχρονα αναπτύσσονται νέοι τρόποι για τη μείωση ή εξάλειψη των ξενοοιστρογόνων σε λύματα και πόσιμο νερό. Θα πρέπει να υιοθετηθεί η «αρχή της προφύλαξης» σχετικά με την έκθεση σε αυτές τις χημικές ενώσεις.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Martin R. B., Burr D. B., Sharkey N. A. (1998). *Skeletal Tissue Mechanics*. Springer: New York. Springer: New York.
2. Clarke B. (2008). Normal bone anatomy and physiology. *Clin J Am Soc Nephrol*. 3 Suppl 3: S131-9.
3. Thomas E., Andreoli M. M. (2003). *Cecil Βασική παθολογία (Τόμος 2^{ος}) Ιατρικές Εκδόσεις Λίτσας*.
4. Junqueira C. L., Carneiro J., Kelly R. O. (1991). *Βασική Ιστολογία 6^η Έκδοση Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ Πασχαλίδης* pp 186-205.
5. Ahdjoudj S., Fromique O., Marie P. J. (2004). Plasticity and regulation of human bone marrow stromal osteoprogenitor cells: potential implication in the treatment of age-related bone loss. *Histol Histopathol*. 19(1):151-7.
6. Ducy P., Karsenty G. (1998). Genetic Control of Differentiation in the skeleton. *Curr Opin Cell Biol*. 10(5): 614-9.
7. Aubin J. E. (1998). Advances in the Osteoclast Lineage. *Biochem Cell Biol* 76 (6): 899-910.
8. Kogianni G., Noble B. S. (2007). The Biology of osteocytes. *Curr Osteoporos Rep*. 5(2): 81-6.
9. Eghbali-Fatourehchi G. Z., Lamsam J., Fraser D., Nagel D., Riggs B. L., Khosla S. (2005). Circulating osteoblast-lineage cells in humans *N Engl J Med*. 352(19): 1959-66.
10. Parfitt A.M. (1998). Osteoclast precursors as leukocytes: importance of the area code. *Bone*. 23(6): 491-4.
11. Roodman D. G. (1999). Cell Biology of the Osteoclast *Exp Hematol*. 27(8): 1229-41
12. Riggs B. L., Melton L. J. 3rd.(1986). Involutional osteoporosis. *N Engl J Med*. 314(26): 1676-86.
13. Seeman E., Delmas P. D. (2006). Bone quality--the material and structural basis of bone strength and fragility. *N Engl J Med*. 354(21):2250-61.
14. Teitelbaum S. L.(2000). Bone Resorption by Osteoclasts. *Science*. 289(5484): 1504-8.
15. Zaidi M. (2007). Skeletal remodeling in health and disease. *Nat Med*. 13(7): 791-801.
16. Nakamura M., Nakamichi Y., Nakamura H., Udagawa N. (2009). Osteoclastogenesis and bone resorption. *Nihon Rinsho*. 67(5): 889-96.
17. Deftos L.J. (2001). Κλινικά στοιχεία φυσιολογίας και διαταραχών του μεταβολισμού του ασβεστίου και των οστών. Εκδόσεις Πασχαλίδης.
18. Riggs B. L., Khosla S., Melton L. J.(2002). Sex steroids and the construction and conservation of adult skeleton. *Endocr Rev*.23(3): 279-302.
19. Vanderschueren D., Vandempit L., Boonen S., Lindberg M. K., Bouillon K. Ohlsson C. (2004). Androgens and Bone. *Endocr Rev*.25(3): 389-425.
20. Canalis E., Bilezikian J. P., Angeli A., Giustina A. (2004). Perspectives on glucocorticoids – induced osteoporosis. *Bone*. 34(4): 593-8.
21. Shils M. Shike M. Olsonj, Ross A. C. (2006). *Modern Nutrition in Health and Disease*. Lippincott Williams & Wilkins.
22. Lee N. K., et al. (2007). Endocrine Regulation of Energy Metabolism by the skeleton. *Cell*. 130(3): 456-69.

23. Kindblom J. M., et al. (2009). Plasma osteocalcin is inversely related to fat mass and plasma glucose in elderly Swedish men. *J Bone Miner Res.* 24(5):785-91.
24. Ferron M., Hinoi E., Karsenty G., Ducy P. (2008). Osteocalcin differentially regulates b-cell and adipocyte gene expression and affects the development of metabolic diseases in mild-type mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 105(13): 5266-70.
25. Bonnet N., Courteix D., Benhamon C. L. (2005). Leptin, central nervous system and bone: In Fluene of physical activity. *Joint Bone Spine.* 72(6): 477-80.
26. Brendan F. Bruce, M. A. (2008) Functions of RANKL/RANK/OPG in bone modeling and remodeling university of Rochester Medical center, Rochester, New York Arcy Biochem Biophys, Author Manuscript National institute of Health Public Access.
27. Andreoli Thomas E, Carpentercharles C.J, Bennett J. Claude, Plum Fred. (2000). Cecil Βασική Παθολογία 4^η έκδοση Αθήνα. Ιατρικές Εκδόσεις Λίτσας.
28. Mahan L. K., Escott – Stump S. Kranse’s Food, Nutrition and Diet Therapy. 10th edition. Saunders Elsevier.
29. Peacock M., Turner C. H., Econs M. J., Foroud T. (2002).. Genetics of osteoporosis. *Endocr Rev.* 23(3): 303-26.
30. Brown Jacques P. Josse Robert G. The scientific Adnisory Council of the Osteoporosis Society of Canada. 2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. *CMAJ* November 12, 2002 167(90100).
31. Rizzoli R., Bonjour J. P., Ferrari S. L. (2001). Osteoporosis, genetics and hormones *J Mol Endocrinol.* 26(2):79-94.
32. Ενδοκρινικό σύστημα. Wikipedia. Ανακτήθηκε 20 Φεβρουαρίου 2014, από το web site: http://el.wikipedia.org/wiki/Ενδοκρινικό_σύστημα
33. Jameson J. L. (2007). Harrison ενδοκρινολογία. Επιστημονικές Εκδόσεις Παρισιάνου, Αθήνα.
34. Καστορίνης Α., Κωστάκη-Αποστολοπούλου Μ., Μπαρώνα-Μάμαλη Φ., Περάκη Β., Πιαλόγλου Π. (1999). Βιολογία Α Γενικού Λυκείου. Οργανισμός Εκδόσεως Διδακτικών Βιβλίων.
35. Nicolopoulou-Stamati P., Hens L. Howard C.V. (2001). *Environmental Health and Policies.* Dordrecht: Kluwer Academic Publishers.
36. European Commission (1996). European workshop on the impact of endocrine disruptors on human health and wildlife. Paper presented at: Weybridge, UK, Report No. EUR 17549, Environment and Climate Research Programme, Brussels.
37. Kavlock R. J., et al. (1996). Research needs for the risk assessment of health and environmental effects of endocrine disruptors: a report of the U.S. EPA-sponsored workshop. *Environ Health Perspect.* 104(supp. 4), 715–740.
38. EC: European Parliament (2000). Report on the Commission communication to the Council and the European Parliament on a Community Strategy for endocrine disruptors - a range of substances suspected of interfering with the hormone system of humans and wildlife - Committee on the Environment, Public Health and Consumer Policy (COM (1999) 706 – C5 0107/2000 – 2000/2071(COS)). Brussels, Belgium.

39. Diamanti-Kandarakis E., et al. (2009). Endocrine-disrupting chemicals: An Endocrine Society scientific statement. *Endocr Rev.* 30(4): 293-342.
40. Nollet, L. M. L. (2011). *Analysis of Endocrine Disrupting Compounds in Food*. Singapore: Wiley-Blackwell.
41. Fenner - Crisp P. A., Maciorowski A. F., Timm G. E. (2000). The endocrine disruptor screening program developed by the U.S. Environmental Protection Agency. *Ecotoxicology* 9(1-2): 85-91.
42. Patandin S., et al. (1999). Dietary exposure to polychlorinated biphenyls and dioxins from infancy until adulthood: A comparison between breast - feeding, toddler and long - term exposure. *Environ Health Perspect.* 107(1):45-51.
43. Guenther K., Heinke V., Thiele B., Kleist E., Prast H., Raecker T. (2002). Endocrine disrupting nonylphenols are ubiquitous in food. *Environ Sci Technol.* 36(8): 1676-80.
44. Olefsky J. M. (2001). Nuclear receptor minireview series. *J Biol Chem* 276: 36863-4.
45. Harris H. A. (2007). Estrogen receptor-beta: Recent lessons from in vivo studies. *Mol Endocrinol.* 21(1) 1-13.
46. Sharpe R. M., Irvine, D. S. (2004). How strong is the evidence of a link between environmental chemicals and adverse effects on human reproductive health? *BMJ.* 328(7437):447-51.
47. Gore, A. C., Dickerson S. M. (2012). *Endocrine Disruptors and the Developing Brain*. San Rafael, CA: Morgan & Claypool Life Sciences.
48. Sanderson J. T. (2006). The steroid hormone biosynthesis pathway as a target for endocrinedisrupting chemicals. *Toxicol Sci.* (1): 3-21.
49. Miller W.L. (1988).Molecular biology of steroid hormone synthesis. *Endocr Rev.* 9(3): 295-318.
50. Westphal U. (1986). Steroid-protein interactions II. *Monogr Endocrinol* 27: 1-603.
51. Fortunati N. (1999). Sex hormone-binding globulin: not only a transport protein. What news is around the corner? *J Endocrinol Invest.* 22(3): 223-34.
52. Dechaud H., Ravard C., Claustrat F., de la Perriere A.B., Pugeat M. (1999).Xenoestrogen interaction with human sex hormone-binding globulin (hSHBG). *Steroids.* 4(5): 328-34.
53. Martin M.E., Haourigui M., Pelissero C. Benassayag C., Nunez E. A. (1996). Interactions between phytoestrogens and human sex steroid binding protein. *Life Sci.* 58(5): 429-36.
54. Crain D. A., Noriega N., Vonier P M., Arnold S. F., McLachlan J. A., Guillette L. J., Jr. (1998). Cellular bioavailability of natural hormones and environmental contaminants as a function of serum and cytosolic binding factors. *Toxicol Ind Health.* 14(1-2): 261-73.
55. Nagel S. C., vom Saal F. S., Welshons W. V. (1998). The effective free fraction of estradiol and xenoestrogens in human serum measured by whole cell uptake assays: physiology of delivery modifies estrogenic activity. *Proc Soc Exp Biol Med.* 217(3): 300-9.
56. Ho S. M., Tang W. Y., Belmonte de Frausto J., Prins G. S. (2006). Developmental exposure to estradiol and bisphenol A increases susceptibility to prostate carcinogenesis and epigenetically regulates phosphodiesterase type 4 variant 4. *Cancer Res.* 66(11): 5624-32.

57. Newbold R. R., Padilla-Banks E., Jefferson W.N. (2006). Adverse effects of the model environmental estrogen diethylstilbestrol are transmitted to subsequent generations. *Endocrinology*. 147(6 Suppl): S11-7.
58. Anway M. D., Cupp A. S., Uzumcu M., Skinner M. K. (2005). Epigenetic transgenerational actions of endocrine disruptors and male fertility. *Science*.308(5727): 1466-9.
59. Jones P. A., Takai D. (2001).The role of DNA methylation in mammalian epigenetics. *Science*. 293(5532): 1068-70.
60. Holliday R. (1989). DNA methylation and epigenetic mechanisms. *Cell Biophys*. 15(1-2): 15-20.
61. Herbst A.L., Ulfelder H., Poskanzer D. C. (1971).Adenocarcinoma of the vagina. Association of maternal stilbestrol therapy with tumor appearance in young women. *N Engl J Med*. 284(15): 878-81.
62. McLachlan J. A., Newbold R. R., Bullock B.C. (1980). Long-term effects on the female mouse genital tract associated with prenatal exposure to diethylstilbestrol *Cancer Res*. 40(11): 3988-99.
63. Wu Q., Ohsako S., Ishimura R., Suzuki J. S., Tohyama C. (2004). Exposure of mouse preimplantation embryos to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) alters the methylation status of imprinted genes H19 and Igf2. *Biol Reprod*. 70(6): 1790-7.
64. Foster P. M.(2006). Disruption of reproductive development in male rat offspring following in utero exposure to phthalate esters. *Int J Androl*. 29(1):140-7; discussion 181-5.
65. McLachlan J. A., Simpson E., Martin M. (2006). Endocrine disrupters and female reproductive health. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 20(1): 63-75.
66. WHO (World Health Organization)/UNEP (United Nations Environment Programme) (2013). *The State-of-the-Science of Endocrine Disrupting Chemicals - 2012* (Bergman Å., Heindel J. J., Jobling S., Kidd K. A., Zoeller R. T., eds). Geneva:UNEP/WHO.
67. Markey C.M., Rubin B.S., Soto A.M., Sonnenschein C. (2002). Endocrine disruptors: From Wingspread to environmental developmental biology. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 83(1-5): 235-44.
68. Astroff B., Safe S. (1990). 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin as an antiestrogen: Effect on rat uterine peroxidase activity. *Biochem Pharmacol* 39: 485 – 488.
69. Biegel L., Safe S. (1990). Effects of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) on cell growth and the secretion of the estrogen-induced 34-, 52- and 160-kDa proteins in human breast cancer cells *J Steroid Biochem Mol Biol*. 37(5): 725-32.
70. Krishnan V., Safe S. (1993). Polychlorinated biphenyls (PCBs), dibenzo-p-dioxins (PCDDs), and dibenzofurans (PCDFs) as antiestrogens in MCF-7 human breast cancer cells: Quantitative structure-activity relationships. *Toxicol Appl Pharmacol*. 120(1): 55-61.
71. Miettinen H.M., et al. (2005). Effects of in utero and lactational TCDD exposure on bone development in differentially sensitive rat lines. *Toxicol Sci*. 85(2): 1003-12.
72. Hermsen S.A., et al. (2008). In utero and lactational exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) affects bone tissue in rhesus monkeys. *Toxicology*. 253(1-3): 147-52.

73. Finnilä M.A., et al. (2010). Effects of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin exposure on bone material properties. *J Biomech.* 43(6): 1097-103.
74. Rowas S.A., et al. (2012). Effect of in utero exposure to diethylstilbestrol on lumbar and femoral bone, articular cartilage, and the intervertebral disc in male and female adult mice progeny with and without swimming exercise. *Arthritis Res Ther.* 14(1): R17.
75. Alvarez-Lloret P., Lind P.M., Nyberg I., Orberg J., Rodríguez-Navarro A.B. (2009). Effects of 3,3',4,4',5-pentachlorobiphenyl (PCB126) on vertebral bone mineralization and on thyroxin and vitamin D levels in Sprague-Dawley rats. *Toxicol Lett.* 187(2): 63-8.
76. Lilienthal H., et al. (2000). Reduced levels of 1,25-dihydroxyvitamin D(3) in rat dams and offspring after exposure to a reconstituted PCB mixture. *Toxicol Sci.* 57(2): 292-301.
77. Yang J.H., Lee Y.M., Bae S.G., Jacobs D.R., Jr., Lee D.H. (2012). Associations between organochlorine pesticides and vitamin D deficiency in the U.S. population. *PLoS One* 7(1): e30093.
78. Routti H., Nyman M., Jenssen B.M., Bäckman C., Koistinen J., Gabrielsen G.W. (2008). Bonerelated effects of contaminants in seals may be associated with vitamin D and thyroid hormones. *Environ Toxicol Chem.* 27(4): 873-80.
79. Jenssen B.M., Haugen O., Sørmo E.G., Skaare J.U. (2003). Negative relationship between PCBs and plasma retinol in low-contaminated free-ranging gray seal pups (*Halichoerus grypus*). *Environ Res.* 93(1): 79-87.
80. Kirkegaard M., Sonne C., Jakobsen J., Jenssen B.M., Letcher R.J., Dietz R. (2012). Organohalogenes in a whale-blubber-supplemented diet affects hepatic retinol and renal tocopherol concentrations in greenland sled dogs (*Canis familiaris*). *J Toxicol Environ Health A.* 73(12): 73-86.
81. Skaare J.U., et al. (2001). Relationship between plasma levels of organochlorines, retinol and thyroid hormones from polar bears (*Ursus maritimus*) at Svalbard. *J Toxicol Environ Health A* 62(4):227-41.
82. Martin P.A., Mayne G.J., Bursian S., Palace V., Kannan K. (2006). Changes in thyroid and vitamin A status in mink fed polyhalogenated-aromatic-hydrocarbon-contaminated carp from the Saginaw River, Michigan, USA. *Environ Res* 101(1): 53-67.
83. Van Birgelen A.P., et al. (1994). Toxic potency of 3,3',4,4',5-pentachlorobiphenyl relative to and in combination with 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in a subchronic feeding study in the rat. *Toxicol Appl Pharmacol* 127(2): 209-21.
84. Novák J., Beníšek M., Hilscherová K. (2008) Disruption of retinoid transport, metabolism and signaling by environmental pollutants. *Environ Int.* 34(6): 898-913.
85. Ashida H., Enan E., Matsumura F. (1996). Protective action of dehydroascorbic acid on the Ah receptor-dependent and receptor-independent induction of lipid peroxidation in adipose tissue of male guinea pig caused by TCDD administration. *J Biochem Toxicol* 11(6):269-78.
86. Banudevi S., Krishnamoorthy G., Venkataraman P., Vignesh C., Aruldhas M.M., Arunakaran J. (2006). Role of alpha-tocopherol on antioxidant status in liver, lung and kidney of PCB exposed male albino rats. *Food Chem Toxicol* 44(12):2040-6.
87. Krishnamoorthy G., Venkataraman P., Arunkumar A., Vignesh RC., Aruldhas M.M., Arunakaran J. (2007). Ameliorative effect of vitamins (alpha-tocopherol

- and ascorbic acid) on PCB (Aroclor 1254) induced oxidative stress in rat epididymal sperm. *Reprod Toxicol* 23(2):239-45.
88. Yin H.P., Xu J., Zhou X.Q., Wang Y. (2012). Effects of vitamin E on reproductive hormones and testis structure in chronic dioxin-treated mice. *Toxicol Ind Health* 28(2):152-6.
 89. Aydoğan M., Korkmaz A., Barlas N., Kolankaya D. (2010). Pro-oxidant effect of vitamin C coadministration with bisphenol A, nonylphenol, and octylphenol on the reproductive tract of male rats. *Drug Chem Toxicol* 33(2):193-203.
 90. Carpenter D.O. (1998). Polychlorinated biphenyls and human health. *Int J Occup Med Environ Health* 11(4): 291-303.
 91. Safe S, Wormke M. (2003). Inhibitory aryl hydrocarbon receptor-estrogen receptor alphacross-talk and mechanisms of action. *Chem Res Toxicol* 16(7): 807-16.
 92. Den Hond E., et al. (2002). Sexual maturation in relation to polychlorinated aromatic hydrocarbons: Sharpe and Skakkebaek's hypothesis revisited. *Environ Health Perspect* 110(8):771-6.
 93. Safe S.H. (1994). Polychlorinated biphenyls (PCBs): Environmental impact, biochemical and toxic responses, and implications for risk assessment. *Crit Rev Toxicol* 24(2):87-149.
 94. LaRocca C., Mantovani A. (2006). From environment to food: the case of PCB. *Ann Ist Super Sanita* 42(4): 410-6.
 95. Lyche, J.L., Larsen, H.J., Utne Skaare, J., Tverdal, A., Johansen, G.M., Ropstad, E. (2006). Perinatal exposure to low doses of PCB 153 and PCB 126 affects maternal and neonatal immunity in goat kids. *J. Toxicol. Environ. Health A* 69(1-2): 139-58.
 96. Levin M., Morsey B., Mori C., Nambiar P.R., De Guise S. (2005). Non-coplanar PCB-mediated modulation of human leukocyte phagocytosis: a new mechanism for immunotoxicity. *J. Toxicol. Environ. Health A* 68(22): 1977-93.
 97. Lee, D.W., Opanashuk, L.A. (2004). Polychlorinated biphenyl mixture aroclor 1254-induced oxidative stress plays a role in dopaminergic cell injury. *Neurotoxicology* 25(6): 925-39.
 98. Oskam I.C., et al. (2005). Effects of long-term maternal exposure to low doses of PCB126 and PCB153 on the reproductive system and related hormones of young male goats. *Reproduction* 130(5): 731-42.
 99. Bustnes J.O., Hanssen S.A., Folstad I., Erikstad K.E., Hasselquist D., Skaare J.U. (2004). Immune function and organochlorine pollutants in Arctic breeding glaucous gulls. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 47(4):530-41.
 100. Guillette JR., L.J., Pickford D.B., Crain, D.A., Rooney A.A., Percival H.F. (1996). Reduction in penis size and plasma testosterone concentrations in juvenile alligators living in a contaminated environment. *Gen. Comp. Endocrinol.* 101(1):32-42.
 101. Foster W.G., 1995. The reproductive toxicology of Great Lakes contaminants. *Environ. Health Perspect.* 103 (Suppl 9): 63-9.
 102. Kuratsune M., Yoshimura T., Matsuzaha J., Yamaguchi A. (1972). Epidemiological study of Yusho, a poisoning caused by ingestion of rice oil contaminated with a commercial brand of polychlorinated biphenyls. *Environ Health Perspect.* 1: 119-28.

103. Chen P.H., Chang K.T., Lu Y.D. (1981). Polychlorinated biphenyls and polychlorinated dibenzofurans in the toxic rice-bran oil that caused PCB poisoning in Taichung. *Bull Environ Contam Toxicol.* (4): 489-95.
104. Carpenter D.O. (2006). Polychlorinated biphenyls (PCBs): routes of exposure and effects on human health. *Rev Environ Health* 21(1): 1-23.
105. Alveblom A.K., Rylander L., Johnell O. Hagmar L. (2003). Incidence of hospitalized osteoporotic fractures in cohorts with high dietary intake of persistent organochlorine compounds. *Int Arch Occup Environ Health* 76(3): 246-8.
106. Alveblom A.K., Rylander L., Johnell O. Hagmar, L. (2003). Incidence of hospitalized osteoporotic fractures in cohorts with high dietary intake of persistent organochlorine compounds. *Int Arch Occup Environ Health.* 76(3): 246-8.
107. Côté S., et al. (2006). Plasma organochlorine concentrations and bone ultrasound measurements: a cross-sectional study in peri-and postmenopausal Inuit women from Greenland. *Environ Health.* 5:33
108. Rignell-Hydbom A., et al. (2009). Exposure to cadmium and persistent organochlorine pollutants and its association with bone mineral density and markers of bone metabolism on postmenopausal women. *Environ Res*, 109, 991-996.
109. Wallin E., Rylander L., Jönsson B.A., Lundh T., Isaksson A., Hagmar L. (2005). Exposure to CB-153 and p,p'-DDE and bone mineral density and bone metabolism markers in middle-aged and elderly men and women. *Osteoporos Int. Environ Res.* 109(8): 991-6.
110. Hodgson S., et al. (2008). Bone mineral density changes in relation to environmental PCB exposure. *Environ Health Perspect.* 116(9): 1162-6.
111. Miller R.W. (1985) Congenital PCB poisoning: a reevaluation. *Environ Health Perspect.* 60: 211-4.
112. Yamashita F, Hayashi M (1985). Fetal PCB syndrom: Clinical features, intrauterine growth retardation and possible alteration in calcium metabolism. *Environ Health Perspect.* 59: 41-5.
113. Lind P.M., Eriksen E.F., Sahlin L., Edlund M., Orberg J. (1999). Effects of the antiestrogenic environmental pollutant 3,3',4,4', 5-pentachlorobiphenyl (PCB #126) in rat bone and uterus: diverging effects in ovariectomized and intact animals. *Toxicol Appl Pharmacol.* 154(3): 236-44.
114. Lind P.M., et al. (2009). Short-term exposure to dioxin impairs bone tissue in male rats. *Chemosphere* 75: 680–684.
115. Render J. A., Aulerich R. J., Bursian S. J., Nachreiner R. F. (2000). Proliferation of maxillary and mandibular periodontal aquamous cells in mink fed 3, 3', 4, 4', 5- pentachlorobiphenyl (PCB 126). *J Vet Diagn Invest* 12(5): 477-9.
116. Lundberg R., et al. (2006) Effects of in utero and lactational exposure to low doses of PCB 126 and PCB 153 on bone tissue in female goat offspring. *Toxicology* 228: 33-40.
117. Roos A., Rigét F., Orberg J. (2010). Bone mineral density in Swedish otters (*Lutra lutra*) in relation to PCB and DDE concentrations. *Ecotoxicol Environ Saf.* 73(5): 1063-70
118. Johnson K.E., Knopper L.D., Schneider D.C., Ollson C.A., Reimer K.J. (2009). Effects of local point source polychlorinated biphenyl (PCB)

- contamination on bone mineral density in deer mice (*Peromyscus maniculatus*). *Sci Total Environ* 407(18):5050-5.
119. Murtomaa M., Tervaniemi O.M., Parviainen J., Ruokojärvi P., Tuukkanen J., Viluksela M. (2007). Dioxin exposure in contaminated sawmill area: The use of molar teeth and bone of bank vole (*Clethrionomys glareolus*) and field vole (*Microtus agrestis*) as biomarkers. *Chemosphere* 68(5): 951-7.
 120. Sonne C., et al. (2004). Is bone mineral composition disrupted by organochlorines in east Greenland polar bears (*Ursus maritimus*). *Environ Health Perspect* 112(17): 1711-6.
 121. Béland, P., et al. (1993). Toxic Compounds and Health and Reproductive Effects in St. Lawrence Beluga Whales. *J. Great Lakes Res.* 19(4): 766-775.
 122. Βαλαβανίδης Θ., Ευσταθίου Κ. (2010). Η χημική ένωση του μήνα. Ιούνιος: Διοξίνη. Ανακτήθηκε 2 Φεβρουαρίου 2014, από το web site: http://www.chem.uoa.gr/chemicals/chem_dioxin.htm
 123. IARC (1997). IARC Monograph on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Polychlorinated Dibenzo-para-Dioxins and Polychlorinated Dibenzofurans. IARC Monographs, Vol 69.
 124. Steenland K, Bertazzi P, Baccarelli A, Kogevinas M. (2004). Dioxin revisited: developments since the 1997 IARC classification of dioxin as a human carcinogen. *Environ Health Perspect.* 112(13): 1265-8.
 125. Liem A.K, Fürst P., Rappe C. (2000). Exposure of populations to dioxins and related compounds. *Food Addit Contam.* 17(4): 241-59.
 126. Tuomisto J (2001) Are dioxins a health problem in Finland? *Duodecim.* 117(3): 245-6.
 127. Pohjanvirta R., Tuomisto J. (1994). Short-term toxicity of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in laboratory animals: Effects, mechanisms and animal models. *Pharmacol Rev.* 46(4): 483-549.
 128. Mocarelli P., Brambilla P., Gerthoux P.M., Patterson D.G. Jr., Needham L.L. (1996). Change in sex ratio with exposure to dioxin. *Lancet* 348(9024): 409.
 129. Rogan W.J. (1988). Congenital poisoning by polychlorinated biphenyls and their contaminants in Taiwan. *Science* 241(4863): 334-6.
 130. Aoki Y. (2001). Polychlorinated biphenyls, polychlorinated dibenzo-p-dioxins, and polychlorinated dibenzofurans as endocrine disrupters--what we have learned from Yusho disease. 86(1)2-11.
 131. Schwartz G.G. (1997). Multiple myeloma: clusters, clues, and dioxins, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 6(1): 49-56.
 132. Pesatori A.C., Consonni D., Bachetti S., Zocchetti C., Bonzini M., Baccarelli A., Bertazzi P.A. (2003). Short- and long-term morbidity and mortality in the population exposed to dioxin after the "Seveso accident". *Ind Health.* 41(3): 127-38.
 133. Ryan E.P., Holz J.D., Mulcahey M., Sheu T.J., Gasiewicz T.A., Puzas J.E. (2007). Environmental toxicants may modulate osteoblast differentiation by a mechanism involving the aryl hydrocarbon receptor. *J Bone Miner Res.* 22(10): 1571-80.
 134. Ilvesaro J., Pohjanvirta R., Tuomisto J., Viluksela M., Tuukkanen J. (2005). Bone resorption by aryl hydrocarbon receptor-expressing osteoclasts is not disturbed by TCDD in short-term cultures. *Life Sci.* 77(12): 1351-66.
 135. Korkalainen M., et al. (2009). Dioxins interfere with differentiation of osteoblasts and osteoclasts. *Bone* 44(6): 1134-42.

136. Gierthy J.F., Silkworth J.B., Tassinari M., Stein G.S., Lian J.B. (1994). 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin inhibits differentiation of normal diploid rat osteoblasts in vitro. *J Cell Biochem.* 54(2): 231-8.
137. Singh S.U., et al. (2000). Inhibition of dioxin effects on bone formation in vitro by a newly described aryl hydrocarbon receptor antagonist, resveratrol. *J Endocrinol.* 167(1): 183-95.
138. Jämsä T., Viluksela M., Tuomisto J.T., Tuomisto J., Tuukkanen J. (2001). Effects of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin on bone in two rat strains with different aryl hydrocarbon receptor structures. *J Bone Miner Res.* 16(10): 1812-20.
139. Herlin M., et al. (2010). Quantitative characterization of changes in bone geometry, mineral density and biomechanical properties in two rat strains with different Ah-receptor structures after long-term exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Toxicology* 273(1-3): 1-11.
140. Nishimura N., et al. (2009). Dioxin induced up-regulation of the active form of vitamin D is the main cause for its inhibitory action on osteoblast activities, leading to developmental bone toxicity. *Toxicol Appl Pharmacol.* 236(3): 301-9.
141. Enan E., Overstreet J.W., Matsumura F., VandeVoort C.A., Lasley B.L.(1996). Gender differences in the mechanism of dioxin toxicity in rodents and in nonhuman primates. *Reprod Toxicol.* 10(5): 401-11.
142. IPCS (1997). Hexachlorobenzene. Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (Environmental Health Criteria 195).
143. World Health Organization (WHO). (1997). International Programme on Chemical Safety (IPCS). Environmental Health Criteria 195; Hexachlorobenzene, Geneva, 160pp.
144. Sala M., et al. (1999). Organochlorine in the serum of inhabitants living near an electrochemical factory. *Occup Environ Med.* 56(3):152-8
145. Reed L., Buchner V., Tchounwou P.B. Environmental toxicology and health effects associated with hexachlorobenzene exposure. *Rev Environ Health.* 22(3): 213-43.
146. Cripps D.J., Peters H.A., Gocmen A., Dogramaci I. Porphyria turcica due to hexachlorobenzene: a 20 to 30 year follow-up study on 204 patients. *Br J Dermatol.* 111(4): 413-22.
147. Peters H.A., Gocmen A., Cripps D.J., Bryan G.T., Dogramaci I. (1982). Epidemiology of hexachlorobenzene-induced porphyria in Turkey: Clinical and laboratory follow-up after 25 years. *Arch Neurol.* 39(12): 744-9.
148. Peters H., Cripps D., Gocmen A., Bryan G., Ertürk E., Morris C. (1987). Turkish epidemic hexachlorobenzene porphyria. A 30-year study. *Ann N Y Acad Sci.* 514: 183-90.
149. Andrews J.E., Courtney K.D., Stead A.G., Donaldson W.E. (1989). Hexachlorobenzene-induced hyperparathyroidism and osteosclerosis in rats. *Fundam Appl Toxicol.* 12(2): 242-51.
150. Andrews J.E., Jackson L.D., Stead A.G., Donaldson W.E. (1990). Morphometric analysis of osteosclerotic bone resulting from hexachlorobenzene exposure. *J Toxicol Environ Health.* 31(3): 193-201.
151. Alonso-Magdalena P., et al. (2012). Bisphenol-A acts as a potent estrogen via non-classical estrogen triggered pathways. *Mol Cell Endocrinol.* 355(2): 201-7.

152. Kuiper G.G., et al. (1998). Interaction of estrogenic chemicals and phytoestrogens with estrogen receptor beta. *Endocrinology* 139(10): 4252-63.
153. Welshons W.V., Nagel S.C., vom Saal F.S. (2006). Large effects from small exposures. III: endocrine mechanisms mediating effects of bisphenol A at levels of human exposure. *Endocrinology* 147(6 Suppl): S56-69.
154. Vandenberg L.N., Maffini M.V., Sonnenschein C., Rubin B.S., Soto A.M. (2009). Bisphenol-A and the great divide: a review of controversies in the field of endocrine disruption, *Endocr Rev.* 30(1): 75-95.
155. Rubin B.S. (2011). Bisphenol A: an endocrine disruptor with widespread exposure and multiple effects. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 127(1-2): 27-34.
156. Suzuki N., Hattori A. (2003). Bisphenol A suppresses osteoclastic and osteoblastic activities in the cultured scales of goldfish. *Life Sci.* 73(17): 2237-47.
157. Kanno S., Hirano S., Kayama F. (2004). Effects of phytoestrogens and environmental estrogens on osteoblastic differentiation in MC3T3-E1 cells. *Toxicology* 196(1-2): 137-45.
158. Kim J.C., Shin H.C., Cha S.W., Koh W.S., Chung M.K., Han S.S. (2001). Evaluation of developmental toxicity in rats exposed to the environmental estrogen bisphenol A during pregnancy. *Life Sci* 69:2611–2625.
159. Toda K., Miyaura C., Okada T., Shizuta Y. (2002). Dietary bisphenol A prevents ovarian degeneration and bone loss in female mice lacking the aromatase gene (Cyp19). *Eur J Biochem.* 269(8): 2214-22.
160. Pelch K.E., Carleton S.M., Phillips C.L., Nagel S.C. (2012). Developmental exposure to xenoestrogens at low doses alters femur length and tensile strength in adult mice. *Biol Reprod.* 86(3): 69.
161. Hwang J.K., et al. (2013). Bisphenol A reduces differentiation and stimulates apoptosis of osteoclasts and osteoblasts. *Life Sci.* 93(9-11): 367-72.
162. Βαλαβανίδης Θ., Ευσταθίου Κ. (2006). Η χημική ένωση του μήνα. Δεκέμβριος: DDT. Ανακτήθηκε 9 Φεβρουαρίου 2014, από το web site: http://www.chem.uoa.gr/chemicals/chem_ddt.htm
163. Turusov V., Rakitsky V., Tomatis L. (2002). Dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT): Ubiquity, Persistence, and Risks. *Environ Health Perspect.* 110(2): 125-8.
164. Carson R. (1962). *Silent Spring*. New York: Houghton Mifflin.
165. World Health Organization (1979). *DDT and its derivatives*. Environmental health criteria 9. Geneva: World Health Organization, United Nations Environment Programme.
166. Mnif W., Hassine A.I., Bouaziz A., Bartegi A., Thomas O., Roig B. (2011). Effect of endocrine disruptor pesticides: a review. *Int J Environ Res Public Health* 8(6): 2265-303.
167. Eskenazi B., et al. (2009). The Pine River statement: human health consequences of DDT use. *Environ Health Perspect.* 117(9): 1359-67.
168. Rogan W.J., Chen A. (2005). Health risks and benefits of bis(4-chlorophenyl)-1,1,1-trichloroethane (DDT). *Lancet* 366(9487): 763-73.
169. Beard J., et al. (2000). 1,1,1-trichloro-2,2-bis (p-chlorophenyl)-ethane (DDT) and reduced bone mineral density. *Arch Environ Health.* 55(3): 177-80.
170. Glynn A.W., et al. (2000). Organochlorines and bone mineral density in Swedish men from the general population. *Osteoporos Int.* 11(12): 1036-42.

171. Boada L.D., et al. (2007). Serum levels of insulin-like growth factor-I in relation to organochlorine pesticides exposure. *Growth Horm IGF Res.* 17(6): 506-11.
172. Lind, P. M., et al. (2004) Abnormal Bone Composition in Female Juvenile American Alligators from a Pesticide-Polluted Lake (Lake Apopka, Florida). *Environ Health Perspect.* 112(3): 359-62.
173. Lundberg R. (2007). Effects of short-term exposure to the DDT metabolite p,p'-DDE on bone tissue in male common frog (*Rana temporaria*). *J Toxicol Environ Health A.* 70(7): 614-9.
174. Βαλαβανίδης Θ., Ευσταθίου Κ. (2006). Η χημική ένωση του μήνα. Ιούλιος: Φθαλικός δι-(2-αιθυλοεξυλο) εστέρας (DEHP). Ανακτήθηκε 10 Φεβρουαρίου 2014, από το web site: http://www.chem.uoa.gr/chemicals/chem_phthalates.htm
175. David R.M., et al. (2001). Esters of aromatic mono-, di-, and tricarboxylic acids, aromatic diacids, and di-, tri-, or polyalcohols. In: Bingham E., Cohn B., Powell C.H., (eds.). *Patty's toxicology*. New York: John Wiley and Sons :635–932.
176. Hauser R., Calafat A.M. (2005). Phthalates and human health. *Occup Environ Med.* 62(11): 806-18.
177. Casals-Casas C., Desvergne B. (2011). Endocrine disruptors: from endocrine to metabolic disruption. *Annual Review of Physiology* 73: 135–162.
178. Kastanias T.V., Tokmakidis S.P. (2012). The effect of phthalates as endocrine disruptors in human health. *Archives of Hellenic Medicine* 29(5): 539–549.
179. Ema M., Itami T., Kawasaki H. (1993). Teratogenic phase specificity of butyl benzyl phthalate in rats. *Toxicology* 79(1): 11-9.
180. Ema M., Harazono A., Miyawaki E., Ogawa Y. (1997). Developmental effects of di-n-butyl phthalate after a single administration in rats. *J Appl Toxicol.* 17(4): 223-9.
181. Ema M., Amano H., Ogawa Y. (1994). Characterization of the developmental toxicity of di-n-butyl phthalate in rats. *Toxicology* 86(3): 163-74.
182. Ema M., Harazono A., Miyawaki E., Ogawa Y. (1996). Developmental toxicity of monon- benzyl phthalate, one of the major metabolites of the plasticizer n-butyl benzyl phthalate, in rats. *Toxicol Lett.* 86(1): 19-25.
183. Tyl R.W., Price C.J., Marr M.C., Kimmel C.A. (1988). Developmental toxicity evaluation of dietary di(2-ethylhexyl)phthalate in Fischer 344 rats and CD-1 mice. *Fundam Appl Toxicol.* 10(3): 395-412.
184. Saillenfait A.M., Sabaté J.P., Gallissot F. (2006). Developmental toxic effects of diisobutyl phthalate, the methyl-branched analogue of di-n-butyl phthalate, administered by gavage to rats. *Toxicol Lett.* 165(1): 39-46.
185. Saillenfait A.M., Gallissot F., Sabaté J.P. (2008). Evaluation of the developmental toxicity of diallyl phthalate administered orally to rats. *Food Chem Toxicol.* 46(6): 2150 – 2156.
186. Saillenfait A.M., Gallissot F., Sabaté J.P. (2009). Differential developmental toxicities of di-n-hexyl phthalate and dicyclohexyl phthalate administered orally to rats. *J Appl Toxicol.* 29(6): 510-21.
187. Parkie M.R., Webb M., Norcross M.A. (1982). Dimethoxyethyl phthalate: Embryopathy, teratogenicity, fetal metabolism and the role of zinc in the rat. *Environ Health Perspect.* 45: 89-97.

188. Ema M., Itami T., Kawasaki H. (1992). Embryo lethality and teratogenicity of butyl benzyl phthalate in rats. *J Appl Toxicol.* 12(3): 179-83.
189. Hurley M.M., Abreu C., Gronowicz G., Kawaguchi H., Lorenzo J. (1994). Expression and regulation of basic fibroblast growth factor mRNA levels in mouse osteoblastic MC3T3-E1 cells. *J Biol Chem.* 269(12):9392-6.
190. Hurley M.M., Lee S.K., Raisz L.G., Bernecker P., Lorenzo J. (1998). Basic fibroblast growth factor induces osteoclast formation in murine bone marrow cultures. *Bone* 22(4): 309-16.
191. Naganawa T. et al. (2006). In vivo and in vitro comparison of the effects of FGF-2 null and haplo-insufficiency on bone formation in mice. *Biochem Biophys Res Commun.* 339(2):490-8.
192. McKee R.H., Pavkov K.L., Trimmer G.W., Keller L.H., Stump D.G. (2006). An assessment of the potential developmental and reproductive toxicity of diisooheptyl phthalate in rodents. *Reprod Toxicol.* 21(3): 241-52.
193. Sabbieti M.G., Agas D., Santoni G., Materazzi S., Menghi G., Marchetti L. (2009). Involvement of p53 in phthalate effects on mouse and rat osteoblasts. *J Cell Biochem.* 107(2): 316-27.
194. Harino H., Fukushima M., Kawai S. (2000). Accumulation of butyltin and phenyltin compounds in various fish species. *Arch Environ Contam Toxicol.* 39(1): 13-9.
195. Kannan K., Corsolini S., Focardi S., Tanabe S., Tatsukawa R. (1996). Accumulation pattern of butyltin compounds in dolphin, tuna, and shark collected from Italian coastal waters. *Arch Environ Contam Toxicol.* 31(1): 19-23.
196. Snoeij N.J., Penninks A.H., Seinen W. (1987). Biological activity of organotin compounds—an overview. *Environ Res.* 44(2): 335-53.
197. Horiguchi T., Shiraishi H., Shimizu M., Morita M. (1997). Effects of triphenyltin chloride and five other organotin compounds on the development of imposex in the rock shell *Thais clavigera*. *Environ Pollut.* 95(1): 85-91.
198. Gagné F, et al. (2003). Sex alteration in soft-shell clams (*Mya arenaria*) in an intertidal zone of the Saint Lawrence river (Quebec, Canada). *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol.* 134(2): 189-98.
199. Iguchi T., Katsu Y., Horiguchi T., Watanabe H., Blumberg B., Ohta Y. (2007). Endocrine disrupting organotin compounds are potent inducers of imposex in gastropods and adipogenesis in vertebra. *Mol Cell Toxicol* 3(1): 1–10.
200. Siah A., Pellerin J., Amiard J-C., Pelletier E., Viglino L. (2003). Delayed gametogenesis and progesterone levels in soft-shell clams (*Mya arenaria*) in relation to in situ contamination to organotins and heavy metals in the St. Lawrence River (Canada). *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol.* 135(2): 145-56.
201. McAllister B.G., Kime D.E. (2003). Early life exposure to environmental levels of aromatase inhibitor tributyltin causes masculinization and irreversible sperm damage in zebrafish (*Danio rerio*). *Aquat Toxicol.* 65(3): 309-16.
202. Shimasaki Y., Kitano T., Oshima Y., Inoue S., Imada N., Honjo T. (2003). Tributyltin causes masculinization in fish. *Environ Toxicol Chem.* 22(1):141-4.
203. Βαλαβανίδης Θ., Ευσταθίου Κ. (2008). Η χημική ένωση του μήνα. Φεβρουάριος: Ενώσεις τριβουτυλοκασσιτέρου. Ανακτήθηκε 10 Φεβρουαρίου

- 2014, από το web site: http://www.chem.uoa.gr/chemicals/chem_phthalates.htm
204. Risk and Policy Analysts limited (RPA) (2005). Risk assessment studies on targeted consumer applications of certain organotin compounds. Final Report prepared for and published by the European Commission, DG Enterprise & Industry
 205. Penninks A.H. (1993). The evaluation of data-derived safety factors for bis(tri-n-butyltin)oxide. *Food Addit Contam* 10: 351–361.
 206. Murata S., Takahashi S., Agusa T., Thomas J., Kannan K., Tanabe S. (April 2008). Contamination status and accumulation profiles of organotins in sea otters (*Enhydra lutris*) found dead along the coasts of California, Washington, Alaska (USA), and Kamchatka (Russia). *Mar Pollut Bull.* 56(4): 641-9.
 207. Adeeko A, et al. (2003). Effects of in utero tributyltin chloride exposure in the rat on pregnancy outcome. *Toxicol Sci.* 74(2):407-15.
 208. Tsukamoto Y., Ishihara Y., Miyagawa-Tomita S., Hagiwara H. (2004). Inhibition of ossification in vivo and differentiation of osteoblasts in vitro by tributyltin. *Biochem Pharmacol.* 8(4): 739-46.
 209. Yonezawa T., et al. (2007). Tributyltin and triphenyltin inhibit osteoclast differentiation through a retinoic acid receptor-dependent signaling pathway. *Biochem Biophys Res Commun.* 55(1): 10-5.
 210. Salmela E., Sahlberg C., Alaluusua S., Lukinmaa P.L. (2008). Tributyltin impairs dentin mineralization and enamel formation in cultured mouse embryonic molar teeth. *Toxicol Sci.* 106(1):214-22.
 211. Salmela E., Alaluusua S., Sahlberg C., Lukinmaa P-L. (2012). Tributyltin alters osteocalcin, matrix metalloproteinase 20 and dentin sialophosphoprotein gene expression in mineralizing mouse embryonic tooth in vitro. *Cells Tissues Organs.* 195(4): 287-95.
 212. Koskela A., Viluksela M., Keinänen M., Tuukkanen J., Korkalainen M. (2012). Synergistic effects of tributyltin and 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin on differentiating osteoblasts and osteoclasts. *Toxicol Appl Pharmacol.* 263(2): 210-7.
 213. Hermann C. S. (1818). Noch ein schreiben über das neue Metall. *Annalen der Physik* 59 (5): 113.
 214. Godt J., et al. (2006). The toxicity of cadmium and resulting hazards for human health. *J Occup Med Toxicol.* 1: 22.
 215. Järup L., Berglund M., Elinder C.G., Nordberg G., Vahter M. (1998c). Health effects of cadmium exposure—a review of the literature and a risk estimate. *Scand J Work Environ Health.* 24 Suppl 1:1-51.
 216. Hogervorst J., et al. (2007). House dust as possible route of environmental exposure to cadmium and lead in the adult general population. *Environ Res.* 103(1): 30-7.
 217. Bernard A. (2008). Cadmium & its adverse effects on human health. *Indian J Med Res.* 128(4): 557-64.
 218. International Agency for Research on Cancer. (1993). Beryllium, Cadmium, Mercury and Exposures in the Glass Manufacturing Industry. IARC, Lyon 119-238.
 219. Godt J, et al. (2006). The toxicity of cadmium and resulting hazards for human health. *J Occup Med Toxicol.* 1: 22.

220. Zarros A., Skandali N., Al-Humadi H., Liapi C. (2008). Cadmium (Cd) as a carcinogenetic factor and its participation in the induction of lung cancer. *PNEUMON* 21(2): 172-177.
221. Kjellström, T. (1986). Itai-itai disease. In L. Friberg, et al., (eds), *Cadmium and health: A toxicological and epidemiological appraisal. Vol II Effects and response.* CRC Press Inc: Boca Raton, Florida. p. 257-290.
222. Nordberg G. F. (2004). Cadmium and health in the 21st century--historical remarks and trends for the future. *Biometals*. 17(5):485-489.
223. Kido T., et al. (1989). Osteopenia in inhabitants with renal dysfunction induced by exposure to environmental cadmium. *Int Arch Occup Environ Health*. 61(4): 271-6.
224. Järup L., Alfvén T., Persson B., Toss G, Elinder C.G. (1089). Cadmium may be a risk factor for osteoporosis. *Occup Environ Med*. 55(7): 435-9.
225. Staessen JA., et al. (1999). Environmental exposure to cadmium, forearm bone density, and risk of fractures: prospective population study. Public Health and Environmental Exposure to Cadmium (PheeCad) Study Group. *Lancet* 353: 1140–1144.
226. Alfvén T., et al. (2000). Low-level cadmium exposure and osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 15(8): 1579-86.
227. Zhu G., et al. (2004). Environmental cadmium exposure and forearm bone density. *Biometals*. 17(5): 499-503.
228. Jin T., et al. (2004). Osteoporosis and renal dysfunction in a general population exposed to cadmium in China. *Environ Res*. 96(3): 353-9.
229. Alfvén T., Elinder C.G., Hellstrom L., Lagarde F., Järup L. (2004). Cadmium exposure and distal forearm fractures. *J Bone Miner Res*. 19(6): 900-5.
230. Akesson A., et al. (2006). Cadmium induced effects on bone in a population-based study of women. *Environ Health Perspect*. 114(6): 830-4.
231. Gallagher C.M., Kovach J.S., Meliker J.R. (2008). Urinary cadmium and osteoporosis in U.S. Women \geq 50 years of age: NHANES 1988-1994 and 1999-2004. *Environ Health Perspect*. 116(10): 1338-43.
232. Schutte R., et al. (2008). Bone resorption and environmental exposure to cadmium in women: a population study. *Environ Health Perspect*. 116(6):777-83.
233. Nawrot T., Geusens P., Nulens T.S., Nemery B. (2010). Occupational cadmium exposure and calcium excretion, bone density, and osteoporosis in men. *J Bone Miner Res*. 25(6): 1441-5.
234. Engström A., Michaëlsson K., Suwazono Y., Wolk A., Vahter M., Akesson A. (2011). Long-term cadmium exposure and the association with bone mineral density and fractures in a population-based study among women. *J Bone Miner Res*. 26(3): 486-95.
235. Brzóska M.M., Moniuszko-Jakoniuk J. (2005a). Disorders in bone metabolism of female rats chronically exposed to cadmium. *Toxicol Appl Pharmacol*. 202(1): 68-83.
236. Brzóska M.M., Majewska K., Moniuszko-Jakoniuk J. (2005b). Bone mineral density, chemical composition and biomechanical properties of the tibia of female rats exposed to cadmium since weaning up to skeletal maturity. *Food Chem Toxicol*. 43(10): 1507-19.
237. Brzóska M.M., Moniuszko-Jakoniuk J. (2005c). Bone metabolism of male rats chronically exposed to cadmium. *Toxicol Appl Pharmacol*. 207(3): 195-21.

238. Staessen J.A., et al. (1999). Environmental exposure to cadmium, forearm bone density, and risk of fractures: prospective population study. *Lancet* 353(9159): 1140-4.
239. Coonse K.G., Coonts A.J., Morrison E.V., Hegglund S.J. (2007). Cadmium induces apoptosis in the human osteoblast-like cell line Saos-2. *J Toxicol Environ Health A*. 70(7): 575-81.
240. Bhattacharyya M.H. (2009). Cadmium osteotoxicity in experimental animals: mechanisms and relationship to human exposures. *Toxicol Appl Pharmacol*. 238(3): 258-65.
241. Chen X., Zhu G., Jin T., Lei L., Liang Y. (2011). Bone mineral density is related with previous renal dysfunction caused by cadmium exposure. *Environ Toxicol Pharmacol*. 32(1): 46-53.
242. Nordberg G.F., Nogawa K., Nordberg M., Friberg L.T. (2007). Cadmium. In: Nordberg G.F., Fowler B.A., Nordberg M., Friberg L.T. (eds). *Handbook on the toxicology of metals*. Third edition. Academic Press, New York, pp 446–486.
243. Bhattacharyya M.H., Whelton B.D., Stern P.H., Peterson P.D. (1988). Cadmium accelerates bone loss in ovariectomized mice and fetal rat limb bones in culture. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 85(22): 8761-5.
244. Bhattacharyya M.H., Sacco-Gibson N.A., Peterson D.P. (1992). Cadmium-induced bone loss: increased susceptibility in female beagles after ovariectomy. *IARC Sci Publ*. (118): 279-86.
245. Uriu K., et al. (2000). Uncoupling between bone formation and resorption in ovariectomized rats with chronic cadmium exposure. *Toxicol Appl Pharmacol*. 164(3): 264-72.
246. Järup L., Akesson A. (2009). Current status of cadmium as an environmental health problem. *Toxicol Appl Pharmacol*. 238(3): 201-8.