

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

REVIEW

**ΟΙ ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΤΩΝ ΕΝΔΟΚΡΙΝΙΚΩΝ ΔΙΑΤΑΡΑΚΤΩΝ ΣΤΟ ΓΥΝΑΙΚΕΙΟ  
ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ**

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

“ΕΡΕΥΝΑ ΣΤΗ ΓΥΝΑΙΚΕΙΑ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗ”

Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών

Τμήμα Μαιευτικής ΤΕΙ Αθηνών

Χ. Μαντζούκη, Γ. Μαστοράκος, Δ.Γ. Γουλή, Ε. Κούστα

## **ΠΕΡΙΛΗΨΗ**

Τα τελευταία 40 έτη παρατηρείται αυξημένο ενδιαφέρον για τη μελέτη της επίδρασης που ασκούν οι ενδοκρινικοί διαταράκτες (ΕΔ) στην υγεία του ανθρώπου. Οι ουσίες αυτές βρίσκονται στο περιβάλλον, στα τρόφιμα και τα καταναλωτικά προϊόντα, που χρησιμοποιούνται καθημερινά και σε ευρεία κλίμακα από τον άνθρωπο. Πρόκειται για χημικές ουσίες, φυσικές ή συνθετικές, οι οποίες παρεμβαίνουν στην ομαλή λειτουργία του ενδοκρινικού ορμονικού συστήματος, τόσο των ανθρώπων όσο και των ζώων και επηρεάζουν τη δράση, τη σύνθεση, το μεταβολισμό και την απέκκριση των ορμονών. Η έκθεση των εμβίων όντων στους ΕΔ μπορεί να λάβει χώρα μέσω του αέρα, του νερού ή του εδάφους και, κατά την εμβρυϊκή ζωή, μέσω του πλακούντα. Επιπρόσθετα, κατά την περίοδο της γαλουχίας, τα νεογνά και τα βρέφη εκτίθενται στην επίδραση των ΕΔ μέσω του θηλασμού. Πολυάριθμες μελέτες σε ανθρώπους και ζώα δείχνουν την επίπτωση των ΕΔ σε όλα τα στάδια της ζωής, ανεξαρτήτως φύλου και ηλικίας. Η παρούσα ανασκόπηση αναφέρεται στις επιπτώσεις των ΕΔ στο γυναικείο αναπαραγωγικό σύστημα. Ειδικότερα εστιάζεται στη δυναμική τους επίδραση στη λειτουργία του ωοθυλακίου, την έμμηνο ρύση, το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών, καθώς και την ηλικία εμφάνισης της εμμηνόπαυσης. Εξαιτίας των σοβαρών αυτών επιδράσεων σε θεμελιώδεις ανθρώπινες λειτουργίες, προβάλλει επιτακτική η ανάγκη υλοποίησης επιδημιολογικών μελετών, ώστε να διευκρινιστεί η δράση τους. Επιπρόσθετα απαιτείται να ενεργοποιηθούν κρατικοί μηχανισμοί πρόληψης, προκειμένου να αποφευχθεί η έκθεση του πληθυσμού στις ουσίες αυτές.

### **Λέξεις ευρετηρίου:**

Ενδοκρινικοί διαταράκτες, ωοθυλάκιο, διαταραχές έμμηνης ρύσης, εμμηνόπαυση, πολυκυστικές ωοθήκες.

## 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ενδοκρινικός διαταράκτης (ΕΔ), σύμφωνα με τον ορισμό που υιοθετήθηκε από την Αμερικανική Εταιρεία Προστασίας Περιβάλλοντος (U.S. Environmental Protection Agency - EPA), είναι ένας εξωγενής παράγοντας, ο οποίος επεμβαίνει στην σύνθεση, έκκριση, μεταβολισμό, δεσμευτική ικανότητα ή απέκκριση των φυσικών ορμονών του σώματος, οι οποίες είναι υπεύθυνες για την ομοιόσταση, την αναπαραγωγή και την ανάπτυξη <sup>1,2</sup>.

Ως ΕΔ μπορούν να δράσουν:

**1. Προϊόντα της χημικής βιομηχανίας, όπως:**

α) Τα πολυχλωριωμένα διφαινύλια (polychlorinated bisphenyls, PCBs), τα οποία έχουν χρησιμοποιηθεί ευρέως ως μονωτικά υλικά.

β) Τα πολυβρωμιούχα διφαινύλια (polybrominated bisphenyls, PBBs), τα οποία έχουν χρησιμοποιηθεί ως επιβραδυντικά ανάφλεξης σε ηλεκτρικές συσκευές και πλαστικά.

γ) Οι διοξίνες.

δ) Τα πλαστικά, όπως η διφαινόλη-Α (bisphenol-A, BPA), που χρησιμοποιούνται σε πλαστικά μπιμπερόν και μπουκάλια νερού, κουτιά αναψυκτικών, φακούς επαφής, οικιακές συσκευές κ.α.

ε) Οι πλαστικοποιητές, όπως οι φθαλικές ενώσεις που χρησιμοποιούνται σε παιδικά παιχνίδια, παιδικές πάνες, συσκευασίες τροφίμων, προϊόντα περιποίησης κ.α.

στ) Τα φυτοφάρμακα, όπως το DDT και το DDE.

ζ) Ορισμένα φάρμακα, όπως η diethylstilbestrol (DES).

**2. Διάφορες φυσικές ενώσεις όπως:**

α) Τα φυτοοιστρογόνα, όπως η σόγια και οι ξηροί καρποί και τέλος,

β) Τα βαρέα μέταλλα, όπως ο μόλυβδος και ο υδράργυρος, που εικονίζονται στον [Πίνακα 1](#) <sup>1,2,3</sup>.

Από τα ανωτέρω, προκύπτει ότι η ευρύτερη αυτή χρήση των ΕΔ στην καθημερινή ζωή του ανθρώπου συνεπάγεται και την εκτεταμένη έκθεσή του στις ουσίες αυτές, με όλες τις επιπτώσεις. Η έκθεση αυτή, όπως προαναφέρθηκε, υλοποιείται μέσω της τροφής, του νερού, του αέρα και του εδάφους. Ιδιαίτερη κλινική σημασία εμφανίζει η έκθεση των εμβρύων και των νεογνών στους ενδοκρινικούς διαταράκτες, η οποία γίνεται μέσω του πλακούντα, στην

περίπτωση των εμβρύων, και μέσω του θηλασμού, στην περίπτωση των νεογνών και των βρεφών <sup>1</sup>.

Σημαντικό ρόλο ως προς τις επιπτώσεις της έκθεσης διαδραματίζει η ηλικία του εκτιθέμενου, η χρονική διάρκεια της έκθεσης και η αθροιστική έκθεση σε έναν ή περισσότερους ενδοκρινικούς διαταράκτες <sup>3</sup>. Σημαντική παρατήρηση που πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψιν είναι ότι η έκθεση, ακόμα και σε περιορισμένη ποσότητα (μικρές δόσεις ή συγκεντρώσεις) ΕΔ, μπορεί να προκαλέσει ενδοκρινικές διαταραχές, ιδιαίτερα όταν η έκθεση πραγματοποιηθεί σε περιόδους της ζωής όπου ο άνθρωπος είναι πιο ευάλωτος, δηλαδή κατά την διάρκεια της εμβρυϊκής ζωής ή της βρεφικής, παιδικής και εφηβικής ηλικίας <sup>1,4</sup>.

Οι ΕΔ έχουν μεγάλο χρόνο ημίσειας ζωής και δεν μεταβολίζονται εύκολα. Επιπρόσθετα, αρκετά συχνά, μπορεί να μεσολαβεί ένα σημαντικό χρονικό διάστημα από την έκθεση μέχρι την εκδήλωση της διαταραχής. Αξιοσημείωτο επίσης είναι και το συμπέρασμα που έχει προκύψει από παρατηρήσεις σε πειραματόζωα, ότι η έκθεση στις ως άνω ουσίες μπορεί να επηρεάσει όχι μόνο το άτομο που εξετάθη, αλλά και τις επόμενες γενιές <sup>1,5,6</sup>.

Ιδιαίτερα εντυπωσιακό είναι το γεγονός ότι ενώ κάποια φυτοφάρμακα που περιέχουν ΕΔ έχουν απαγορευτεί εδώ και δεκαετίες στις αναπτυγμένες χώρες, συνεχίζουν να χρησιμοποιούνται σε αναπτυσσόμενες περιοχές, όπως η Αφρική και η Ασία <sup>1,3</sup>.

Έχουν καταστεί πλέον γνωστές σήμερα, από μελέτες σε ανθρώπους και ζώα, οι επιπτώσεις των ΕΔ στο ορμονικό σύστημα των ανθρώπων κάθε ηλικίας. Η παρακάτω ανασκόπηση στοχεύει στο να συνοψίσει τις υφιστάμενες γνώσεις σχετικά με την επίδραση των ΕΔ στο αναπαραγωγικό σύστημα των γυναικών και ειδικότερα στις πιθανές επιδράσεις τους στην λειτουργία του ωοθυλακίου, στις διαταραχές της έμμηνης ρύσης, στο σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών και στο χρόνο εμφάνισης της εμμηνόπαυσης.

## **2. Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΩΝ ΕΝΔΟΚΡΙΝΙΚΩΝ ΔΙΑΤΑΡΑΚΤΩΝ ΣΤΟ ΩΟΘΥΛΑΚΙΟ:**

### **2.1. Ουσίες που μπορούν να δράσουν ως οιστρογόνα, μπορεί να επηρεάσουν την λειτουργία του ωοθυλακίου.**

Η δισφαινόλη Α (BPA) είναι προϊόν της χημικής βιομηχανίας, το οποίο χρησιμοποιείται εκτεταμένα σε πολλές βιομηχανικές εφαρμογές. Η BPA έχει κυρίως οιστρογονική δράση <sup>7</sup>. Έχει καταδειχτεί ότι συνδέεται με τους οιστρογονικούς υποδοχείς α και β, και έχει μεγάλη

χημική συγγένεια, κυρίως με τον οιστρογονικό υποδοχέα β. Η BPA, αν και ασθενέστερο οιστρογόνο από την οιστραδιόλη, μπορεί να δράσει ως οιστρογόνο, όχι μόνο μέσω της γενομικής (κλασσικής, μέσω πυρηνικών υποδοχέων), αλλά και της μη γενομικής δράσης (μη κλασσικής, μέσω υποδοχέων στην κυτταρική μεμβράνη) των οιστρογόνων <sup>8</sup>.

Ενδιαφέρον είναι ότι η BPA έχει ανιχνευτεί στο ωοθυλακικό υγρό, ενώ διέρχεται από τον πλακούντα και ανιχνεύεται στον ορό του εμβρύου, στο αμνιακό υγρό και στον ομφάλιο λώρο <sup>9</sup>. Οι παρατηρήσεις αυτές, σχετικά με την ανίχνευσή της σε όλα τα ανωτέρω σημεία του ανθρώπινου οργανισμού, δημιουργούν ερωτηματικά για το κατά πόσον η έκθεση στην BPA θα μπορούσε να έχει επιπτώσεις στην φυσιολογική ανάπτυξη τόσο των εμβρύων όσο και των νεογνών.

Στα πειραματόζωα, η έκθεση στην BPA κατά την ενδομήτριο ζωή, στα τελικά στάδια ανάπτυξης του ωοκυττάρου, οδηγεί σε ανευπλοειδία <sup>10</sup>. Οδηγούμαστε δηλαδή στο συμπέρασμα ότι, δυνητικά, η έκθεση στους ΕΔ μπορεί να επηρεάζει την ομαλή χρωμοσωμική λειτουργία των ωοθυλακίων.

Είναι επίσης πιθανόν η έκθεση στους ΕΔ να επηρεάζει τα στάδια της ανάπτυξης του ωοκυττάρου, όπως προκύπτει από παρατηρήσεις κατά την διάρκεια της εξωσωματικής γονιμοποίησης. Πιο συγκεκριμένα, στον άνθρωπο η έκθεση στην BPA μπορεί να επηρεάσει την ποιότητα των ωαρίων που λαμβάνονται κατά την διαδικασία της ωοληψίας και, κατά συνέπεια, και το ίδιο το αποτέλεσμα της εξωσωματικής γονιμοποίησης <sup>11</sup>.

Η diethylstilbestrol (DES) είναι ένα συνθετικό οιστρογόνο που χρησιμοποιήθηκε εκτενώς σε έγκυες γυναίκες, κατά την δεκαετία του '70, με σκοπό την πρόληψη των αποβολών <sup>4,12,13</sup>. Η χορήγηση του φαρμάκου αυτού όμως διακόπηκε, καθώς η χρήση του συνδέθηκε με εμφάνιση συγγενών ανωμαλιών στα έμβρυα. Συγκεκριμένα, έχει αποδειχθεί ότι η ενδομήτρια έκθεση ποντικών, μεταξύ της 9<sup>ης</sup>-16<sup>ης</sup> εβδομάδας της κύησης στη DES, οδηγεί σε μείωση του αριθμού των ωοκυττάρων <sup>1</sup>.

Σε παρόμοια αποτελέσματα οδηγεί και η έκθεση στον καπνό, ο οποίος, εκτός από νικοτίνη, περιέχει μέταλλα και πολυκυκλικούς αρωματικούς υδρογονάνθρακες. Στα ποντίκια, η ενδομήτρια έκθεση σε πολυκυκλικούς αρωματικούς υδρογονάνθρακες αυξάνει τον ρυθμό απόπτωσης των ωοκυττάρων, με αποτέλεσμα να εμφανίζεται μειωμένος ο αριθμός αυτών

κατά την γέννηση. Συγκεκριμένα, τα ποντίκια που εξετέθησαν ενδομήτρια στον καπνό γεννιούνται μόνο με το 1/3 των ωοκυττάρων, σε σχέση με τα ποντίκια που δεν είχαν εκτεθεί<sup>14</sup>. Επομένως, η έκθεση στους ΕΔ κατά την ενδομήτρια ζωή, είναι πιθανόν να μειώνει τον αριθμό των ωοκυττάρων.

Από την υπάρχουσα βιβλιογραφία αποδεικνύεται η αρνητική επίδραση των ενδοκρινικών διαταρακτών στα ωοθυλάκια των πειραματόζωων, ενώ αναφορικά με τις επιδράσεις στα ωοθυλάκια των ανθρώπων απαιτείται επί πλέον έρευνα.

### **3. Η ΕΚΘΕΣΗ ΣΤΟΥΣ ΕΝΔΟΚΡΙΝΙΚΟΥΣ ΔΙΑΤΑΡΑΚΤΕΣ ΣΥΣΧΕΤΙΖΕΤΑΙ ΜΕ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΗΣ ΕΜΜΗΝΗΣ ΡΥΣΗΣ**

Οι διαταραχές της έμμηνης ρύσης θεωρούνται σημαντικές ενδοκρινικές διαταραχές, που επηρεάζουν την γονιμότητα των γυναικών σε αναπαραγωγική ηλικία. Γνωστοί παράγοντες που έχουν συσχετιστεί με διαταραχές της έμμηνης ρύσης αποτελούν η ηλικία, ο δείκτης μάζας σώματος, το κάπνισμα, η έντονη άσκηση, η διατροφή, το άγχος, αλλά και η έκθεση στους ΕΔ.

Το DDT είναι ένα φυτοφάρμακο που κατασκευάστηκε το 1945 και χρησιμοποιήθηκε ευρέως στις Ηνωμένες Πολιτείες και την Ευρώπη ως εντομοκτόνο, τόσο προς όφελος των γεωργικών καλλιεργειών, όσο και για τον περιορισμό ασθενειών από δήγματα εντόμων, όπως η ελονοσία και ο τύφος<sup>1</sup>. Η έκθεση στο DDT έχει συσχετιστεί με εμφάνιση εμμηναρχής νωρίτερα, όπως διαπιστώθηκε από μία μελέτη στην οποία συμμετείχαν 466 γυναίκες, που εκτέθηκαν σε DDT<sup>15</sup>. Στην ίδια μελέτη παρατηρήθηκε ότι οι γυναίκες με τις υψηλότερες συγκεντρώσεις DDT εμφάνιζαν κύκλους λιγότερο των 21 ημερών (προφανώς ανοωθυλακιορηκτικούς), σε σύγκριση με εκείνες με τις χαμηλότερες συγκεντρώσεις DDT<sup>15</sup>.

Σε μία άλλη μελέτη, σε δείγμα 1494 γυναικών (εκ των οποίων οι 454 γυναίκες ήταν από την Γροιλανδία, οι 463 από τη Σουηδία, οι 203 από την Πολωνία και οι 374 από την Ουκρανία), επιβεβαιώνεται ότι η έκθεση στους ΕΔ διαταράσσει την έμμηνο ρύση<sup>16</sup>. Παρ' ότι το αρχικό συμπέρασμα της μελέτης ήταν ότι οι συγκεντρώσεις PCBs και DDE δεν σχετίζονται με διαταραχές έμμηνης ρύσης, σε λεπτομερέστερη ανάλυση παρατηρήθηκαν διαφορές στους επιμέρους πληθυσμούς. Βρέθηκε ότι οι γυναίκες από την Σουηδία με υψηλές συγκεντρώσεις PCB, είχαν αυξημένη συχνότητα εμφάνισης κύκλων < 24 ημερών, οι δε γυναίκες από την Πολωνία, με αντίστοιχες συγκεντρώσεις DDE, παρουσίαζαν αυξημένη πιθανότητα

εμφάνισης κύκλων > 32 ημερών. Τέλος οι γυναίκες από τη Γροιλανδία με αυξημένες συγκεντρώσεις PCB και DDE, δεν σχετίστηκαν με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης κύκλων >32 μέρες.

Από τις ανωτέρω παρατηρήσεις συνάγεται ότι η έκθεση στους ΕΔ μπορεί να επηρεάσει σημαντικά την έμμηνο ρύση και ότι κάποιοι πληθυσμοί πιθανόν να είναι πιο ευάλωτοι στις τοξικές αυτές ουσίες. Σύμφωνα με τα πορίσματα των μελετών που έχουν πραγματοποιηθεί και δημοσιευθεί μέχρι σήμερα, οδηγούμαστε στο συμπέρασμα ότι οι ΕΔ σχετίζονται με φαινόμενα διαταραχών της έμμηνης ρύσης. Είναι φανερό ότι χρειάζεται να πραγματοποιηθεί μεγαλύτερη έρευνα, προκειμένου να διευκρινιστεί η δράση τους στον ανθρώπινο οργανισμό και να τεκμηριωθούν οι συγκεκριμένες παρατηρήσεις.

#### **4. ΟΙ ΕΠΠΙΤΩΞΕΙΣ ΤΩΝ ΕΝΔΟΚΡΙΝΙΚΩΝ ΔΙΑΤΑΡΑΚΤΩΝ ΣΤΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΠΟΛΥΚΥΣΤΙΚΩΝ ΩΟΘΗΚΩΝ**

Το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (PCOS) είναι η συχνότερα εμφανιζόμενη ενδοκρινική διαταραχή σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας. Η υπερανδρογοναιμία και η ανωοθυλακιορρηξία αποτελούν χαρακτηριστικά του συνδρόμου αυτού <sup>17</sup>. Το PCOS είναι μία από τις πιο σημαντικές αιτίες υπογονιμότητας, ενώ συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου και διαβήτη τύπου 2. Συγκεκριμένα, η παχυσαρκία και η αντίσταση στην ινσουλίνη εμφανίζονται σε ποσοστό περίπου 50% σε γυναίκες με PCOS. Οι παχύσαρκες γυναίκες διατρέχουν τον κίνδυνο να εμφανίσουν PCOS σε ποσοστό 12% <sup>1</sup>.

Πρόσφατες παρατηρήσεις συσχετίζουν τους ΕΔ με το PCOS. Συγκεκριμένα, παρατηρήθηκε ότι οι συγκεντρώσεις της BPA στον ορό γυναικών με PCOS είναι υψηλότερες σε σύγκριση με γυναίκες χωρίς PCOS <sup>18</sup>. Οι παρατηρήσεις αυτές επιβεβαιώθηκαν από έρευνα Ελλήνων ερευνητών που δημοσιεύτηκε το 2011 <sup>17</sup>. Στην έρευνα αυτή βρέθηκε ότι 71 γυναίκες με PCOS, το οποίο διαγνώστηκε σύμφωνα με τα κριτήρια του NIH, είχαν υψηλότερες συγκεντρώσεις BPA σε σχέση με 100 περιπτώσεις γυναικών που δεν είχαν PCOS. Σημαντικό είναι επίσης ότι στην ομάδα των γυναικών με PCOS, υπήρξε θετική συσχέτιση της BPA με την αντίσταση στην ινσουλίνη. Οι παρατηρήσεις αυτές αφορούσαν τόσο λιπόσαρκες όσο και παχύσαρκες γυναίκες με PCOS.

Παρατηρήσεις σε πειραματόζωα οδηγούν σε παρόμοια συμπεράσματα. Η έκθεση ποντικών στην Δισφαινόλη Α, κατά την διάρκεια της νεογνικής ηλικίας, οδηγεί στην ανάπτυξη

συνδρόμου που μοιάζει με το PCOS στα ενήλικα ποντίκια <sup>19</sup>. Ακόμη, η έκθεση εγκύων ποντικών σε μείγμα ΕΔ, οδήγησε τους απογόνους της τρίτης γενιάς στην εμφάνιση συνδρόμου παρόμοιου με το PCOS. Ομοίως οδήγησε σε γέννηση απογόνων με μειωμένο αριθμό ωοθυλακίων κατά τη γέννηση, κατάσταση που θυμίζει την πρόωρη ωοθηκική ανεπάρκεια <sup>6</sup>. Αξίζει να σημειωθεί ότι, παρά το γεγονός, ότι η έκθεση πραγματοποιήθηκε στα ποντίκια που κυοφορούσαν, νόσησαν και οι τρεις γενιές απογόνων που μελετήθηκαν έως τώρα.

Οι παρατηρήσεις αυτές οδηγούν στο συμπέρασμα ότι οι ED είναι πιθανό να συσχετίζονται με την ανάπτυξη του PCOS.

## **5. ΟΙ ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΤΩΝ ΕΝΔΟΚΡΙΝΙΚΩΝ ΔΙΑΤΑΡΑΚΤΩΝ ΣΤΗΝ ΗΛΙΚΙΑ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΤΗΣ ΕΜΜΗΝΟΠΑΥΣΗΣ**

Είναι γνωστό ότι το θήλυ άτομο κατά την γέννηση του έχει 1.000.000 ωάρια στις ωοθήκες, τα οποία σταδιακά μειώνονται, από την στιγμή της γέννησης, και βαθμιαία καθ' όλη την διάρκεια της αναπαραγωγικής ηλικίας, έως την πλήρη εξάντληση των αποθεμάτων των ωοθηκών κατά την εμμηνόπαυση. Είναι πιθανόν, λοιπόν, ο ρυθμός ατρησίας των ωοθυλακίων να επηρεάζει την ηλικία εμφάνισης της εμμηνόπαυσης. Η ηλικία κατά την οποία εμφανίζεται η εμμηνόπαυση, ιδιαίτερα όταν εμφανίζεται πρόωμα, έχει διάφορες σοβαρές επιπτώσεις στην υγεία του ανθρώπου <sup>20</sup>.

Στα πειραματόζωα έχει παρατηρηθεί ότι η έκθεση στον καπνό του τσιγάρου και συγκεκριμένα στους πολυκυκλικούς αρωματικούς υδρογονάνθρακες, οδηγεί σε μειωμένο αριθμό ωοθυλακίων. Ίσως, λοιπόν, και η έκθεση των γυναικών στον καπνό κατά την ενδομητριο ζώη να οδηγεί σε ελαττωμένη ωοθηκική εφεδρεία και πρωιμότερη ηλικία εμμηνόπαυσης <sup>1</sup>.

Σε μελέτη 4.210 γυναικών, καταδείχτηκε ότι οι γυναίκες που είχαν εκτεθεί ενδομήτρια σε DES εμφάνισαν εμμηνόπαυση κατά ένα έτος νωρίτερα, με μέση ηλικία εμφάνισης εμμηνόπαυσης τα 51,5 έτη, σε αντιδιαστολή με γυναίκες που δεν είχαν εκτεθεί στην ως άνω ουσία, οι οποίες εμφάνισαν μέση ηλικία εμμηνόπαυσης τα 52,2 έτη. Ενδιαφέρον είναι ότι η έκθεση σε μεγαλύτερη δόση DES επιφέρει εμφάνιση εμμηνόπαυσης σε πρωιμότερη ηλικία <sup>20</sup>.

Συμπερασματικά και με βάση τις έως τώρα παρατηρήσεις στα πειραματόζωα καθώς και τις περιορισμένες μελέτες στον ανθρώπινο οργανισμό συνάγεται ότι η έκθεση στους ΕΔ μπορεί να οδηγήσει στην εμφάνιση της εμμηνόπαυσης νωρίτερα.

## **6. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ**

Από μελέτες σε πειραματόζωα και ανθρώπους προκύπτει ότι οι ΕΔ, που βρίσκονται στο περιβάλλον του ανθρώπου, μπορούν να επιδράσουν στη λειτουργία του ωοθυλακίου, στην εμφάνιση του PCOS, στο χρόνο εμφάνισης της εμμηνόπαυσης και να προκαλέσουν διαταραχές έμμηνης ρύσης. Η έκθεση στους ΕΔ γίνεται μέσω της τροφής, του νερού, του εδάφους, αλλά και διά της μητρικής οδού, μέσω του πλακούντα και του θηλασμού.

Μεγάλη σημασία έχει η ηλικία κατά την έκθεση, καθώς φαίνεται ότι ο άνθρωπος είναι πιο ευάλωτος στους ΕΔ κατά την εμβρυϊκή, βρεφική, παιδική και εφηβική ηλικία. Σε ορισμένες περιπτώσεις, ενδέχεται να μεσολαβεί ένα σημαντικό χρονικό διάστημα από την έκθεση στους ΕΔ έως την εμφάνιση των συμπτωμάτων, γεγονός που καθιστά τη μελέτη της δράσης τους ιδιαίτερα δύσκολη. Μελλοντικά, είναι απαραίτητο να γίνουν μελέτες, ώστε να εξακριβωθεί η δράση των ΕΔ. Είναι επίσης σημαντικό, οι επαγγελματίες υγείας να ενημερωθούν για τις επιπτώσεις των ΕΔ, αλλά και να δοθεί στο κοινό δυνατότητα εύκολης πρόσβασης σε σχετικές με το θέμα πληροφορίες. Τέλος, θα πρέπει να ληφθούν μέτρα από τους αρμόδιους φορείς, με σκοπό τον περιορισμό της έκθεσης των ανθρώπων στις ουσίες αυτές.

**Πίνακας 1.** Δυνητικοί ενδοκρινικοί διαταράκτες.

<b>Προϊόντα της χημικής βιομηχανίας</b>	<p>Βιομηχανικοί διαλύτες και λιπαντικά και τα υποπροϊόντα τους</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Πολυχλωριωμένα διφαινύλια (Polychlorinated biphenyls - PCBs)</li> <li>• Πολυβρωμιούχα διφαινύλια (Polybrominated Biphenyls - PBBs)</li> <li>• Διοξίνες</li> </ul>
	<p>Πλαστικά: Διφαινόλη-A (bisphenol A - BPA)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• μπορεί να βρίσκεται σε πλαστικά μπουκάλια νερού, σχεδόν σε όλα τα κουτιά αναψυκτικών, πλαστικά μπιμπερόν, ιατρικές και οδοντιατρικές συσκευές, φακούς επαφής, οικιακές συσκευές, πλαστικά δοχεία φαγητού, COS and OVOS, κινητά τηλέφωνα</li> </ul>
	<p>Πλαστικοποιητές (plasticizers): Φθαλικές ενώσεις (Phthalates)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• μπορεί να βρίσκεται σε: παιδικά παιχνίδια, παιδικές πάνες, ταπετσαρίες, υφάσματα, παπούτσια, προϊόντα περιποίησης, συσκευασίες τροφίμων, ιατρικές συσκευές, στο πλαστικό περίβλημα φαρμάκων και συμπληρωμάτων διατροφής, αρώματα</li> </ul>
	<p>Γεωργικά φάρμακα και παρασιτοκτόνα (methoxychlor, χλωροπυριφός (chlorpyrifos - pyrinex), OOT, μυκητοκτόνα (vinclozolin)</p>
	<p>Φάρμακα: diethylstilbestrol αρώματα.</p>
<b>Φυσιικές ενώσεις</b>	<p>Φυτοοιστρογόνα: ισοφλαβόνες- γενιστεΐνη, Φάρμακα: diethylstilbestrol (Ξηροί καρποί, έλαια, σόγια, δημητριακά)</p> <p>Βαρέα μέταλλα: μόλυβδος, υδράργυρος και άλλα</p>

## Summary

### **The impact of endocrine disruptors on the female reproductive system**

C. MANTZOUKI, G. MASTORAKOS, D.G. GOULIS, E. KOUSTA

Over the last 40 years, there has been an increased interest in the impact of endocrine disruptors (ED) on human health. ED can be found in the environment, the food and the consumer products, which are used daily by a wide range of people. These are chemical substances, natural or synthetic, which interfere with the normal functioning of the endocrine system of both humans and animals, and affect the action, production, metabolism and secretion of hormones. The exposure of living beings to ED can occur through air, water, soil and, during fetal life, through the placenta. In addition, newborns and infants are exposed to the effects of ED during the breast-feeding stage. Numerous studies of humans and animals showed the importance of the impact of ED in all stages of life, regardless of gender and age. This review examines the impact of ED on the female reproductive system. It focuses, specifically, on the potential impact on follicular action, menstruation, PCOS and the age of menopause. Due to these important effects on basic human functions, there is a strong need to conduct studies to further explore ED actions and to mobilize state mechanisms of prevention in order to avoid exposure of the population to these substances.

**Key words:** Endocrine disruptors, follicle, abnormal menstruation, menopause, polycystic ovaries.

## Βιβλιογραφία

1. Diamanti-Kandarakis E, Bourguignon JP, Giudice LC, Hauser R, Prins GS, Soto AM et al. 2009 Endocrine-disrupting chemicals: An Endocrine Society scientific statement. *Endocr Rev* 30:293–342
2. Κούστα Ε, Μαστοράκος Γ. 2012 Ενδοκρινικοί διαταράκτες και θυρεοειδική λειτουργία. *Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής* 29:7-14
3. Caserta D, Maranghi L, Mantovani A, Marci R, Maranghi F, Moscarini M. 2008 Impact of endocrine disruptor chemicals in gynaecology. *Hum Reprod Update* 14:59–72
4. Woodruff TK, Walker CL 2008 Fetal and early postnatal environmental exposures and reproductive health effects in the female. *Fertil Steril* 89:e47–e51
5. Anway MD, Skinner MK 2006 Epigenetic transgenerational actions of endocrine disruptors. *Endocrinology* 147:S43–S49
6. Nilsson E, Larsen G, Manikkam M, Guerrero-Bosagna C, Savenkova MI, Skinner MK. 2012 Environmentally induced epigenetic transgenerational inheritance of ovarian disease. *PLoS One* 7:e36129.
7. Vom Saal FS, Akingbemi BT, Belcher SM, Birnbaum LS, Crain DA, Eriksen M et al. 2007 Chapel Hill Bisphenol A Expert Panel Consensus Statement: integration of mechanisms, effects in animals and potential to impact human health at current levels of exposure. *Reprod Toxicol* 24:131–138
8. Vandenberg LN, Hauser R, Marcus M, Olea N, Welshons WV 2007 Human exposure to bisphenol A (BPA). *Reprod Toxicol* 24:139–177
9. Ikezuki Y, Tsutsumi O, Takai Y, Kamei Y, Taketani Y 2002 Determination of bisphenol A concentrations in human biological fluids reveals significant early prenatal exposure. *Hum Reprod* 17:2839–2841
10. Susiarjo M, Hassold TJ, Freeman E, Hunt PA 2007 Bisphenol A exposure in utero disrupts early oogenesis in the mouse. *PLoS Genet* 3:e5
11. Fujimoto VY, Kim D, vom Saal FS, Lamb JD, Taylor JA, Bloom MS 2011 Serum unconjugated bisphenol A concentrations in women may adversely influence oocyte quality during in vitro fertilization. *Fertil Steril* 95:1816-9
12. McLachlan JA, Simpson E, Martin M 2006 Endocrine disrupters and female reproductive health. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 20:63–75

13. Crain DA, Janssen SJ, Edwards TM, Heindel J, Ho SM, Hunt P et al. 2008 Female reproductive disorders: the roles of endocrine-disrupting compounds and developmental timing. *Fertil Steril* 90:911–940
14. Jurisicova A, Taniuchi A, Li H, Shang Y, Antanos M, Detmar J et al. 2007 maternal exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons diminishes murine ovarian reverse via induction of hara-kiri. *J Clin Inv* 117:3971-3978
15. Ouyang F, Perry MJ, Venners SA, Chen C, Wang B, Yang F, et al. 2005 Serum DDT, age at menarche, and abnormal menstrual cycle length. *Occup Environ Med* 62:878–84
16. Toft G, Axon A, Lindh C.H, Giwercman A, Bonde JP 2008 Menstrual Cycle characteristics in European and Inuit women exposed to persistent organochlorine pollutants. *Hum Reprod* 23:193-200
17. Kandaraki E, Chatzigeorggiou A, Livadas S, Palioura E, Economou F, Koutsilieris M et al. 2011 Endocrine disruptors and polycystic ovary syndrome (PCOS): Elevated serum levels of bisphenol A in woman with PCOS. *J Clin Endocrinol Metabol* 96:480-484
18. Takeuchi T, Tsutsumi O, Ikezuki Y, Takai Y, Taketani Y 2004 Positive relationship between androgen and the endocrine disruptor, bisphenol A, in normal women and women with ovarian dysfunction. *Endocr J* 51:165–169
19. Fernandez M, Bourguignon N, Lux-Lantos V, Libertun C 2010 Neonatal exposure to bisphenol A and reproductive and endocrine alterations resembling the polycystic ovarian syndrome in adult rats. *Environ Health Perspect* 118:1217–1222
20. Hatch EE, Troisi R, Wise LA, Hyer M, Palmer JR, Titus-Ernstoff L, et al. 2006 Age at natural menopause in women exposed to diethylstilbestrol in utero. *Am J Epidemiol* 164:682–688