



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ  
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ  
&  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ  
ΤΜΗΜΑ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ  
«ΕΡΕΥΝΑ ΣΤΗ ΓΥΝΑΙΚΕΙΑ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗ»

## Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΩΝ ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΣΤΗ ΓΥΝΑΙΚΕΙΑ ΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΣΤΗΝ ΚΥΗΣΗ, ΜΕ ΕΜΦΑΣΗ ΣΤΟ ΡΟΛΟ ΤΩΝ ΕΝΔΟΚΡΙΝΙΚΩΝ ΔΙΑΤΑΡΑΚΤΩΝ

Όνομα μεταπτυχιακού/ής φοιτητή/φοιτήτριας : Αναστασία-Κωνσταντίνα Σακαλή  
Ιδιότητα : ιατρός, ειδικευόμενη Ενδοκρινολογίας  
Α.Μ. : 2014312

### Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:

1. Καθηγητής Γεώργιος Μαστοράκος: Επιβλέπων
2. Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Αλεξάνδρα Μπαργιώτα
3. Επίκουρος Καθηγήτρια Μαρία Παπαγιάννη

## **ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ**

Θα ήθελα να εκφράσω τις θερμές μου ευχαριστίες στους ανθρώπους που με στήριξαν κατά τη διαδικασία της εκπόνησης της διπλωματικής μου εργασίας, χωρίς τη συμβολή των οποίων δε θα είχε ολοκληρωθεί η επίπονη αυτή προσπάθεια.

Πρώτα από όλα θα ήθελα να ευχαριστήσω ιδιαίτερα θερμά τον επιβλέποντα καθηγητή μου, κ. Γεώργιο Μαστοράκο, που με την πολύτιμη και ακούραστη βοήθεια και καθοδήγησή του οδηγήθηκα στην ολοκλήρωση του έργου αυτού, ενώ η μεταλαμπάδευση των πολύτιμων και ευρύτατων γνώσεων του καθώς επίσης και της εμπειρίας του καλλιέργησε σημαντικά τις ικανότητές μου και οδήγησε τελικά στην ωρίμανση της επιστημονικής μου κρίσης και σκέψης.

Επιπλέον, θα ήθελα να ευχαριστήσω ιδιαίτερα θερμά τα μέλη της τριμελούς μου επιτροπής την αναπληρώτρια καθηγήτρια κα Αλεξάνδρα Μπαργιώτα και την επίκουρο καθηγήτρια κα Μαρία Παπαγιάννη οι οποίες μου πρόσφεραν πολύτιμη ενθάρρυνση κατά τη διάρκεια της έρευνας και της συγγραφής, ενώ με την επιστημονική τους αρτιότητα και τις παρατηρήσεις τους συνέβαλλαν στην επιτυχή ολοκλήρωση αυτής της εργασίας.

Θα ήταν σημαντική παράλειψη να μην ευχαριστήσω τα μέλη της οικογένειάς μου για την αμέριστη στήριξη που μου πρόσφεραν και χωρίς την οποία η προσπάθεια αυτή δε θα είχε ολοκληρωθεί.

Τέλος, θα ήθελα να αφιερώσω την εργασία αυτή στον 2 ετών γιο μου Θάνο, με την ελπίδα, στο προσεχές μέλλον να αγαπήσει την επιστημονική γνώση και να την κατακτήσει.

## Περιεχόμενα

1. Εισαγωγή.....	6
2. Περιβαλλοντικοί παράγοντες και διαταραχή της γυναικείας γονιμότητας .....	7
2.1. Διαταραχή της γυναικείας γονιμότητας (περιπτώσεις φυσικής σύλληψης) .....	7
2.2. Διαταραχή της γυναικείας γονιμότητας (περιπτώσεις υποβοηθούμενης αναπαραγωγής).....	13
3. Επίδραση των περιβαλλοντικών παραγόντων στον άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-ωοθηκών (HPO) που επιφέρει ως αποτέλεσμα αρνητικές εκβάσεις στην κύηση .....	17
3.1. Έκτοπη κύηση .....	17
3.2. Εμβρυική απώλεια.....	17
3.3. Σακχαρώδης διαβήτης κύησης .....	19
3.4. Υπερτασικές διαταραχές κύησης.....	20
3.5. Πρόωρος τοκετός.....	22
3.6. Ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης.....	25
3.7. Μικρό για την ηλικία κύησης (Small for gestational age, SGA).....	25
3.8. Μακροσωμία ή μεγάλο για την ηλικία κύησης (Large for gestational age, LGA) .....	28
3.9. Συγγενείς διαμαρτίες της διάπλασης .....	28
3.10. Διαγενεακές επιγενετικές επιδράσεις .....	29
4. Συμπεράσματα.....	30
5. Βιβλιογραφία .....	36
Πίνακας 1: Περιβαλλοντικοί παράγοντες και Ενδοκρινικοί Διαταράκτες που μελετώνται .....	45
Πίνακας 2: Θετικές και αρνητικές συσχετίσεις περιβαλλοντικών παραγόντων (συμπεριλαμβανομένων των ενδοκρινικών διαταράκτων, ΕΔ) με τη φυσική σύλληψη και την υποβοηθούμενη αναπαραγωγή και την ανεπίπλεκτη εγκυμοσύνη στον άνθρωπο .....	46

## **Abstract**

Over the recent years, female fertility problems and number of pregnancies resulting into negative outcomes have been on the rise becoming a matter of particular concern among women of childbearing age. The rise in the above adverse reproductive health outcomes could be partly attributed to the exposure to hazardous factors ubiquitously found in the environment. To investigate this hypothesis, in this chapter we summarize the current evidence on the impact of environmental factors and endocrine disruptors (EDs) on female fertility (either non-assisted or assisted) and on pregnancy outcomes (ectopic pregnancy, pregnancy losses, gestational diabetes, hypertensive disorders of pregnancy, preterm birth, intrauterine growth restriction, small and large for gestational age, birth defects). Because it has been established that environmental factors and EDs are capable to induce epigenetic alterations, special care has been given to the exploration of their transgenerational effects on female fertility and pregnancy outcomes.

## **Keywords:**

environmental factors; endocrine disruptors; female fertility; pregnancy outcomes; reproduction; *in vitro* fertilization

## **Περίληψη**

Τα τελευταία έτη, έχει παρατηρηθεί αύξηση της συχνότητας εμφάνισης περιστατικών γυναικείας υπογονιμότητας καθώς και επιπλοκών της κύησης, προκαλώντας αυξανόμενη ανησυχία στις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας. Η αύξηση της επίπτωσης των παραπάνω αρνητικών εκβάσεων θα μπορούσε μερικώς να αποδοθεί στην τοξική επίδραση δυσμενών περιβαλλοντικών παραγόντων και ενδοκρινικών διαταρακτών (ΕΔ) στη γυναικεία αναπαραγωγική υγεία. Για να διερευνήσουμε την υπόθεση αυτή, πραγματοποιήσαμε βιβλιογραφική ανασκόπηση της τεκμηριωμένης επιστημονικής γνώσης που υπάρχει σήμερα και αφορά την επίδραση περιβαλλοντικών παραγόντων και ΕΔ στη γυναικεία γονιμότητα (υποβοηθούμενη αναπαραγωγή ή φυσική σύλληψη) καθώς και τη συσχέτισή τους με αρνητικές εκβάσεις της κύησης (έκτοπη κύηση, σακχαρώδης διαβήτης κύησης,

υπερτασικές διαταραχές κύησης, πρόωρος τοκετός, ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης, μικρά και μεγάλα για την ηλικία κύησης νεογνά, συγγενείς διαμαρτίες της διάπλασης). Ιδιαίτερη έμφαση έχει δοθεί στη διερεύνηση των διαγενεακών επιδράσεων των μελετώμενων περιβαλλοντικών παραγόντων και ΕΔ στη γυναικεία γονιμότητα και στις εκβάσεις της κύησης, λόγω της τεκμηριωμένης ικανότητάς τους να προκαλούν επιγενετικές αλλοιώσεις.

**Λέξεις ευρετηρίου:**

περιβαλλοντικοί παράγοντες, ενδοκρινικοί διαταράκτες, γυναικεία γονιμότητα, εκβάσεις κύησης, αναπαραγωγή, εξωσωματική γονιμοποίηση

## 1. Εισαγωγή

Οι περιβαλλοντικοί παράγοντες είναι εξωτερικοί παράγοντες, τροποποιήσιμοι ή μη, οι οποίοι επηρεάζουν σε μεγάλο βαθμό τους ανθρώπους είτε θετικά, προωθώντας την υγεία και την ποιότητα ζωής τους, είτε αρνητικά, με το να είναι επιβλαβείς και να υπονομεύουν την υγεία και τις προσωπικές και κοινωνικές δραστηριότητές τους. Γενικά, οι περιβαλλοντικοί παράγοντες «συνθέτουν το φυσικό, κοινωνικό και συμπεριφορικό περιβάλλον στο οποίο οι άνθρωποι ζουν και διεξάγουν τη ζωή τους» (WHO/ICF 2001). Σε αυτούς περιλαμβάνονται το κλίμα, η θερμοκρασία, η εποχικότητα, η φωτοπερίοδος, η αλατότητα του νερού, οι ακτινοβολίες, οι ρυπαντές του αέρα, του νερού και του εδάφους, η διατροφή (υπερ- ή υπο-σιτισμός), το κοινωνικό περιβάλλον (πόροι, κοινοτικές σχέσεις, βαθμός φυλετικής απομόνωσης, πρόσβαση στην υγειονομική περίθαλψη), το εργασιακό περιβάλλον, διάφορες τοξικές ουσίες (καπνός, αλκοόλ, παράνομες ουσίες) και οι ενδοκρινικοί διαταράκτες (ΕΔ) (Πίνακας 1).

Τις τελευταίες δεκαετίες υπάρχουν αυξανόμενες επιστημονικές αποδείξεις ότι χιλιάδες χημικές ουσίες που ανιχνεύονται στο περιβάλλον διαθέτουν ιδιότητες ενδοκρινικές διαταραχής. Ο ορισμός του ΕΔ από την Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας είναι "μια εξωγενής ουσία ή μείγμα που μεταβάλλει τη(τις) λειτουργία(-ες) του ενδοκρινικού συστήματος και, κατά συνέπεια, προκαλεί δυσμενείς επιπτώσεις στην υγεία σε έναν άθικτο οργανισμό, ή στους απογόνους του, ή σε (υπο) πληθυσμούς" (WHO/IPCS 2002). Πέρα από τους γνωστούς ΕΔ, υπάρχουν χιλιάδες ουσίες που δεν έχουν μελετηθεί, αλλά πιθανολογείται ότι ενεργούν με παρόμοιο τρόπο. Οι χημικές ουσίες που φέρουν το δυναμικό της διαταραχής του ενδοκρινικού συστήματος ονομάζονται δυνητικοί ΕΔ και ορίζονται ως "μια εξωγενής ουσία ή μείγμα που διαθέτει ιδιότητες που θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε ενδοκρινική διαταραχή σε έναν άθικτο οργανισμό, ή στους απογόνους του, ή σε (υπο) πληθυσμούς." (WHO/IPCS 2002). Κάθε ΕΔ, είτε ανεξάρτητα είτε ως μέρος ενός μείγματος ΕΔ, μπορεί να επηρεάσει ορμονικές οδούς σηματοδότησης (συμπεριλαμβανομένων εκείνων που συμμετέχουν στη διατήρηση της γυναικείας γονιμότητας και στην ομαλή εξέλιξη μιας εγκυμοσύνης). Οι ουσίες αυτές ασκούν τη δράση τους κυρίως συνδεόμενες με ορμόνες ή άλλους υποδοχείς με αγωνιστικό ή ανταγωνιστικό τρόπο (διεγείροντας ή αναστέλλοντας αντίστοιχα, τη λειτουργία τους), παρεμβαίνοντας σε ενζυμικές οδούς, δημιουργώντας οξειδωτικό στρες ή/και προκαλώντας διαγενεακά

κληρονομούμενες επιγενετικές αλλαγές στην έκφραση πολλών γονιδίων. Ορισμένες από τις πιο μελετημένες και αναγνωρίσιμες κατηγορίες ΕΔ συνοψίζονται στον πίνακα 1.

Γυναικεία γονιμότητα είναι η ικανότητα μιας αναπαραγωγικά ώριμης γυναίκας να επιτύχει κλινική κύηση. Υπογονιμότητα ενός ζευγαριού ορίζεται ως η αποτυχία σύλληψης μετά από ένα έτος απροστάτευτων σεξουαλικών επαφών. Περίπου 20-30% των περιπτώσεων γυναικείας υπογονιμότητας δεν μπορεί να αποδοθεί σε γνωστούς παράγοντες (διαταραχές ωορρηξίας, ενδομητρίωση και διαταραχές βατότητας των ωαγωγών). Σε αυτές τις περιπτώσεις, η υπογονιμότητα θεωρείται ανεξήγητη. Διαρκώς αυξανόμενος αριθμός επιστημονικών μελετών, τα τελευταία έτη, υποδεικνύει ότι ένα μεγάλο ποσοστό περιπτώσεων ανεξήγητης υπογονιμότητας θα μπορούσε να αποδοθεί στην επιβλαβή επίδραση περιβαλλοντικών παραγόντων και ΕΔ.

Υγιής είναι η εγκυμοσύνη η οποία είναι ανεπίπλεκτη και η οποία ξεκινάει με την εμφύτευση ενός εμβρύου στη μήτρα μιας γυναίκας και τελειώνει με τον τοκετό, μετά από 37 εβδομάδες κύησης, ενός ζώντος νεογνού που δεν είναι μικρό για την ηλικία κύησης- small for gestational age (SGA) (Chappell et al. 2013)

Στο κεφάλαιο αυτό, εξετάζουμε κριτικά την επίδραση περιβαλλοντικών παραγόντων (συμπεριλαμβανομένων των ΕΔ) στη γυναικεία γονιμότητα και την κύηση.

## **2. Περιβαλλοντικοί παράγοντες και διαταραχή της γυναικείας γονιμότητας**

### **2.1. Διαταραχή της γυναικείας γονιμότητας (περιπτώσεις φυσικής σύλληψης)**

Οι περισσότερες πειραματικές και επιδημιολογικές μελέτες εξετάζουν τη συνολική επίδραση των περιβαλλοντικών παραγόντων στη γυναικεία γονιμότητα. Όσον αφορά την επίδραση της εποχικότητας, σε μια μετανάλυση 22 μελετών, οι ερευνητές παρατήρησαν ότι η αυξημένη θερμοκρασία κατά τη γέννηση ενός κοριτσιού είτε αυξάνει ή ελαττώνει τη μετέπειτα γονιμότητά του ανάλογα με τη γεωγραφική τοποθεσία (Boland et al. 2020). Ο συνδυασμός αυξημένης υγρασίας (επιπέδων βροχόπτωσης) και μεγάλου υψομέτρου κατά τη στιγμή της γέννησης προωθεί τη γυναικεία γονιμότητα αργότερα στη ζωή. Όσον αφορά την επίδραση της ακτινοβολίας, σε μια μελέτη ασθενών-μαρτύρων που διεξήχθη στο Βόρειο Ιράν, διαμονή σε απόσταση μικρότερη από 500 μέτρα από ηλεκτρομαγνητικά πεδία υψηλής τάσης (240-400kV) είχε ως αποτέλεσμα τέσσερις φορές πιο αυξημένο κίνδυνο για

ανεξήγητη υπογονιμότητα συγκριτικά με διαμονή σε απόσταση άνω των 1000 μέτρων μετά τον έλεγχο για την επίδραση συγγυτικών παραγόντων (ηλικία, επάγγελμα, επίπεδο εκπαίδευσης, ηλικία κατά το γάμο, διαβίωση σε αγροτική ή αστική περιοχή) (Esmailzadeh et al. 2019). Όσον αφορά την επίδραση διαφόρων αέριων ρυπαντών, σε μια συστηματική ανασκόπηση που περιλαμβάνει 11 μελέτες σε ανθρώπους, οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι οι συγκεντρώσεις διοξειδίου του θείου (SO<sub>2</sub>) σχετίζονται αρνητικά με το ποσοστό σύλληψης μετά την πρώτη προσπάθεια. Επιπλέον, η οικιστική εγγύτητα σε μεγάλους δρόμους, γεγονός που υποδηλώνει έκθεση σε αυξημένα επίπεδα κυκλοφοριακών ρύπων, συσχετίστηκε αρνητικά με την πιθανότητα φυσικής σύλληψης (Conforti et al. 2018). Η γυναικεία παχυσαρκία έχει επίσης συσχετιστεί με υπογονιμότητα. Πιο συγκεκριμένα, μεταξύ των υπογόνιμων γυναικών που διατηρούν ωορρηκτικούς κύκλους, για κάθε 1 μονάδα αύξηση του δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) πάνω από 29 kg/m<sup>2</sup> παρατηρείται ελάττωση κατά 5% στην πιθανότητα φυσικής σύλληψης. Στην ίδια μελέτη, η υπερβολική άσκηση βρέθηκε επίσης να αυξάνει τον κίνδυνο υπογονιμότητας ανεξάρτητα από τη λιπώδη σύσταση του σώματος. Από την άλλη, απώλεια βάρους και μέτρια άσκηση παρατηρήθηκε ότι αυξάνουν τη γονιμότητα μεταξύ των παχύσαρκων γυναικών. Όσον αφορά την επίδραση της διατροφής, η αυξημένη κατανάλωση trans λιπαρών οξέων αντί των μονο- ή πολυ- ακόρεστων λιπαρών οξέων (Polyunsaturated fatty acids, PUFAs) σχετίζεται με ανωορρηκτική υπογονιμότητα, οφειλόμενη πιθανότατα σε αύξηση της αντίστασης στην ινσουλίνη και σε αυξημένα επίπεδα φλεγμονής. Επιπλέον, η αυξημένη κατανάλωση n-6 έναντι των n-3 PUFAs έχει συσχετιστεί αρνητικά με τη γυναικεία γονιμότητα λόγω επιβλαβούς επίδρασης στην ωοθηκική στεροειδογένεση και στην παραγωγή προσταγλανδινών. Η αυξημένη κατανάλωση πρωτεϊνών ζωικής προέλευσης έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο ανωορρηκτικής υπογονιμότητας, ενώ η κατανάλωση φυτικής προέλευσης πρωτεϊνών ασκεί προστατευτική επίδραση. Το φαινόμενο αποδίδεται στη βελτίωση των επιπέδων ινσουλινοευαισθησίας (Fontana and Della Tora 2016). Τέλος, η αυξημένη κατανάλωση θερμικά επεξεργασμένων τροφίμων ζωικής προέλευσης έχει ως αποτέλεσμα την αυξημένη παραγωγή και ενδοωοθηκική εναπόθεση προχωρημένων προϊόντων τελικής γλυκοζυλίωσης (Advanced Glycation End products, AGEs). Το γεγονός αυτό οδηγεί σε αυξημένη παραγωγή οξειδωτικού στρες, διαταράσσει την ενδοκυττάρια σηματοδότηση ινσουλίνης στα ανθρώπινα κοκκώδη κύτταρα των ωοθηκών και θεωρείται



σημαντική αιτία ωοθηκικής δυσλειτουργίας και αντίστασης στην ινσουλίνη (Rutkowska and Diamanti-Kandarakis 2016). Όσον αφορά τους ΕΔ, σε θηλυκά ποντίκια, η πρώιμη μετά τη γέννηση έκθεση στη δισφαινόλη Α (Bisphenol A, BPA) ελαττώνει το δυναμικό γονιμότητας μετέπειτα στη ζωή, ενώ η ενδομήτρια έκθεση σε BPA επηρεάζει αρνητικά όχι μόνο τη γονιμότητα των εκτεθειμένων θηλυκών ζώων (F1 γενεά) αλλά και τη γονιμότητα των θηλυκών ζώων της F3 γενεάς, γεγονός που υποδηλώνει την πρόκληση και διαγενεακή μεταβίβαση επιγενετικών αλλαγών. Σε εκτενή ανασκόπηση των μελετών που αξιολογούν την επίδραση της έκθεσης σε χαμηλή δόση BPA στην ανθρώπινη γυναικεία γονιμότητα, βρέθηκαν αυξημένες συγκεντρώσεις BPA στα ούρα και στον ορό υπογόνιμων γυναικών (Ziv-Gal and Flaws 2016). Όσον αφορά τις φθαλικές ενώσεις, ενδομήτρια έκθεση CD-1 ποντικών σε 200 μg/kg/ημέρα (εκτιμώμενα επίπεδα επαγγελματικής έκθεσης στον άνθρωπο) di-(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) από την ημέρα κύησης 10,5 έως τη γέννηση, είχε ως αποτέλεσμα ελάττωση του δείκτη γονιμότητας των θηλυκών ζώων της F1 γενεάς όταν αυτά ζευγάρωσαν με μη εκτεθειμένα αρσενικά ζώα. Ωστόσο, οι δείκτες γονιμότητας στα θηλυκά ζώα των γενεών F2 και F3 δεν επηρεάστηκαν. Επιπλέον, η αυξημένη προγεννητική έκθεση των ζώων της F1 γενεάς σε DEHP (500 mg/kg/ημέρα) δεν επηρέασε μεν τον δείκτη κυήσεων των θηλυκών ζώων των F1 και F3 γενεών, αλλά, είχε ως αποτέλεσμα ελάττωση του δείκτη κυήσεων στα θηλυκά ζώα της F2 γενεάς. Η καταστολή της λειτουργίας του ωχρού σωματίου, η άμεση τερατογόνος δράση στο έμβρυο ή η αναστολή της παραγωγής προγεστερόνης προτείνονται ως πιθανοί μηχανισμοί δράσης. Η έκθεση σε DEHP φάνηκε επίσης να προκαλεί πρώιμη έναρξη και εξέλιξη της ήβης (μικρότερη ηλικία ανοίγματος του κόλπου ή εμφάνιση πρώτου οίστρου) καθώς και διαταραχή της κυκλικότητας του οίστρου και στις τρεις γενεές. (Rattan et al. 2018). Όσον αφορά τα βαρέα μέταλλα, έκθεση σε αυτά φαίνεται να επηρεάζει αρνητικά την ανθρώπινη γονιμότητα. Σημαντικά μεγαλύτερες μέσες συγκεντρώσεις μολύβδου (Pb) μετρήθηκαν στο αίμα γυναικών με ανεξήγητη υπογονιμότητα σε αντίθεση με τις μέσες συγκεντρώσεις Pb στον ορό γόνιμων γυναικών από το Μπαγκλαντές στη μελέτη του Rahman (όπως αναφέρεται στους Rattan et al. 2017). Σημαντικά μεγαλύτερες συγκεντρώσεις καδμίου (Cd) μετρήθηκαν σε βιοψίες ιστού ενδομητρίου που συλλέχθηκαν από γυναίκες με ανεξήγητη υπογονιμότητα κατά τη διάρκεια των ημερών 20-24 του καταμήνιου κύκλου τους (όταν αναμένεται ότι θα συμβεί εμφύτευση), συγκριτικά με τις συγκεντρώσεις σε ιστούς

ενδομητρίου γόνιμων γυναικών στη μελέτη του Tanrikut. Οι πιθανοί μηχανισμοί τοξικότητας του Cd στο γυναικείο αναπαραγωγικό σύστημα περιλαμβάνουν διαταραχή της ωορρηξίας, αναστολή της στεροειδογένεσης, δυσλειτουργία του ενδομητρίου και αποτυχία εμφύτευσης (όπως αναφέρεται στους Rattan et al. 2017). Επιπλέον, οι συγκεντρώσεις parabens στα ούρα γυναικών σχετίζονται αρνητικά με το ποσοστό επίτευξης εγκυμοσύνης στο γενικό πληθυσμό (Craig and Ziv-Gal 2018). Στη Seveso Women's Health Study, οι ερευνητές διαπίστωσαν ότι οι γυναίκες με 10πλάσια αύξηση στη συγκέντρωση 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) ορού είχαν περίπου 2 φορές πιο αυξημένο κίνδυνο για υπογονιμότητα (Eskenazi et al. 2010). Όσον αφορά τη γυναικεία γονιμότητα και τη διαιθυλοστιλβεστρόλη (Diethylstilbestrol, DES), ένα φάρμακο που περιέχει συνθετικό οιστρογόνο και το οποίο χορηγούνταν συχνά στο παρελθόν για την πρόληψη αποβολών, πειραματικές μελέτες έχουν δείξει ότι η έκθεση μέσω της διατροφής κατά τη διάρκεια της περιόδου μετά το ζευγάριμα ελαττώνει τη γονιμότητα στα θηλυκά ποντίκια, παρεμβαίνοντας στη διαδικασία εμφύτευσης των εμβρύων τους (Rattan et al. 2017). Επιπλέον, η μακροχρόνια παρακολούθηση 4653 γυναικών που είχαν εκτεθεί ενδομητρίως σε DES, αποκάλυψε ότι οι γυναίκες αυτές έφεραν αυξημένο αθροιστικό κίνδυνο για υπογονιμότητα σε όλη τη διάρκεια της αναπαραγωγικής τους ζωής (Hoover et al. 2011).

*Ειδικές τοξικές επιδράσεις των ΕΔ στην ωοθήκη.* Η *in vitro* καλλιέργεια ωοθυλακίων ποντικών με BPA προκάλεσε διαταραχή στην ωοθυλακιογένεση και στην έκφραση γονιδίων που εμπλέκονται στη στεροειδογένεση και στη ρύθμιση του κυτταρικού κύκλου, δηλαδή του κυτταρικού πολλαπλασιασμού και της απόπτωσης (Ziv-Gal and Flaws 2016). Σε θηλυκά ποντίκια, έκθεση σε BPA κατά την ενδομήτρια και την πρώιμη μετά τη γέννηση ζωή, είχε ως αποτέλεσμα αυξημένη απόπτωση ωοκυττάρων, αυξημένο αριθμό ωοθυλακίων με πολλαπλά ωκύτταρα, διαταραχή στην ωοθυλακιογένεση και στην κατανομή του τύπου των ωοθυλακίων. Η προσθήκη του φθοριούχου BPA ομολόγου BPA AF ή BPAF (που χρησιμοποιείται ως εναλλακτική λύση έναντι της BPA σε διάφορα προϊόντα) σε καλλιέργειες ωοκυττάρων ποντικών για 14 ώρες είχε ως αποτέλεσμα δόσοεξαρτώμενη μείωση του ποσοστού εκβολής του πολικού σωματίου, ενός δείκτη ωρίμανσης των ωοκυττάρων. Επιπλέον, η έκθεση των ωοκυττάρων σε 100μM BPAF ακολουθήθηκε από αυξημένη εμφάνιση ανώμαλων μειωτικών αξόνων, αυξημένη παραγωγή αντιδραστικών ειδών οξυγόνου (ελεύθερων ριζών), καθώς επίσης και αυξημένη συχνότητα εμφάνισης

σπασιμάτων στη διπλή έλικα του DNA και τροποποίησης ιστονών (μεθυλίωσης και ακετυλίωσης). Συμπερασματικά, η BPAF σχετίζεται με ελάττωση της ποιότητας των ωαρίων και με επιγενετικές μεταβολές (Ding et al. 2018). Όσον αφορά τα βαρέα μέταλλα, έκθεση θηλυκών αρουραίων σε πόσιμο νερό μολυσμένο με αρσενικό (As) επέδρασε τοξικά στις ωοθήκες τους προκαλώντας ελαττωμένο βάρος ωοθηκών, μειωμένο αριθμό ωοθυλακίων και αυξημένη ωοθυλακική ατρησία (Rattan et al. 2017). Όσον αφορά την επίδραση των parabens, ενδομήτρια έκθεση θηλυκών αρουραίων στην ουσία butylparaben απέφερε διαφορετικά σε κάθε περίπτωση αποτελέσματα: σε μία μελέτη, δεν επηρέασε τον αριθμό των ωοθυλακίων και των ωχρών σωμάτων ούτε το βάρος των ωοθηκών ή την κυκλικότητα του οίστρου, ενώ σε άλλη μελέτη, στην οποία η έκθεση συνεχίστηκε και κατά την περίοδο της γαλουχίας παρατηρήθηκε ελάττωση του βάρους των ωοθηκών στην προεφηβική ηλικία. Επιπλέον, σε αρουραίους, η πρώιμη μετά τη γέννηση έκθεση σε διάφορες δόσεις methyl- και butyl- ή propyl- paraben προκάλεσε διαταραχή της ωοθυλακιογένεσης και της στεροειδογένεσης ενώ μεταγενέστερη έκθεση των αρουραίων σε methyl- και butyl- αλλά όχι propyl- paraben ελάττωσε το βάρος των ωοθηκών και του αριθμού των ωχρών σωματίων και αύξησε τον αριθμό των κυστικών ωοθυλακίων (Craig and Ziv-Gal 2018). Όσον αφορά τα φυτοφάρμακα, υπάρχουν στοιχεία από πειραματικές μελέτες, που δείχνουν ότι ορισμένα από αυτά είναι ικανά να επηρεάσουν αρνητικά τη λειτουργία των ωοθηκών. Σε ποντίκια και αρουραίους, τα φυτοφάρμακα methoxychlor, endosulfan και τα πυρεθροειδή συσχετίστηκαν με αυξημένη συχνότητα εμφάνισης άτρητων ωοθυλακίων. Η ουσία methoxychlor συσχετίστηκε με ελάττωση του βάρους των ωοθηκών και με διαταραχή της ανάπτυξης των ωοθυλακίων. Όσον αφορά τις βιομηχανικές χημικές ουσίες και τα υποπροϊόντα τους, οι συγκεντρώσεις μονο-ορθο-πολυχλωριωμένων διφαινυλίων (Polychlorinated biphenyls, PCBs) στον ορό γυναικών με ανωοθυλακιορρηξία βρέθηκαν αυξημένες. Επιπλέον, έκθεση θηλυκών αρουραίων στη διοξίνη TCDD, είχε ως αποτέλεσμα διαταραχή στην ωοθυλακική ωρίμανση και την πρόκληση ωορρηξίας, καθώς και ελάττωση του βάρους των ωοθηκών τους. Επιπλέον, χορήγηση DES σε θηλυκά ποντίκια είχε ως αποτέλεσμα τη διακοπή της ωρίμανσης των ωοθυλακίων, την εμφάνιση αυξημένου αριθμού άτρητων ωοθυλακίων με άντρο καθώς και την πρόκληση ωοθηκικής ατροφίας (Rattan et al. 2017).

*Ειδικές τοξικές επιδράσεις των ΕΔ στους αγωγούς.* Οι επιδράσεις των ΕΔ και άλλων περιβαλλοντικών παραγόντων στους αγωγούς είναι λιγότερο καλά μελετημένες. Στα ποντίκια, ενδομήτρια έκθεση σε BPA μπορεί να οδηγήσει τόσο στην ανάπτυξη βλαβών κατά την ανάπτυξη των αγωγών καθώς και στην παραμονή δομών των μεσονεφρικών πόρων του Wolff στη μετέπειτα ζωή, όσο και σε καθυστέρηση της ανάπτυξης και μεταφοράς των εμβρύων στη μήτρα μετά τη γονιμοποίηση (Ziv-Gal and Flaws 2016).

*Ειδικές τοξικές επιδράσεις των ΕΔ στο ενδομήτριο.* Τα στοιχεία είναι περιορισμένα όσον αφορά την επίδραση των ΕΔ στην υποδεκτικότητα της μήτρας και στο ποσοστό επιτυχούς εμφύτευσης. Όσον αφορά την BPA, πειραματικές μελέτες σε θηλυκά ποντίκια και αρουραίους έχουν δείξει είτε συσχέτιση με ελαττωμένο αριθμό περιοχών εμφύτευσης είτε μηδενική επίδραση μετά από έκθεση κατά την πρώιμη ενδομήτρια ζωή ή και μετά τη γέννηση σε διάφορες δόσεις BPA. Επιπλέον, η έκθεση θηλυκών ποντικών σε BPA μετά τον απογαλακτισμό τους συσχετίστηκε αρνητικά με την έκφραση παραγόντων που συμμετέχουν στην οδό σηματοδότησης στην οποία συμμετέχει και η προγεστερόνη, η οποία εμπλέκεται στη ρύθμιση της υποδεκτικότητας του ενδομητρίου και της εμφύτευσης. (Ziv-Gal and Flaws 2016). Έκθεση θηλυκών αρουραίων (F0 γενεά) σε υψηλή δόση μείγματος οργανοφωσφορικών φυτοφαρμάκων είχε ως αποτέλεσμα την υπερπλασία του ενδομητρίου τους, ενώ επίσης προκάλεσε αύξηση του βάρους της μήτρας των θηλυκών απογόνων που κυοφορούσαν (F1 γενεά) (Yu et al. 2013). Μελέτες σε ζώα δείχνουν ότι μεταξύ των βιομηχανικών χημικών ουσιών και των υποπροϊόντων τους, η χρόνια έκθεση σε PCB ενοχοποιείται για χρόνια φλεγμονή της μήτρας. Επιπλέον, η ουσία TCDD μπορεί να επηρεάσει αρνητικά τη λειτουργία του ενδομητρίου. Οι θηλυκοί αρουραίοι που έλαβαν TCDD ανέπτυξαν φλεγμονή και αλλοιώσεις στη μήτρα τους, ενώ η συχνότητα αποτυχίας στην εμφύτευση αυξήθηκε σε θηλυκά ποντίκια που εκτέθηκαν σε TCDD (Rattan et al. 2017).

## **2.2. Διαταραχή της γυναικείας γονιμότητας (περιπτώσεις υποβοηθούμενης αναπαραγωγής)**

Όσον αφορά την επίδραση των αέριων ρυπαντών στη γονιμότητα γυναικών που έχουν υποβληθεί σε τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής (Assisted Reproductive Technology, ART) και πιο συγκεκριμένα σε εξωσωματική γονιμοποίηση (In Vitro Fertilization, IVF), έκθεση σε αιωρούμενα σωματίδια διαμέτρου 2,5 mm (PM<sub>2.5</sub>) επηρέασε αρνητικά το ποσοστό επίτευξης κύησης, ενώ η έκθεση σε διοξείδιο του αζώτου (NO<sub>2</sub>) ή σε όζον (O<sub>3</sub>) είχε ως αποτέλεσμα ελαττωμένο ποσοστό ζώντων γεννήσεων (Conforti et al. 2019). Όσον αφορά τη διατροφή, το ποσοστό εγκυμοσύνης μετά από IVF με ή χωρίς ενδοκυτταροπλασματική έγχυση σπέρματος (ICSI), φαίνεται να αυξάνεται κατά 40% σε γυναίκες που ανήκουν σε υπογόνιμα ζευγάρια και ακολουθούν μεσογειακή διατροφή, πιθανώς λόγω της αυξημένης πρόσληψης φυτικών ελαίων και βιταμίνης B6 (Fontana and Della Tora 2016). Όσον αφορά την επίδραση του καπνίσματος, μελέτες σε ζώα όπου χρησιμοποιήθηκαν μοντέλα έκθεσης είτε μόνο από τη μύτη ή ολόκληρου του σώματος, αναφέρουν θετική συσχέτιση με ελάττωση του όγκου των ωοθηκών και του αριθμού των αρχέγονων ωοθυλακίων, καθώς και με αυξημένη οξειδωτική βλάβη της ωοθήκης. Αυξημένη αποπτωτική δραστηριότητα παρατηρήθηκε στις περιπτώσεις όπου η έκθεση έγινε μόνο από τη μύτη και αυξημένη αυτοφαγία στις περιπτώσεις όπου η έκθεση περιελάμβανε ολόκληρο το σώμα. Σε γυναίκες που υποβάλλονται σε θεραπεία με ART, ορισμένες μελέτες συσχετίζουν το κάπνισμα με ελαττωμένη ωοθηκική απάντηση, ελαττωμένη ποιότητα εμβρύων και ελαττωμένα ποσοστά επίτευξης κύησης και ζώντων γεννήσεων, ενώ άλλες δεν αποδεικνύουν καμία σχέση μεταξύ του καπνίσματος και της έκβασης των θεραπειών αυτών (Camlin et al. 2014).

Όσον αφορά την επίδραση των ΕΔ, η παρουσία αυξημένων συγκεντρώσεων BPA στα ούρα γυναικών που υποβάλλονται σε ART συσχετίστηκε σε διαφορετικές μελέτες είτε με ελάττωση ή με απουσία επίδρασης στο ποσοστό γονιμοποίησης. Ωστόσο, μεταξύ υπογόνιμων γυναικών, βρέθηκαν αυξημένες συγκεντρώσεις BPA ορού (Ziv-Gal and Flaws 2016). Επιπλέον, σε γυναίκες που υποβλήθηκαν σε IVF στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής (ΗΠΑ) από το 2006 έως το 2017, δεν βρέθηκε αρχικά καμία συσχέτιση μεταξύ των συγκεντρώσεων BPA, parabens και φθαλικών στα ούρα και των αποτελεσμάτων γονιμότητας. Ωστόσο, όταν εξετάστηκαν δεδομένα από το πρώτο ήμισυ της περιόδου της

μελέτης (2006-2012) -όταν η έκθεση σε ΕΔ ήταν αυξημένη- παρατηρήθηκαν αντίστροφες συσχετίσεις μεταξύ των τεταρτημορίων των συγκεντρώσεων DEHP και της επιτυχίας εμφύτευσης, επίτευξης κύησης και ζώντων γεννήσεων. (The Environment and Reproductive Health (EARTH) study, Mínguez-Alarcón et al. 2019). Σε γυναίκες που υποβάλλονται σε IVF δεν βρέθηκαν συσχετίσεις μεταξύ των ποσοστών γονιμοποίησης και των συγκεντρώσεων των βαρέων μετάλλων As, Pb και υδραργύρου (Hg) (Rattan et al. 2017). Επιπλέον, μεταξύ γυναικών που υποβλήθηκαν σε IVF, οι συγκεντρώσεις parabens στα ούρα δε φάνηκε να σχετίζονται με την ποιότητα των εμβρύων, τον αριθμό των ωαρίων που ανακτήθηκαν, το ποσοστό γονιμοποίησης, την επιτυχία εμφύτευσης, την επίτευξη κλινικής κύησης και το ποσοστό ζώντων γεννήσεων (Mínguez-Alarcón et al. 2019). Όσον αφορά τα φυτοφάρμακα, η χορήγηση μείγματος οργανοφωσφορικών φυτοφαρμάκων σε υψηλή δόση σε θηλυκούς αρουραίους (F0 γενεά) κατά τη διάρκεια της κύησης και της γαλουχίας είχε ως αποτέλεσμα την ελάττωση των ποσοστών επίτευξης κύησης και ζώντων γεννήσεων στα θήλαα ζώα της F1 γενεάς (Yu et al. 2013). Επιπλέον, οι συγκεντρώσεις διαφόρων ΕΔ [συμπεριλαμβανομένων των PCBs, των πολυβρωμιωμένων διφαινυλαιθέρων (PBDE) και των οργανοχλωριούχων φυτοφαρμάκων] στο ωοθυλακικό υγρό και στον ορό γυναικών που υποβάλλονται σε ART, συσχετίστηκαν αρνητικά με την ποιότητα των εμβρύων και τα ποσοστά επιτυχίας της IVF (Rattan et al. 2017). Τέλος, οι συγκεντρώσεις triclosan στα ούρα συσχετίστηκαν αρνητικά με την ποιότητα των εμβρύων και το ποσοστό γονιμοποίησης σε περιπτώσεις υποβοηθούμενης αναπαραγωγής (Hua et al. 2017).

*Ειδικές τοξικές επιδράσεις στον αριθμό και την ποιότητα των ωαρίων:* Τα ωοκύτταρα και τα κοκκώδη κύτταρα ποντικών που εκτέθηκαν σε αυξημένες δόσεις αιωρούμενων σωματιδίων  $PM_{2.5}$  μέσω ενδοτραχειακής έγχυσης για περίοδο 28 ημερών παρουσίασαν αυξημένο βαθμό απόπτωσης, ενώ τα ωοκύτταρα ζώων που εκτέθηκαν σε μεσαίες και υψηλές δόσεις  $PM_{2.5}$  παρουσίασαν αυξημένα ποσοστά μιτοχονδριακής δυσλειτουργίας καθώς και ελαττωμένη ποιότητα εμβρύων και πιθανότητα σχηματισμού βλαστοκύστης (Liao et al. 2020). Ωστόσο, συστηματική ανασκόπηση ανάλογων μελετών σε ανθρώπους δεν κατάφερε να βρει συσχετίσεις μεταξύ του αριθμού των ανακτημένων ωαρίων σε γυναίκες που υποβάλλονται σε IVF και της έκθεσής τους σε ατμοσφαιρικούς ρύπους  $NO_2$ ,  $O_3$ ,  $SO_2$ ,  $PM_{2.5}$  και  $PM_{10}$  (Conforti et al. 2018). Όσον αφορά τη διατροφή και το ενεργειακό ισοζύγιο, το αυξημένο σωματικό βάρος έχει αρνητικό αντίκτυπο στα

αποτελέσματα γονιμότητας μετά από ART. Υπέρβαρες ή παχύσαρκες γυναίκες που υποβάλλονται σε θεραπείες γονιμότητας παρουσιάζουν ελαττωμένη ποιότητα ωαρίων και ελαττωμένη υποδεκτικότητα του ενδομητρίου τους (Fontana and Della Tora 2016).

Όσον αφορά την επίδραση των ΕΔ στον άνθρωπο, στη μελέτη του Ehrlich, οι συγκεντρώσεις ολικού BPA στα ούρα συσχετίστηκαν αρνητικά με τον αριθμό των ωαρίων μετάφασης II, τον αριθμό των ανακτημένων ωαρίων και τις μέγιστες συγκεντρώσεις οιστραδιόλης σε γυναίκες που υποβάλλονται σε ART, ενώ στη μελέτη του Fujimoto οι συγκεντρώσεις ασύζευκτου BPA στον ορό δεν επηρέασαν μεν την ωρίμανση των ωαρίων, επηρέασαν δε αρνητικά τη γονιμοποίησή τους (όπως αναφέρεται στους Machtinger and Orvieto 2014). Όσον αφορά τις φθαλικές ενώσεις, *in vitro* μελέτες παρέχουν τεκμήρια για διαταραχή στην ανάπτυξη των ωοθυλακίων, στη βιωσιμότητα και στη ρύθμιση του κυτταρικού τους κύκλου, καθώς και για διαταραχή στην ωοθηκική στεροειδογένεση μετά από έκθεση σε dibutyl phthalate (DBT) σε συγκεντρώσεις όμως μεγαλύτερες από τις συγκεντρώσεις DBT που συναντώνται συνήθως στον άνθρωπο. Επιδημιολογικές μελέτες αναφέρουν απουσία επίδρασης στον αριθμό των ανακτημένων ωαρίων σε γυναίκες που υποβάλλονται σε IVF μετά από έκθεση σε DBT (Craig and Ziv-Gal 2018). Ωστόσο, οι συγκεντρώσεις DEHP στα ούρα στο ανώτερο τεταρτημόριο συσχετίστηκαν αρνητικά με την ωοθηκική απάντηση σε γυναίκες που υποβλήθηκαν σε κύκλους IVF από το 2004 έως το 2012, κατά τα πρώτα έτη της μελέτης EARTH (Hauser et al. 2016). Επιπλέον, η έκθεση σε βαρέα μέταλλα συσχετίστηκε επίσης αρνητικά με την ωοθηκική απάντηση. Σε μια μελέτη γυναικών που υποβλήθηκαν σε IVF σε κλινική του Taranto, μιας βιομηχανικής ιταλικής πόλης, οι συγκεντρώσεις βαρέων μετάλλων στο ωοθυλακικό υγρό ήταν σημαντικά αυξημένες μεταξύ των γυναικών εκείνων που διέμεναν στο εσωτερικό της μολυσμένης με διάφορα βαρέα μέταλλα (συμπεριλαμβανομένων των Pb και Cr) πόλης. Ο αριθμός των ανακτημένων ώριμων ωαρίων των γυναικών αυτών ήταν ελαττωμένος σε σύγκριση με αυτόν των γυναικών που διέμεναν εκτός της μολυσμένης πόλης. Επιπλέον, αυξημένες συγκεντρώσεις Hg στα μαλλιά έχουν συσχετιστεί αρνητικά με τον αριθμό των ωαρίων που ανακτώνται μετά από ωοθηκική διέγερση (Rattan et al. 2017). Επιπλέον, οι συγκεντρώσεις της ουσίας triclosan στα ούρα στον άνθρωπο, συσχετίστηκαν με αυξημένο αριθμό ωοθυλακίων με άντρο σε ηρεμία καθώς και με αυξημένο αριθμό ανακτημένων ωαρίων μετά από διέγερση (Craig και Ziv-Gal 2018).

*Ειδικές τοξικές επιδράσεις στην εμφύτευση:* Υποδόρια χορήγηση BPA σε υψηλή δόση σε ποντίκια που κυοφορούσαν είχε ως αποτέλεσμα εμφάνιση διαταραχών στην εμφύτευση. Ομοίως, σε γυναίκες που υποβάλλονται σε IVF, διαπιστώθηκε γραμμική συσχέτιση μεταξύ των συγκεντρώσεων BPA στα ούρα ή των συγκεντρώσεων της ουσίας hexachlorobenzene (HCB) ορού και του κινδύνου αποτυχίας εμφύτευσης (Machtinger and Orvieto 2014). Όσον αφορά την ουσία triclosan, το ποσοστό εμφύτευσης ήταν 27,6% μεταξύ των γυναικών με συγκεντρώσεις triclosan στα ούρα σε επίπεδα ίσα ή μεγαλύτερα της διάμεσης τιμής του υπό μελέτη δείγματος έναντι του ποσοστού εμφύτευσης 50,0% μεταξύ των γυναικών με συγκεντρώσεις triclosan σε επίπεδα μικρότερα από τη διάμεση τιμή (Hua et al. 2017).



### **3. Επίδραση των περιβαλλοντικών παραγόντων στον άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-ωοθηκών (HPO) που επιφέρει ως αποτέλεσμα αρνητικές εκβάσεις στην κύηση**

#### **3.1. Έκτοπη κύηση**

Έκτοπη κύηση υπάρχει όταν η εμφύτευση του γονιμοποιημένου ωαρίου συμβαίνει έξω από την κοιλότητα της μήτρας. Στην Nurses' Health Study II, διαπιστώθηκε σημαντική θετική συσχέτιση μεταξύ της χρήσης καπνού ή της αυξημένης κατανάλωσης αλκοόλ από τη μητέρα και του κινδύνου για έκτοπη κύηση (Gaskins et al. 2018). Επιπλέον, οι γυναίκες που είχαν εκτεθεί ενδομητρίως στην ουσία DES είχαν αυξημένο αθροιστικό κίνδυνο για έκτοπη κύηση στην αναπαραγωγική τους ζωή (Hoover et al. 2011).

#### **3.2. Εμβρυική απώλεια**

Ο όρος εμβρυική απώλεια περιλαμβάνει αποβολές και ενδομήτριους θανάτους. Η έκθεση σε αυξημένα επίπεδα PM<sub>2.5</sub> (ατμοσφαιρική ρύπανση) καθ' όλη τη διάρκεια της εγκυμοσύνης συσχετίστηκε θετικά με αυξημένο κίνδυνο εμβρυικής απώλειας σε ομάδα 42.952 αφρικανών γυναικών (Xue et al. 2019). Στις κυήσεις που επιτυγχάνονται με ART, η παχυσαρκία στη μητέρα σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για εμβρυική απώλεια, ενώ σε μια μετανάλυση, διαπιστώθηκε ότι η παχυσαρκία του πατέρα σχετίζεται με ελάττωση του ποσοστού ζώντων γεννήσεων κατά περίπου 10% (Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, ASRM; Campbell et al. 2015). Σε μια μετανάλυση, η πρόσληψη από τη μητέρα καφεΐνης ή η κατανάλωση καφέ καθ' όλη τη διάρκεια της εγκυμοσύνης αποδείχθηκε ότι αυξάνει τον κίνδυνο για εμβρυική απώλεια κατά δοσοεξαρτώμενο τρόπο (Li et al. 2015). Επιπρόσθετα, σε μια πρόσφατη μετανάλυση, αυξημένες συγκεντρώσεις As στα υπόγεια ύδατα (πόσιμο νερό) συσχετίστηκαν με αυξημένο κίνδυνο για εμβρυική απώλεια (Quansah et al. 2015). Η ενδομήτρια έκθεση θηλυκών εμβρύων σε DES διαπιστώθηκε ότι αυξάνει τον κίνδυνο για εμβρυική απώλεια στην μετέπειτα αναπαραγωγική τους ζωή (Hoover et al. 2011). Σε ποντίκια, η από του στόματος χορήγηση triclosan συσχετίστηκε θετικά με αυξημένο αριθμό εμβρυικών απωλειών (Wang et al. 2015).

Αποβολή είναι η αυθόρμητη απώλεια μιας ενδομήτριας κύησης πριν από την 20η-28η εβδομάδα κύησης. Σε συστηματική ανασκόπηση, η έκθεση στον ατμοσφαιρικό ρύπο PM<sub>10</sub> συσχετίστηκε θετικά με αποβολές τόσο σε περιπτώσεις υποβοηθούμενης αναπαραγωγής όσο και σε αυτόματες συλλήψεις, ενώ η έκθεση στους αέριους ρυπαντές

SO<sub>2</sub> και NO<sub>2</sub> συσχετίστηκε θετικά με αποβολές σε αυτόματες συλλήψεις (Conforti et al. 2019). Σε μια μετανάλυση, η παχυσαρκία στη μητέρα αυξάνει τον κίνδυνο των καθ'έξιν αποβολών (Cavalcante et al. 2019). Όσον αφορά το εργασιακό περιβάλλον, δύο ή περισσότερες νυχτερινές βάρδιες την προηγούμενη εβδομάδα διαπιστώθηκε ότι αυξάνουν τον κίνδυνο αποβολής μετά την 8η εβδομάδα κύησης (Begtrup et al. 2019). Στις εγκυμοσύνες που επιτυγχάνονται με ART, η κατανάλωση αλκοόλ είτε της μητέρας είτε του πατέρα κατά την εβδομάδα ή το μήνα που προηγείται της IVF ή της ενδοσαλπινγκικής μεταφοράς γαμετών, αντίστοιχα, σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για αποβολή (Klonoff-Cohen et al. 2003). Σε μια μετανάλυση, το ενεργό κάπνισμα της μητέρας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης αυξάνει τον κίνδυνο αποβολών (Pineles et al. 2014). Όσον αφορά τους ΕΔ, οι συγκεντρώσεις BPA στον ορό ήταν σημαντικά μεγαλύτερες σε γυναίκες με ιστορικό καθ'έξιν πρώιμων αποβολών σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου στη μελέτη της Sugiyama-Ogasawara μεταξύ 77 γυναικών από την Ιαπωνία (όπως αναφέρεται στους Pergialiotis et al. 2017). Σε μια άλλη μελέτη, γυναίκες στο πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης τους οι οποίες εμφάνιζαν συγκεντρώσεις BPA στον ορό στο υψηλότερο τεταρτημόριο παρουσίαζαν 83% μεγαλύτερο κίνδυνο αποβολής τόσο μετά από φυσική σύλληψη όσο και μετά από υποβοηθούμενη αναπαραγωγή σε σύγκριση με τις γυναίκες που εμφάνιζαν συγκεντρώσεις BPA στο χαμηλότερο τεταρτημόριο. Επειδή η BPA συνδέεται με μεγάλη συγγένεια με τον σχετιζόμενο με τα οιστρογόνα υποδοχέα γ στον ανθρώπινο πλακούντα, πιθανολογείται ότι προκαλεί ανεπιθύμητες επιδράσεις στον πλακούντα (Lathi et al. 2014). Οι αυξημένες συγκεντρώσεις PCB και της ουσίας dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT) ή/και των μεταβολιτών τους σε γυναίκες από τις ΗΠΑ και τη Γερμανία συσχετίστηκαν με καθ'έξιν αποβολές, ενώ δεν διαπιστώθηκε συσχέτιση σε άλλη μελέτη από την Ιαπωνία (Caserta et al. 2011). Στη μελέτη Seveso Women study στην οποία καταγράφηκαν εγκυμοσύνες με ανεπιθύμητες εκβάσεις για 30 χρόνια μετά από περιβαλλοντικό ατύχημα που είχε ως αποτέλεσμα υψηλή περιβαλλοντική ρύπανση με TCDD, οι ερευνητές δεν κατάφεραν να αποδείξουν οποιαδήποτε συσχέτιση μεταξύ της έκθεσης σε διοξίνες και του κινδύνου αποβολής (Wesselink et al. 2014). Μεταξύ 452 γυναικών, αυξημένες συγκεντρώσεις triclosan στα ούρα στα μέσα της κύησης παρουσίαζαν συσχέτιση με αυξημένο κίνδυνο αποβολής. Η πλακουντιακή θρόμβωση που πιθανώς διαμεσολαβείται από την προφανή

μείωση της δραστηριότητας του ενζύμου estrogen sulfotransferase προτάθηκε ως πιθανός μηχανισμός δράσης (Wang et al. 2015).

*Ενδομήτριος θάνατος* είναι ο θάνατος ενός εμβρύου πριν από την 20-28η εβδομάδα κύησης. Ένας σημαντικός αριθμός περιβαλλοντικών παραγόντων μπορεί να ενοχοποιηθεί για την αύξηση της εμφάνισης ενδομήτριων θανάτων. Η έκθεση σε ακραία ζέστη ή κρύο του περιβάλλοντος καθ' όλη τη διάρκεια της εγκυμοσύνης διαπιστώθηκε ότι αυξάνει τις πιθανότητες ενδομήτριου θανάτου (Ha et al. 2017). Επιπλέον, σε μια συστηματική ανασκόπηση η οποία περιλαμβάνει μόνο μελέτες σε ανθρώπους δημοσιευμένες μέχρι το 2017, οι ερευνητές διαπίστωσαν θετική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων ατμοσφαιρικής ρύπανσης με μονοξείδιο του άνθρακα (CO) και της επίπτωσης ενδομήτριου θανάτου στο γενικό πληθυσμό, καθώς και αρνητική συσχέτιση μεταξύ των συγκεντρώσεων O<sub>3</sub> ή NO<sub>2</sub> στην ατμόσφαιρα και του ποσοστού ζώντων γεννήσεων σε γυναίκες που υπεβλήθησαν σε IVF (Conforti et al. 2018). Ο αυξημένος ΔΜΣ της μητέρας συσχετίστηκε με αυξημένα ποσοστά εμφάνισης ενδομήτριου θανάτου σε μετανάλυση (Aune et al. 2014). Τέλος, όσον αφορά τη συσχέτιση του παράγοντα της φυλής με τον κίνδυνο εμφάνισης ενδομήτριου θανάτου, σε μια μετανάλυση, τα μαύρα και μικτά ζευγάρια (μαύρες γυναίκες/λευκοί άνδρες) παρουσιάζουν μεγαλύτερο κίνδυνο ενδομήτριου θανάτου των εμβρύων τους σε σύγκριση με τα λευκά ζευγάρια (Srinivasjois et al. 2012), ενώ οι μη ισπανόφωνες μαύρες γυναίκες διατρέχουν 2,2 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο για ενδομήτριο θάνατο των εμβρύων τους σε σύγκριση με τις μη ισπανόφωνες λευκές (Lorch and Enlow 2016). Μόνο λίγες μελέτες εξετάζουν το ρόλο των ΕΔ στην επίπτωση ενδομήτριου θανάτου. Μεταξύ των φυτοφαρμάκων, υπάρχουν ενδείξεις ότι η έκθεση σε οργανοφωσφορικά σχετίζεται αρνητικά με τα ποσοστά ζώντων γεννήσεων σε αρουραίους (Yu et al. 2013).

### **3.3. Σακχαρώδης διαβήτης κύησης**

Σε μια μετανάλυση 33 μελετών στον άνθρωπο, η έκθεση στον αέριο ρυπαντή SO<sub>2</sub> κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης συσχετίστηκε θετικά με τον κίνδυνο εμφάνισης σακχαρώδους διαβήτη κύησης (Bai et al. 2020). Όσον αφορά τη διατροφή και το ισοζύγιο ενέργειας, η συμμόρφωση στη μεσογειακή διατροφή κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μειώνει τον κίνδυνο για εμφάνιση σακχαρώδη διαβήτη κύησης, ενώ η μεγάλη αύξηση βάρους κατά την κύηση, αντίθετα, τον αυξάνει (Amati et al. 2019, Valsamakis et al. 2015).

### 3.4. Υπερτασικές διαταραχές κύησης

Στις διαταραχές αυτές περιλαμβάνονται η χρόνια υπέρταση, η υπέρταση της κύησης, η προεκλαμψία, η εκλαμψία και η προεκλαμψία επί εδάφους χρόνιας υπέρτασης. Οι εγκυμοσύνες με σύλληψη κατά τους θερμότερους μήνες του έτους και με τοκετό κατά τους πιο κρύους μήνες του έτους εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο προεκλαμψίας, ενώ επιπλέον αυτού, ο τοκετός κατά τους πιο κρύους μήνες του έτους σχετίζεται και με αυξημένο κίνδυνο εκλαμψίας (Beltran et al. 2014). Ωστόσο, οι περισσότερες μελέτες που εξέτασαν τη συσχέτιση εκδήλωσης υπερτασικών διαταραχών της κύησης και εποχικότητας δεν εξέτασαν την πιθανή επίδραση συγχυτικών παραγόντων που μπορεί να εμφανίζουν επίσης εποχιακή διακύμανση όπως η διατροφή της μητέρας, ο βαθμός ατμοσφαιρικής ρύπανσης και η παρουσία λοιμώξεων στη μητέρα. Όσον αφορά την επίδραση διαφόρων αέριων ρυπαντών, μια μετανάλυση κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η έκθεση σε  $PM_{2.5}$  ή  $PM_{10}$  κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της εγκυμοσύνης σχετίζεται θετικά με εμφάνιση προεκλαμψίας και υπέρτασης της κύησης, αντίστοιχα, ενώ η έκθεση σε  $PM_{2.5}$  καθ' όλη τη διάρκεια της εγκυμοσύνης σχετίζεται επίσης θετικά με εμφάνιση υπερτασικών διαταραχών της κύησης (Bai et al. 2020). Όσον αφορά τη διατροφή, η μεσογειακή διατροφή φαίνεται να δρα προστατευτικά κατά της προεκλαμψίας και της υπέρτασης της κύησης (Amati et al. 2019). Συμπληρώματα φυλλικού οξέος έχουν επίσης προστατευτική επίδραση κατά της εμφάνισης υπέρτασης της κύησης (Amoako et al. 2017). Από την άλλη, η παχυσαρκία στη μητέρα αυξάνει τον κίνδυνο για προεκλαμψία. Στη μελέτη Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO), ο αυξημένος ΔΜΣ προ ενάρξεως της εγκυμοσύνης συσχετίστηκε θετικά με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης προεκλαμψίας. Επιπροσθέτως, η αυξημένη πρόσληψη βάρους κατά την κύηση μεταξύ τόσο παχύσαρκων όσο και μη παχύσαρκων γυναικών αυξάνει τον κίνδυνο για εμφάνιση υπέρτασης της κύησης (Valsamakis et al. 2015).

Όσον αφορά τους ΕΔ, οι συγκεντρώσεις BPA στον πλακούντα αλλά όχι στον ορό ή στο αίμα του ομφάλιου λώρου βρέθηκαν αυξημένες σε γυναίκες με προεκλαμψία στη μελέτη ασθενών-μαρτύρων του Leclerc, αν και στη μελέτη του Ye συσχετίστηκαν θετικά με τον κίνδυνο προεκλαμψίας οι αυξημένες συγκεντρώσεις BPA στον ορό σε γυναίκες από την Κίνα (όπως αναφέρεται στους Rosen et al. 2018). Παρομοίως, οι συγκεντρώσεις BPA και monoethyl phthalate στα ούρα γυναικών κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της

εγκυμοσύνης τους συσχετίστηκαν θετικά με αυξημένο κίνδυνο για προεκλαμψία, αλλά η επίδραση ήταν σημαντική μόνο μεταξύ εκείνων που κυοφορούσαν θήλαα έμβρυα. Η ίδια εξαρτώμενη από το φύλο θετική συσχέτιση παρατηρήθηκε και μεταξύ των μέσων συγκεντρώσεων μεταβολιτών DEHP στα ούρα καθ'όλη τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και εμφάνισης προεκλαμψίας (Kahn and Trasande 2018). Οι αυξημένες συγκεντρώσεις mono-benzyl phthalate (MBzP) στα ούρα κατά τη 16<sup>η</sup> εβδομάδα της κύησης διαπιστώθηκε ότι σχετίζονται σημαντικά με παρουσία αυξημένης διαστολικής αρτηριακής πίεσης στις <20 εβδομάδες κύησης στη μελέτη Outcomes and Measures of the Environment (HOME) study (όπως αναφέρεται στους Kahn and Trasande 2018). Οι αυξημένες συγκεντρώσεις Hg στα ούρα εγκύων γυναικών μετά από επαγγελματική έκθεση (οδοντιατρικό προσωπικό) συσχετίστηκαν θετικά με αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση προεκλαμψίας σε μια μελέτη από την Αίγυπτο, αν και δε διαπιστώθηκε παρόμοια συσχέτιση μεταξύ των συγκεντρώσεων Hg στο μητρικό ολικό αίμα και στο αίμα ομφάλιου λώρου και του κινδύνου για προεκλαμψία, σε έγκυες γυναίκες από το Ιράν. Οι συγκεντρώσεις Cd στον ορό της μητέρας, στα ούρα ή σε πλακουντιακό ιστό, καθώς και οι συγκεντρώσεις χρωμίου (Cr) στα ούρα ή στην ηβική τρίχα συσχετίστηκαν θετικά με αυξημένη συχνότητα εμφάνισης προεκλαμψίας σε πολλές διαφορετικές μελέτες, γεγονός που ενδεχομένως διαμεσολαβείται από την πρόκληση οξειδωτικής βλάβης και φλεγμονής (Rosen et al. 2018, Kahn and Trasande 2018). Σε μια μετανάλυση 11 μελετών, οι συγκεντρώσεις Pb στον ορό της μητέρας συσχετίστηκαν θετικά με την εμφάνιση προεκλαμψίας (Poropat et al. 2018). Οι συγκεντρώσεις των οργανοχλωριούχων φυτοφαρμάκων στον πλακούντα συσχετίστηκαν θετικά με αυξημένο κατά δέκα φορές κίνδυνο προεκλαμψίας σε μια μελέτη από το Κιργιστάν. Ωστόσο, σε γυναίκες από τις ΗΠΑ, τα οργανοχλωριούχα φυτοφάρμακα και οι συγκεντρώσεις των ομοειδών ουσιών των PBDE στον ορό προ της σύλληψης δεν σχετίζονταν με τον κίνδυνο εμφάνισης υπέρτασης της κύησης, ενώ σε έγκυες γυναίκες από τη Νότια Αφρική, οι συγκεντρώσεις p-p'-DDE στον ορό της μητέρας κατά τη γέννηση συσχετίστηκαν με αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης υπέρτασης της κύησης και υπερτασικών διαταραχών της κύησης, όχι όμως και προεκλαμψίας, με βάση ιατρικά αρχεία (Kahn and Trasande 2018). Τέλος, γυναίκες που είχαν εκτεθεί κατά την ενδομήτριο ζωή σε DES παρουσίαζαν αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση προεκλαμψίας. (Hoover et al. 2011).

### 3.5. Πρόωρος τοκετός

Ο πρόωρος τοκετός αναφέρεται στη γέννηση ενός ζώντος νεογνού πριν από τη συμπλήρωση 37 εβδομάδων κύησης. Όσον αφορά τη συσχέτιση της θερμοκρασίας του περιβάλλοντος με τον κίνδυνο πρόωρου τοκετού, σε μια μεγάλη αναδρομική μελέτη από τις ΗΠΑ, η έκθεση σε ακραίο ψύχος φάνηκε να είναι προστατευτική έναντι του πρόωρου τοκετού κατά τη διάρκεια των 4 ημερών που ακολουθούν την έκθεση (Sun et al. 2019). Στην Κίνα, σε κατά τα άλλα θερμές περιοχές, η προστατευτική επίδραση της κρύας θερμοκρασίας εμφανίζεται συγκεκριμένα από την άμεση περίοδο πριν τη σύλληψη μέχρι την 21<sup>η</sup> εβδομάδα της κύησης καθώς και λίγες εβδομάδες πριν από τον τοκετό (Guo et al. 2018). Ωστόσο, άλλες μελέτες απέτυχαν να αποδείξουν αυτή τη συσχέτιση ή, αντιστρόφως, ανέφεραν συσχέτιση μεταξύ της έκθεσης στο κρύο και αύξησης του κινδύνου πρόωρου τοκετού. (Lee et al. 2008, He et al. 2016). Όσον αφορά την ακραία ζεστή θερμοκρασία περιβάλλοντος, οι περισσότερες μελέτες αναφέρουν θετική συσχέτιση με αυξημένο κίνδυνο πρόωρου τοκετού. Πιθανοί μηχανισμοί που εξηγούν την έναρξη πρόωρου τοκετού προκαλούμενη από την αυξημένη ζέστη περιλαμβάνουν: αύξηση στα επίπεδα της heat shock protein 70 (επηρεάζει δυσμενώς τη λειτουργία του πλακούντα), αφυδάτωση της μητέρας και επακόλουθη αύξηση στην έκκριση αντιδιουρητικής ορμόνης και ωκυτοκίνης (ακολουθούμενη από πρώιμες συσπάσεις της μήτρας και ελάττωση της παροχής αίματος και οξυγόνου στη μήτρα), αυξημένο κίνδυνο για λοίμωξη της μητέρας (που προκαλείται από την ελαττωμένη ροή αίματος στη μήτρα) (Dadvand et al. 2011, Guo et al. 2018). Επιπλέον, σε μια πρόσφατη μετανάλυση 11 μελετών, παρουσιάστηκε θετική συσχέτιση μεταξύ της έκθεσης σε PM<sub>2.5</sub> κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και της επίπτωσης πρόωρου τοκετού (Liu et al. 2017). Η λήψη συμπληρώματος φυλλικού οξέος από τη μητέρα κατά την περί τη σύλληψη περίοδο φαίνεται ότι προσφέρει προστασία από την εμφάνιση πρόωρου τοκετού (Amoako et al. 2017). Μεγαλύτερη ή μικρότερη από εκείνη που συνιστά το Institute of Medicine (IOM) αύξηση του βάρους κατά την κύηση σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο πρόωρου τοκετού (Goldstein et al. 2017). Επιπλέον, σε μια πολυφυλετική μελέτη από τις ΗΠΑ, η παχυσαρκία πριν την εγκυμοσύνη βρέθηκε να αυξάνει τον κίνδυνο πρόωρου τοκετού στο γενικό πληθυσμό. Διαπιστώθηκε ότι ο βαθμός του κινδύνου εξαρτάται επίσης τόσο από την ηλικία της μητέρας όσο και από τη φυλή/εθνικότητα (Liu et al. 2019). Η έκθεση σε καπνό τσιγάρου, παθητική και ενεργητική, αυξάνει τον κίνδυνο

πρώρου τοκετού: στρεσάροντας το έμβρυο μέσω της αυξημένης και μειωμένης παροχής CO και οξυγόνου, αντίστοιχα; καταστρέφοντας το ενδοθήλιο των αιμοφόρων αγγείων στην μητροπλακουντιακή κυκλοφορία του αίματος με αποτέλεσμα αγγειοσυστολή και υποξία του πλακούντα; συμβάλλοντας σε πρόωρη ρήξη των υμένων (Porpora et al. 2019). Επιπλέον, η κατανάλωση παράνομων ουσιών (οπιοειδή, κοκαΐνη, αμφεταμίνες, κάνναβη κ.λπ.) συνδέεται με αυξημένη επίπτωση πρώου τοκετού (Baer et al. 2019). Στο Σικάγο και τα προάστια του, σε σύνολο περισσότερων από 5.000 γεννήσεων από μαύρες μη-ισπανόφωνες γυναίκες που ζούσαν σε περιοχές που χαρακτηρίζονται από υψηλά επίπεδα φυλετικού διαχωρισμού, παρατηρήθηκε σημαντικά αυξημένη επίπτωση αυτόματου πρώου τοκετού. Η συσχέτιση αυτή αποδόθηκε στην αυξημένη έκθεση σε στρεσογόνους (βία, εγκληματικότητα) και σε τοξικούς παράγοντες (π.χ. έκθεση σε μεγαλύτερες συγκεντρώσεις Pb) (Salow et al. 2018). Όσον αφορά τον παράγοντα φυλή, σε μια μετανάλυση, η μαύρη φυλή συνδέθηκε θετικά με αυξημένο κίνδυνο πρώου τοκετού (De Oliveira κ.ά. 2018). Το εύρημα αυτό έχει, τουλάχιστον εν μέρει, αποδοθεί σε ατομικούς παράγοντες (προσωπικό εισόδημα, εκπαιδευτικό επίπεδο, οικογενειακή και στεγαστική κατάσταση) ή σε παράγοντες της κοινότητας (κοινοτικό εισόδημα, ατμοσφαιρική ρύπανση, πρόσβαση στην υγειονομική περίθαλψη, επίπεδο φυλετικού διαχωρισμού κ.λπ.) οι οποίοι συνδέονται στενά με τη φυλή (Lorch και Enlow 2016). Για παράδειγμα, στις ΗΠΑ, οι μαύρες γυναίκες που ζούσαν σε περιοχές αυξημένου φυλετικού διαχωρισμού ή απομόνωσης από άλλες εθνοτικές ομάδες παρουσίαζαν αυξημένο κίνδυνο πρώου τοκετού σε σύγκριση με εκείνες που ζούσαν σε περιοχές μικρότερου βαθμού φυλετικού διαχωρισμού ή απομόνωσης. Αυτή η επίδραση δεν παρατηρήθηκε μεταξύ των λευκών γυναικών.

Όσον αφορά τους ΕΔ, ο ρόλος τους στον πρώου τοκετό έχει μελετηθεί εκτενώς. Τόσο στο Μεξικό όσο και στις ΗΠΑ, οι συγκεντρώσεις BPA στα ούρα που μετρήθηκαν είτε στο τρίτο τρίμηνο εγκυμοσύνης ή καθ' όλη τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, αντίστοιχα, συσχετίστηκαν θετικά με την προωρότητα. Είναι ενδιαφέρον ότι αυτή η συσχέτιση αφορούσε αποκλειστικά τα θήλα έμβρυα (Cantonwine et al. 2015). Τα αποτελέσματα από την προσπάθεια εύρεσης συσχετίσεων μεταξύ της έκθεσης σε φθαλικές ενώσεις και τον πρώου τοκετό είναι αμφιλεγόμενα. Μια μελέτη από τις ΗΠΑ διαπίστωσε ότι η έκθεση σε μεταβολίτες DHEP είναι προστατευτική. Ωστόσο, σε δύο άλλες μελέτες ασθενών-μαρτύρων από το Μεξικό και τις ΗΠΑ, οι συγκεντρώσεις των μεταβολιτών φθαλικών ενώσεων στα

ούρα κατά τη διάρκεια του τρίτου τριμήνου εγκυμοσύνης ή η έκθεση σε φθαλικές ενώσεις κατά τη διάρκεια του συνολικού διαστήματος της εγκυμοσύνης, αντίστοιχα, συσχετίστηκαν θετικά με αυξημένο κίνδυνο πρόωρου τοκετού. Στη μελέτη από τις ΗΠΑ, οι συγκεντρώσεις των μεταβολιτών DEHP στις αρχές του τρίτου τριμήνου συσχετίστηκαν θετικά με πρόωρο τοκετό από πρόωρη ρήξη των υμένων ή από αυτόματη έναρξη τοκετού (Porpora et al. 2019). Σε μια μελέτη ασθενών-μαρτύρων από τη Δανία, όπου συμπεριλήφθησαν 30.899 γεννήσεις, η έκθεση σε φάρμακα που περιείχαν diethylphthalate, hypromellose phthalate και polyvinyl acetate phthalate κατά τη διάρκεια του τρίτου αλλά όχι του πρώτου ή του δεύτερου τριμήνου της κύησης συσχετίστηκε θετικά με πρόωρο τοκετό (Broe et al. 2019). Στη μελέτη του Latini, η παρουσία mono-(2-ethylhexyl) phthalate στο αίμα του ομφάλιου λώρου κατά τον τοκετό, υποδεικνύοντας έκθεση σε DEHP, συσχετίστηκε θετικά με μικρότερη διάρκεια κύησης (όπως αναφέρεται στους Caserta et al. 2011). Εκτός από τους πλαστικοποιητές, η έκθεση στα βαρέα μέταλλα φαίνεται επίσης να συσχετίζεται θετικά με πρόωρο τοκετό. Πιο συγκεκριμένα, οι συγκεντρώσεις As στα ούρα της μητέρας, οι συγκεντρώσεις Pb στον ορό ή στον πλακούντα και οι συγκεντρώσεις Hg στα μαλλιά ή στο αίμα του ομφάλιου λώρου συσχετίστηκαν θετικά με σημαντική αύξηση του κινδύνου πρόωρου τοκετού ή ελαττωμένης διάρκειας κύησης (Rattan et al. 2017). Η έκθεση σε parabens έχει επίσης συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο πρόωρου τοκετού. Συγκεκριμένα, τα νεογνά που γεννήθηκαν πρόωρα είχαν μεγαλύτερες συγκεντρώσεις butylparaben στο αίμα του ομφάλιου λώρου από τα νεογνά που γεννήθηκαν τελειόμηνα στη μελέτη του Geer που διεξήχθη στη Νέα Υόρκη (όπως αναφέρεται στους Rattan et al. 2017). Οι αυξημένες συγκεντρώσεις βHCB στο αίμα της μητέρας και του ομφάλιου λώρου συσχετίστηκαν επίσης θετικά με πρόωρο τοκετό (Porpora et al. 2019). Αντίθετα, οι συνολικές συγκεντρώσεις PCB είτε στον ορό της μητέρας ή στο μητρικό γάλα δεν συσχετίστηκαν με την έκβαση του πρόωρου τοκετού σε δύο διαφορετικές μελέτες που διεξήχθησαν στις ΗΠΑ και την Αυστραλία, αντίστοιχα (Caserta et al. 2011). Ενδομήτρια έκθεση σε DES έχει συσχετιστεί θετικά με αυξημένη συχνότητα πρόωρων γεννήσεων αργότερα στη ζωή (Hoover et al. 2011). Τέλος, συγκεντρώσεις perfluorooctane sulfonic acid (PFOS) στον ορό της μητέρας στο υψηλότερο τεταρτημόριο διπλασιάζουν τον κίνδυνο πρόωρου τοκετού σε σύγκριση με τις συγκεντρώσεις στο χαμηλότερο τεταρτημόριο. (Porpora et al. 2019).



### 3.6. Ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης

Ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης (Intrauterine growth restriction, IUGR) ορίζεται ως ένας ρυθμός εμβρυϊκής ανάπτυξης που είναι μικρότερος από τον κανονικό για το δυναμικό ανάπτυξης ενός συγκεκριμένου εμβρύου σύμφωνα με τη φυλή και το φύλο του, και ο οποίος τεκμηριώνεται από τουλάχιστον δύο ενδομήτριες μετρήσεις της ανάπτυξής του. Ένα εμβρυϊκό βάρος <3η εκατοστιαία θέση υποδεικνύει παρουσία IUGR.

Δεν εντοπίστηκε συσχέτιση μεταξύ της έκθεσης σε  $PM_{2.5}$  ή σε Benzo(a)pyrene και της επίπτωσης IUGR σε μελέτη 891 νεογνών από την Τσεχική Δημοκρατία (Rossner et al. 2011). Πολλαπλές ανεπάρκειες σε βασικά ιχνοστοιχεία λόγω κακής διατροφής της μητέρας, όπως παρατηρείται σε πολλές αναπτυσσόμενες χώρες, συσχετίζονται θετικά με αυξημένο κίνδυνο για IUGR (Al-Gubory et al. 2010). Επιπλέον, έκθεση σε καπνό του τσιγάρου αυξάνει τον κίνδυνο για IUGR (Amoako et al. 2017, Caserta et al. 2011). Μεταξύ των ΕΔ, η έκθεση σε Cd συσχετίστηκε με IUGR έκβαση στον άνθρωπο, ενώ τα φυτοφάρμακα (fenvalerate) αύξησαν τις πιθανότητες για IUGR έκβαση σε ζωικά μοντέλα (Porpora et al. 2019, Wang et al. 2017).

### 3.7. Μικρό για την ηλικία κύησης (Small for gestational age, SGA)

Ο όρος αυτός αναφέρεται στο μέγεθος του βρέφους κατά τη γέννηση και ορίζεται ως το βάρος γέννησης ή/και το μήκος γέννησης το οποίο είναι μικρότερο από 2 σταθερές αποκλίσεις (standard deviations, SDs) από την αναμενόμενη μέση τιμή για την ηλικία κύησης και το φύλο, σε σύγκριση με τα δεδομένα αναφοράς, ενώ ως χαμηλού βάρους γέννησης (Low birth weight, LBW) θεωρούνται τα νεογνήτα με βάρος γέννησης <2500 gr χωρίς να λαμβάνονται υπόψη το φύλο τους και η ηλικία κύησης (Clayton et al. 2007).

Ο κίνδυνος για LBW διαπιστώθηκε αυξημένος σε γεννήσεις που συνέβησαν κατά τους καλοκαιρινούς και χειμερινούς μήνες, γεγονός που δείχνει πιθανή επίδραση της εποχικότητας στο βάρος γέννησης (Beltran et al. 2014). Όσον αφορά την ατμοσφαιρική ρύπανση, στην ισπανική μελέτη Spanish INfancia y Medio Ambiente (INMA) Cohort οι συγκεντρώσεις  $NO_2$  στον ορό της μητέρας κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της εγκυμοσύνης συσχετίστηκαν αντιστρόφως ανάλογα με εμβρυϊκές παραμέτρους ανάπτυξης που μετρήθηκαν υπερηχογραφικά. Πιο συγκεκριμένα, αυξημένες συγκεντρώσεις  $NO_2$  συσχετίστηκαν με χαμηλότερη κοιλιακή περιφέρεια (AC) και εκτιμώμενο βάρος εμβρύου (EFW) την 12<sup>η</sup> εβδομάδα κύησης και με χαμηλότερη AC, EFW και αμφιβρεγματική διάμετρο

(BPD) την 34<sup>η</sup> εβδομάδα κύησης. Επιπλέον, οι μέσες συγκεντρώσεις NO<sub>2</sub> καθ' όλη τη διάρκεια της εγκυμοσύνης συσχετίστηκαν με ελαττωμένο μήκος εμβρύου κατά τη γέννηση (Iniguez et al. 2016). Όσον αφορά τη διατροφή, η λήψη συμπληρωμάτων φυλλικού οξέος από τη μητέρα κατά την περίοδο περί τη σύλληψη προσφέρουν προστασία από SGA έκβαση (Amoako et al. 2017). Όσον αφορά τον παράγοντα φυλή, η μαύρη φυλή συσχετίστηκε με αυξημένο κατά 2,6 φορές κίνδυνο για πολύ χαμηλό βάρος γέννησης (<1500g). Λαμβάνοντας υπόψη τους καθοριστικούς για την υγεία κοινωνικούς παράγοντες, η ηλικία της μητέρας συσχετίζεται με LBW μόνο μεταξύ των μαύρων γυναικών που διαβιούν μακροχρόνια σε κοινότητες χαμηλού εισοδήματος και όχι μεταξύ των μαύρων γυναικών που μετακινήθηκαν κάποια χρονική στιγμή της ζωής τους σε κοινότητες υψηλού εισοδήματος, αλλά ούτε μεταξύ των λευκών γυναικών. Η μακροχρόνια διαβίωση σε κοινότητες χαμηλού εισοδήματος συσχετίζεται επίσης με LBW έκβαση ανεξάρτητα από την ηλικία ή τη φυλή της μητέρας· ωστόσο, η συσχέτιση αυτή φαίνεται να είναι πιο ισχυρή μεταξύ των Αφροαμερικανών σε σύγκριση με τις μη-ισπανόφωνες λευκές γυναίκες (Lorch and Enlow 2016). Αξίζει να σημειωθεί ότι οι έξεις της μητέρας, όπως το κάπνισμα και η χρήση παράνομων ουσιών κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, αυξάνουν τον κίνδυνο για LBW έκβαση (Amoako et al. 2017).

Οι συγκεντρώσεις BPA και DEHP στα ούρα των μητέρων δεν είχαν καμία επίδραση στις μετρήσεις παραμέτρων ανάπτυξης των εμβρύων στη μελέτη INMA. Ωστόσο, σε μια μελέτη των ΗΠΑ που διεξήχθη σε έγκυες γυναίκες, η έκθεση σε BPA επέφερε διαφορετικές επιπτώσεις ανάλογα με το φύλο του εμβρύου και την χρονική περίοδο έκθεσης. Οι συγκεντρώσεις ασύζευκτης BPA στο πλάσμα της μητέρας οι οποίες μετρήθηκαν κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου, αντανακλώντας πρώιμη έκθεση κατά την κύηση, συσχετίστηκαν αρνητικά με το βάρος γέννησης, ενώ οι συγκεντρώσεις ασύζευκτης BPA στο πλάσμα της μητέρας στο τέλος της κύησης οι οποίες αντανακλούν όψιμη έκθεση κατά την εγκυμοσύνη, συσχετίστηκαν θετικά με το βάρος γέννησης και τη διάρκεια κύησης. Οι παραπάνω συσχετίσεις βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές μόνο στις περιπτώσεις κύησης θήλεων εμβρύων (Veiga-Lopez et al. 2015). Επιπλέον, οι συγκεντρώσεις MBzP στα ούρα βρέθηκε ότι ασκούν επιδράσεις ανάλογα με το φύλο του εμβρύου, επειδή οι αυξημένες συγκεντρώσεις στα ούρα της μητέρας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης σχετίστηκαν με αυξημένο βάρος γέννησης μεταξύ των αρρενων, αλλά όχι μεταξύ των θήλεων νεογνών.

(Casas et al. 2016). Όσον αφορά τα βαρέα μέταλλα, η παρουσία As στον ορό, τα μαλλιά ή τα ούρα της μητέρας έχει συσχετιστεί θετικά με SGA ή LBW έκβαση. Επιπλέον, παρουσία Hg στον ορό της μητέρας φαίνεται ότι συμβάλλει στον κίνδυνο για LBW, ενώ οι υψηλές συγκεντρώσεις Cd στο αίμα του ομφάλιου λώρου σχετίζονταν με ελαττωμένο μήκος κατά τη γέννηση. Υψηλές συγκεντρώσεις Cd, Pb και As βρέθηκαν επίσης στους ιστούς του πλακούντα των βρεφών που είχαν LBW. Αντιθέτως, άλλες μελέτες δεν κατάφεραν να αποδείξουν οποιαδήποτε συσχέτιση μεταξύ βαρέων μετάλλων και βάρους γέννησης. Αυτή η ασυνέπεια εξηγείται ενδεχομένως από τον διαφορετικό σχεδιασμό των μελετών και από την ενδεχόμενη παρουσία γενετικών παραλλαγών στους πληθυσμούς που μελετήθηκαν (Rattan et al. 2017). Η ενδομήτρια έκθεση σε parabens, που αντανακλάται στις συγκεντρώσεις propylparaben στο αίμα του ομφάλιου λώρου, συσχετίστηκε επίσης θετικά με LBW και με μικρότερο μήκος κατά τη γέννηση στη μελέτη του Geer από τη Νέα Υόρκη (όπως αναφέρεται στους Rattan et al. 2017). Σε μια μελέτη περισσότερων από 1000 γεννήσεων στην Κίνα, οι συγκεντρώσεις οργανοχλωριούχων φυτοφαρμάκων (πιο συγκεκριμένα βHCH) στο αίμα του ομφάλιου λώρου είχαν διαφορετική επίδραση στο βάρος γέννησης ανάλογα με το φύλο, διότι συσχετίστηκαν αρνητικά με το βάρος γέννησης στα άρρενα αλλά όχι στα θήλεα νεογνά (Fang et al. 2019). Αντίστροφες επιδράσεις ανάλογα με το φύλο αναφέρθηκαν για τα οργανοχλωριούχα φυτοφάρμακα στην μελέτη Venda Health Examination of Mothers, Babies and their Environment (VHEMBE). Σε αυτήν τη μελέτη, οι ερευνητές διαπίστωσαν ότι οι αυξημένες συγκεντρώσεις p,p'-DDT και o,p'-DDT στον ορό της μητέρας περιγεννητικά συσχετίστηκαν θετικά με το βάρος και το μήκος γέννησης, καθώς επίσης και με την περιφέρεια κεφαλιού στα θήλεα νεογνά. Το ίδιο αποτέλεσμα δεν παρατηρήθηκε μεταξύ των άρρενων νεογνών (Chevrier et al. 2019). Σε άλλη μελέτη από τη Σιγκαπούρη, οι αυξημένες συγκεντρώσεις PCB και chlordane στο αίμα του ομφάλιου λώρου συσχετίστηκαν αρνητικά με το βάρος γέννησης, το μήκος και την περιφέρεια της κεφαλής. Η κατανάλωση, κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, ψαριών μολυσμένων με PCB από τη Βαλτική Θάλασσα, συσχετίστηκε θετικά με LBW έκβαση (Caserta et al. 2011). Στη μελέτη INMA, οι συγκεντρώσεις PCB και HCB στο αίμα ομφάλιου λώρου και στον ορό της μητέρας συσχετίστηκαν αρνητικά με τις μετρήσεις AC, BPD και με το μήκος του μηριαίου οστού των κυοφορούμενων εμβρύων. Ωστόσο, οι συγκεντρώσεις 4,4'-DDE είχαν ασήμαντη επίδραση στις μετρήσεις ανάπτυξης των εμβρύων (Lopez-

Espinosa et al. 2016). Στη μελέτη Norwegian Mother and Child Cohort, οι ερευνητές διαπίστωσαν ότι η αυξημένη έκθεση της μητέρας σε διοξίνες και PCBs σχετιζόταν με χαμηλότερο βάρος γέννησης, μήκος γέννησης και περιφέρεια κεφαλής των απογόνων με δόσοεξαρτώμενο τρόπο (Paradourouli et al. 2014). Ωστόσο, στη Seveso Women Study, οι υψηλές συγκεντρώσεις TCDD στον ορό των μητέρων αμέσως μετά το περιβαλλοντικό ατύχημα που μόλυνε το επιφανειακό έδαφος με διοξίνες, δεν συσχετίστηκαν με το βάρος γέννησης στις μετέπειτα εγκυμοσύνες (Wesselink et al. 2014). Τα νεογνά με LBW είχαν αυξημένα επίπεδα 8-oxdG στο DNA του πλακούντα τους κατά τη στιγμή της γέννησης, υποδεικνύοντας ότι η οξειδωτική βλάβη του DNA αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου για LBW έκβαση (Rossner et al. 2011).

### **3.8. Μακροσωμία ή μεγάλο για την ηλικία κύησης (Large for gestational age, LGA)**

Ο όρος αυτός αναφέρεται σε νεογνά με βάρος γέννησης μεγαλύτερο από 2SDs από τη μέση τιμή ανάλογα με την ηλικία κύησης και το φύλο, σε σύγκριση με τα δεδομένα αναφοράς. Η παχυσαρκία στη μητέρα σχετίζεται με τριπλάσια αυξημένο κίνδυνο για βρέφη LGA, ενώ η αυξημένη πρόσληψη σωματικού βάρους κατά την κύηση σχετίζεται επίσης θετικά με εμφάνιση μακροσωμίας (Gaillard et al. 2013, Valsamakis et al. 2015).

### **3.9. Συγγενείς διαμαρτίες της διάπλασης**

Όσον αφορά την ακτινοβολία, μετά από μελέτη των εθνικών ιατρικών αρχείων της Ιαπωνίας, οι απόγονοι γυναικών που γέννησαν από το 2011 έως το 2014 στην περιφέρεια της Φουκουσίμα, μετά το πυρηνικό ατύχημα της Φουκουσίμα (11/3/2011), παραδόξως, παρουσίαζαν χαμηλότερο ποσοστό σοβαρών συγγενών διαμαρτιών της διάπλασης από τον εθνικό μέσο όρο (2,4%) (Kyojuka et al. 2018). Σε συστηματική ανασκόπηση, τήρηση της μεσογειακής διατροφής καθ' όλη τη διάρκεια της εγκυμοσύνης φάνηκε να είναι προστατευτική κατά της εμφάνισης δισχιδούς ράχης και καρδιακών ανωμαλιών (Amati et al. 2019). Προστατευτική επίδραση κατά της ανάπτυξης ανωμαλιών του νωτιαίου σωλήνα αποδίδεται στη λήψη συμπληρωμάτων φυλλικού οξέος από τη μητέρα πριν από τη σύλληψη. Σε μια μετανάλυση 18 μελετών, η παχυσαρκία στη μητέρα κατά την αρχή της εγκυμοσύνης αυξάνει τις πιθανότητες εμφάνισης διαφόρων συγγενών διαμαρτιών της διάπλασης, όπως του καρδιαγγειακού, των καρδιακών διαφραγμάτων, του νωτιαίου

σωλήνα, των άκρων καθώς και ατρησίας ορθού-πρωκτού, υδροκεφαλίας, σχιστιών χείλους και υπερώας, ωστόσο, μειώνει τις πιθανότητες γαστρόσχισης. (Stothard et al. 2009). Η χρήση παράνομων ουσιών και το κάπνισμα της μητέρας και του πατέρα σχετίζονται επίσης με εμφάνιση συγγενών διαμαρτιών της διάπλασης (Amoako et al. 2017). Είναι ενδιαφέρον ότι σε μια μετανάλυση, το κάπνισμα της μητέρας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης αυξάνει τον κίνδυνο κρυφορχίας σε αρσενικά βρέφη (Yu et al. 2019). Επιπλέον, σε μια μετανάλυση 172 μελετών, το κάπνισμα της μητέρας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση σοβαρών συγγενών διαμαρτιών της διάπλασης όπως του καρδιαγγειακού, του γαστρεντερικού, του μυοσκελετικού, του προσώπου κ.λπ. Ωστόσο, συσχετίστηκε με μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης ανωμαλιών του δέρματος και υποσπαδία (Hackshaw et al. 2011). Τέλος, σε μια ανασκόπηση που δημοσιεύθηκε πρόσφατα εξετάζοντας την επίδραση διαφόρων περιβαλλοντικών παραγόντων, οι ερευνητές δεν κατάφεραν να επιτύχουν καταληκτικά συμπεράσματα όσον αφορά τη συσχέτιση μεταξύ της οικιστικής εγγύτητας σε βιομηχανίες, ορυχεία, αποτεφρωτήρες και χώρους υγειονομικής ταφής και του κινδύνου εμφάνισης συγγενών διαμαρτιών της διάπλασης. Ωστόσο, κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι το κάπνισμα και η βαριά κατανάλωση αλκοόλ κατά την περί τη σύλληψη περίοδο και κατά το πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης αυξάνουν τον κίνδυνο για εμφάνιση συγγενών διαμαρτιών της διάπλασης (Baldacci et al. 2018).

Η έκθεση σε BPA κατά τη διάρκεια της κύησης σχετίζεται θετικά με τον κίνδυνο εμφάνισης χρωμοσωμικών ανωμαλιών και ανωμαλιών του νωτιαίου σωλήνα (Pergialliotis et al. 2017). Η κατανάλωση οίνου (που ενδεχομένως περιέχει κατάλοιπα φυτοφαρμάκων) ή η κατανάλωση συκωτιού κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (που ενδεχομένως περιέχει βιοσυσσωρευόμενους ρύπους) συσχετίστηκαν με αυξημένο κίνδυνο για συνδυαστική εμφάνιση υποσπαδία και κρυφορχία σε άρρενα νεογνά (Caserta et al. 2011).

### **3.10. Διαγενεακές επιγενετικές επιδράσεις**

Οι ΕΔ μπορούν να επηρεάσουν την αναπαραγωγική λειτουργία των επόμενων από τις άμεσα εκτεθειμένες γενεές. Αυτή η επίδραση επιτυγχάνεται μέσω επιγενετικών αλλαγών (π.χ. μεθυλίωση DNA, τροποποιήσεις ιστονών, επίδραση μορίων RNA μικρού μήκους που ελαττώνουν την κωδικοποίηση πρωτεϊνών) με αποτέλεσμα την τροποποιημένη

έκφραση γονιδίων που εμπλέκονται κυρίως στη στεροειδογένεση ή τη γαμετογένεση (ωοθυλακιογένεση ή σπερματογένεση). Τα στοιχεία προέρχονται από μελέτες σε ζώα. Όσον αφορά τη διαγενεακή δράση της BPA, η χορήγηση 0, 5, 20 ή 50  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$  BPA στην F0 γενεά θηλυκών CD-1 ποντικών από την 11<sup>η</sup> ημέρα κύησης έως τη γέννηση των απογόνων τους διατάραξε την έκφραση των γονιδίων των ωοθηκών (που σχετίζονται με στεροειδογένεση, κυτταρική απόπτωση, αντιοξειδωτική δράση) στην F3 γενεά. Οι ίδιες δόσεις επηρέασαν αρνητικά το δείκτη γονιμότητας στην F3 γενεά. Όσον αφορά τις φθαλικές ενώσεις, η προγονική έκθεση σε 0,05 ή 5  $\text{mg}/\text{kg}/\text{d}$  DEHP από τη σύλληψη μέχρι τον απογαλακτισμό, ενίσχυσε την ωοθυλακιογένεση στην F3 γενεά θηλυκών CD-1 ποντικών. Ωστόσο, έκθεση σε μείγμα φθαλικών ενώσεων από την 10<sup>η</sup> ημέρα κύησης έως τη γέννηση επηρέασε δυσμενώς τη γονιμότητα της F3 γενεάς. Ομοίως, η προγονική έκθεση σε μείγματα ΕΔ, συμπεριλαμβανομένων των φυτοφαρμάκων, μεταξύ άλλων αποτελεσμάτων, ελάττωσε τον αριθμό των ωοθυλακίων με άντρο αλλά και τον συνολικό αριθμό των ωοθυλακίων στην F3 γενεά Sprague-Dawley (SD) αρουραίων. Όσον αφορά τις διαγενεακές επιδράσεις των βιομηχανικών χημικών ουσιών και των υποπροϊόντων τους, προγονική έκθεση σε 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$  TCDD συσχετίστηκε θετικά με εμφάνιση υπογονιμότητας και αυξημένου κινδύνου πρόωρου τοκετού στην F3 γενεά ποντικών (Brehm and Flaws 2019).

Σε μία μελέτη, οι ερευνητές εξέτασαν την αναπαραγωγική υγεία 759 γυναικών (τρίτης γενεάς) οι οποίες γεννήθηκαν από γονείς ενδομήτρια εκτεθειμένους σε DES (γυναίκες και άνδρες δεύτερης γενεάς) (η πρώτη γενεά αποτελούνταν από έγκυες γυναίκες που έλαβαν θεραπεία με DES) και βρήκαν αυξημένη συχνότητα εμφάνισης ανωμαλιών της μήτρας, όπως απλασία της μήτρας (σύνδρομο MRKH), δίκερος μήτρα ή διπλασιασμός της μήτρας, γεγονός που υποδηλώνει την επίδραση επιγενετικών τροποποιήσεων. Επιπλέον, βρήκαν αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης πρόωρου τοκετού, αποβολών και έκτοπων κυήσεων σε έγκυες γυναίκες τρίτης γενεάς συγκριτικά με γυναίκες του γενικού πληθυσμού. Ωστόσο, η γονιμότητά των γυναικών αυτών δεν επηρεάστηκε (Wautier et al. 2019).

#### **4. Συμπεράσματα**

Συνοπτικά, τα στοιχεία από πειραματικές και επιδημιολογικές μελέτες που αφορούν τη γυναικεία γονιμότητα και τις εκβάσεις της κύησης υποδεικνύουν ότι περιβαλλοντικοί

παράγοντες όπως το κλίμα, η θερμοκρασία, η εποχικότητα, η ακτινοβολία, η ατμοσφαιρική ρύπανση, η διατροφή και το ισοζύγιο ενέργειας, το φυλετικό και κοινωνικό περιβάλλον, το εργασιακό περιβάλλον, οι έξεις (καπνός, αλκοόλ, παράνομες ουσίες), οι ΕΔ (πλαστικοποιητές, βαρέα μέταλλα, parabens, φυτοφάρμακα, βιομηχανικές χημικές ουσίες και υποπροϊόντα τους, φάρμακα, υπερφθωριωμένες αλκυλιωμένες ουσίες, αντιβακτηριδιακοί παράγοντες) μπορούν να συμβάλουν στην αύξηση του επιπολασμού των προβλημάτων αναπαραγωγικής υγείας μεταξύ των ζευγαριών (πίνακας 1).

Όσον αφορά την επίδραση του κλίματος και της θερμοκρασίας στα αναπαραγωγικά αποτελέσματα, τα στοιχεία από ανθρώπινες μελέτες δείχνουν ότι τα αυξημένα επίπεδα βροχόπτωσης κατά τη στιγμή της γέννησης μπορεί να αυξήσουν την επακόλουθη γυναικεία γονιμότητα σε τοποθεσίες υψηλού υψομέτρου. Η έκθεση σε ακραία αυξημένες ή ελαττωμένες θερμοκρασίες περιβάλλοντος αυξάνει τον κίνδυνο ενδομήτριου θανάτου, προεκλαμψίας και LBW, ενώ η εξαιρετικά αυξημένη θερμοκρασία περιβάλλοντος συσχετίζεται θετικά με πρόωρο τοκετό.

Η ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία, σε ανθρώπινες μελέτες, φαίνεται να συσχετίζεται θετικά με περιπτώσεις ανεξήγητης υπογονιμότητας.

Όσον αφορά τους αέριους ρυπαντές, μελέτες σε ζώα παρέχουν στοιχεία για τοξική επίδρασή τους στην ωοθήκη και στην ποιότητα των εμβρύων, ενώ μελέτες σε ανθρώπους δείχνουν ότι η έκθεση σε κυκλοφοριακούς ρύπους μπορεί να σχετίζεται με πρόκληση υπογονιμότητας. Πιο συγκεκριμένα, οι  $PM_{2.5}$ ,  $NO_2$  και  $O_3$  επηρεάζουν αρνητικά τις εκβάσεις των μεθόδων υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, ενώ οι συγκεντρώσεις  $SO_2$  σχετίζονται αντιστρόφως ανάλογα με τη γονιμότητα σε εγκυμοσύνες με φυσική σύλληψη. Επιπλέον, οι αέριοι ρυπαντές και κυρίως τα  $PM_{2.5}$ , ενοχοποιούνται για αποβολές, ενδομήτριους θανάτους, σακχαρώδη διαβήτη κύησης, υπερτασικές διαταραχές κύησης, πρόωρους τοκετούς και μεταβολές σε υπερηχογραφικά μετρούμενες παραμέτρους του εμβρύου.

Όσον αφορά τη διατροφή και το μεταβολισμό, τα στοιχεία στον άνθρωπο δείχνουν ότι η πλούσια σε trans λιπαρά οξέα και σε ζωικές πρωτεΐνες διατροφή συνδέεται θετικά με την υπογονιμότητα, ενώ ελλείψεις σε μικροθρεπτικά συστατικά κατά την κύηση αυξάνουν τον κίνδυνο για IUGR έκβαση. Από την άλλη, η πλούσια σε φυτικές πρωτεΐνες διατροφή προστατεύει από τη γυναικεία υπογονιμότητα. Η μεσογειακή διατροφή έχει ευνοϊκή επίδραση στα ποσοστά επίτευξης κύησης μετά από εφαρμογή ART. Επίσης, προστατεύει

έναντι του κινδύνου για σακχαρώδη διαβήτη ή για υπερτασικές διαταραχές της κύησης και για εμφάνιση συγγενών διαμαρτιών της διάπλασης στο έμβρυο. Ωστόσο, δε φαίνεται να ασκεί προστατευτική επίδραση έναντι του κινδύνου πρόωρου τοκετού. Επιπλέον, λήψη συμπληρωμάτων φολικού οξέος φαίνεται να έχει προστατευτική επίδραση έναντι της εμφάνισης υπέρτασης της κύησης, πρόωρου τοκετού, SGA και συγγενών διαμαρτιών της διάπλασης. Από την άλλη, το υπερβολικό σωματικό βάρος της μητέρας ασκεί επιβλαβή επίδραση στην ποιότητα των ωαρίων και την υποδεκτικότητα του ενδομήτριου, ενώ συνδέεται επίσης με αυξημένο κίνδυνο για αποβολή, ενδομήτριο θάνατο, προεκλαμψία, πρόωρο τοκετό, LGA νεογνά και συγγενείς διαμαρτίες της διάπλασης. Επιπλέον, αυξημένη πρόσληψη σωματικού βάρους κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης έχει συσχετιστεί θετικά με εμφάνιση σακχαρώδη διαβήτη της κύησης, υπέρτασης της κύησης, πρόωρου τοκετού και μακροσωμίας.

Όσον αφορά τη φυλή, υπάρχουν αρκετά στοιχεία για να υποστηρίξουν σημαντική συσχέτιση μεταξύ μαύρης φυλής και αυξημένου κινδύνου ενδομήτριο θανάτου, πρόωρου τοκετού και LBW.

Επιπλέον, όσον αφορά το εργασιακό περιβάλλον, οι νυχτερινές βάρδιες σχετίζονται θετικά με αποβολές.

Όσον αφορά την επίδραση του καπνίσματος στη γονιμότητα, μελέτες σε ανθρώπους καταλήγουν σε αντικρουόμενα αποτελέσματα, ενώ μελέτες σε ζώα υποδεικνύουν ανεπιθύμητες επιδράσεις στις ωοθήκες (μείωση του όγκου των ωοθηκών και του αριθμού των αρχέγονων ωοθυλακίων) οι οποίες ενδεχομένως διαμεσολαβούνται από το οξειδωτικό στρες, όπως υποδεικνύεται από την αυξημένη παραγωγή βιοδεικτών οξειδωτικού στρες. Στους ανθρώπους, η έκθεση στον καπνό του τσιγάρου κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης έχει συσχετιστεί με αυξημένη επίπτωση έκτοπης κύησης, αποβολών, πρόωρου τοκετού, IUGR, LBW και συγγενών διαμαρτιών της διάπλασης. Η μεγάλη κατανάλωση αλκοόλ από τη μητέρα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης αυξάνει τις πιθανότητες για έκτοπη κύηση, αποβολές και συγγενείς διαμαρτίες της διάπλασης, η υψηλή πρόσληψη καφέ ή καφεΐνης αυξάνει τον κίνδυνο για εμβρυϊκή απώλεια, ενώ η χρήση παράνομων ουσιών σχετίζεται με πρόωρο τοκετό, LBW και συγγενείς διαμαρτίες.

Όσον αφορά την επίδραση των ΕΔ στη γονιμότητα και στις εκβάσεις της κύησης, *in vitro* μελέτες παρέχουν στοιχεία ότι η BPA και η BPAF επηρεάζουν αρνητικά την ποιότητα,



την ωρίμανση και τη λειτουργία των ωαρίων. Επιπλέον, όπως διαφαίνεται σε μελέτες σε ζώα, η BPA ασκεί τοξική επίδραση στους ωαγωγούς, ενώ επίσης επηρεάζει αρνητικά τη γονιμότητα τόσο των εκτιθέμενων όσο και των μη εκτιθέμενων μεταγενέστερων γενεών, μέσω πρόκλησης επιγενετικών τροποποιήσεων. Μελέτες σε ανθρώπους δείχνουν ότι η BPA επηρεάζει δυσμενώς τη γονιμότητα στις περιπτώσεις υποβοηθούμενης αναπαραγωγής μειώνοντας τον αριθμό των ωοθυλακίων με άντρο, την απάντηση των ωοθηκών μετά από διέγερση, τον αριθμό των ανακτημένων ωαρίων και τις πιθανότητες για επιτυχία στην εμφύτευση. Επιπλέον, η έκθεση σε BPA εμφανίζει θετική συσχέτιση με αποβολές, προεκλαμψία και συγγενείς διαμαρτίες της διάπλασης, καθώς και με πρόωρο τοκετό των θηλυκών εμβρύων και με μειωμένο ή αυξημένο βάρος γέννησης σε αυτά τα έμβρυα ανάλογα με το αν η έκθεση ήταν πρώιμη ή όψιμη κατά την κύηση, αντίστοιχα. Πειραματικές μελέτες σε τρωκτικά παρέχουν στοιχεία ότι οι φθαλικές ενώσεις μπορεί να ενοχοποιούνται για ελαττωμένους δείκτες γονιμότητας και κυήσεων. Μελέτες σε ανθρώπους υποδεικνύουν ότι η έκθεση σε φθαλικές ενώσεις επηρεάζει αρνητικά την απαντητικότητα των ωοθηκών, την εμφύτευση και την επίτευξη κύησης σε γυναίκες που υποβάλλονται σε IVF. Επιπλέον, οι φθαλικές ενώσεις φαίνεται να αυξάνουν τις πιθανότητες για προεκλαμψία μεταξύ των γυναικών που φέρουν θήλεα έμβρυα. Ωστόσο, υπάρχουν ανάμεικτα στοιχεία σχετικά με την επίδραση των φθαλικών ενώσεων στον πρόωρο τοκετό. Τέλος, μελέτες σε ζώα δείχνουν πως η έκθεση σε BPA και φθαλικές ενώσεις σχετίζεται με δυσμενείς διαγενεακές επιδράσεις στην αναπαραγωγική ικανότητα των μεταγενέστερων γενεών.

Όσον αφορά τα βαρέα μέταλλα, μελέτες σε ζώα υποδεικνύουν συσχέτιση μεταξύ της έκθεσης σε αυτά και μειωμένου βάρους ωοθηκών καθώς και αυξημένου αριθμού άτρητων ωοθυλακίων, ενώ μελέτες στον άνθρωπο έχουν συσχετίσει θετικά την παρουσία τους με ελαττωμένο αριθμό ανακτημένων ωαρίων μεταξύ γυναικών που υποβάλλονται σε ART και με αυξημένο κίνδυνο για υπογονιμότητα σε περιπτώσεις φυσικής σύλληψης. Επιδημιολογικές μελέτες συνδέουν την έκθεση σε βαρέα μέταλλα με δυσμενείς εκβάσεις εγκυμοσύνης όπως η αποβολή, ο ενδομήτριος θάνατος, η προεκλαμψία, ο πρόωρος τοκετός και η IUGR, ενώ υπάρχουν ασαφή στοιχεία που αφορούν τη συσχέτιση μεταξύ βαρέων μετάλλων και LBW έκβαση.

Όσον αφορά τα parabens, μελέτες σε ζώα καταδεικνύουν τοξικές επιδράσεις στις ωοθήκες, ενώ οι ανθρώπινες μελέτες που εξετάζουν τα αποτελέσματα από εγκυμοσύνες φυσικής σύλληψης συσχετίζουν τα parabens με μειωμένο αριθμό ωοθυλακίων με άντρο και με ελαττωμένο ποσοστό επίτευξης κύησης. Η έκθεση σε parabens σχετίζεται επίσης με αύξηση της επίπτωσης πρόωρου τοκετού και LBW.

Στα ζώα, η έκθεση σε φυτοφάρμακα σχετίζεται με διαταραγμένη ωοθηκική λειτουργία, με υπερπλασία του ενδομητρίου και με ελαττωμένα ποσοστά κυήσεων και ζώντων γεννήσεων. Επιπλέον, η έκθεση στο fenvalerate σχετίζεται με IUGR έκβαση. Στους ανθρώπους, η έκθεση σε HCB έχει συσχετιστεί με αποτυχία εμφύτευσης σε γυναίκες που υποβάλλονται σε ART, καθώς και με αυξημένη συχνότητα πρόωρου τοκετού. Τα οργανοχλωριούχα φυτοφάρμακα φαίνεται ότι είναι ικανά να επηρεάσουν δυσμενώς την έκβαση σε περιπτώσεις υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, να αυξήσουν τον κίνδυνο για προεκλαμψία και να προκαλέσουν ελάττωση του βάρους γέννησης των άρρενων νεογνών. Μελέτες σε ανθρώπους υποδεικνύουν ότι η έκθεση σε DDE και DDT αυξάνει τον κίνδυνο ενδομήτριου θανάτου, αποβολής και εμφάνισης υπέρτασης της κύησης, ενώ επίσης σχετίζεται με αυξημένες μετρήσεις εμβρυικών αναπτυξιακών παραμέτρων μεταξύ των θηλυκών απογόνων. Τέλος, τα φυτοφάρμακα ενοχοποιούνται για διαγενεακή έκπτωση των δεικτών γονιμότητας.

Όσον αφορά τις βιομηχανικές χημικές ουσίες και τα υποπροϊόντα τους, στα ζώα, η έκθεση σε PCB και TCDD έχει συσχετιστεί με διαταραχές ωορρηξίας, ενώ, οι ουσίες αυτές, ενοχοποιούνται επίσης για δυσμενή επίδραση στη λειτουργία του ενδομητρίου. Στους ανθρώπους, η έκθεση σε TCDD αυξάνει τις πιθανότητες για υπογονιμότητα και σχετίζεται με ανωορρηξία ενώ μπορεί επίσης να επηρεάσει διαγενεακά τη γονιμότητα και τον κίνδυνο για πρόωρο τοκετό στις μεταγενέστερες μη εκτεθειμένες γενεές. Σε μελέτες σε ζώα, οι ουσίες PCBs συσχετίζονται θετικά με αυξημένο κίνδυνο για IUGR έκβαση ενώ σε μελέτες σε ανθρώπους, συσχετίζονται θετικά με την αποτυχία των μεθόδων υποβοηθούμενης αναπαραγωγής καθώς και με αποβολές, LBW και ελαττωμένες υπερηχογραφικά μετρούμενες παραμέτρους ανάπτυξης του εμβρύου.

Συνδυασμένα στοιχεία από μελέτες σε ανθρώπους και ζώα υποστηρίζουν την επιβλαβή επίδραση της έκθεσης σε DES στην εμφύτευση εμβρύων, στην ωρίμανση των ωοθυλακίων και στη συνολική γονιμότητα. Επιπλέον, η έκθεση σε DES αυξάνει τις

πιθανότητες για έκτοπη κύηση, αποβολή, ενδομήτριο θάνατο, προεκλαμψία και πρόωρο τοκετό, ενώ προκαλεί επιγενετικές μεταβολές.

Η έκθεση εγκύων γυναικών στην ουσία PFOS σχετίζεται θετικά με επίπτωση πρόωρου τοκετού.

Ανθρώπινες μελέτες σε περιπτώσεις υποβοηθούμενης αναπαραγωγής υποδεικνύουν θετική συσχέτιση της ουσίας triclosan με τον αριθμό των ανακτημένων ωαρίων και των ωοθυλακίων με άντρο, όμως, αρνητική συσχέτιση με το ποσοστό σύλληψης και εμφύτευσης. Η έκθεση σε triclosan αναφέρεται ότι αυξάνει τον κίνδυνο για εμβρυική απώλεια τόσο στα ζώα, όσο και στους ανθρώπους.

Αναντιστοιχία στα ευρήματα των ανωτέρω μελετών θα μπορούσε να αποδοθεί σε δυσαναλογία μεταξύ των χαρακτηριστικών σχεδιασμού τους, όπως του μεγέθους του δείγματος, του βαθμού ή της οδού έκθεσης και των μελετώμενων βιολογικών υλικών, σε πιθανή αθροιστική ή συγχυτική επίδραση άλλων περιβαλλοντικών παραγόντων, στη γενετική ποικιλομορφία μεταξύ των διαφορετικών πληθυσμών, στη διαφορετική επίδραση μεταξύ βραχυπρόθεσμης και μακροχρόνιας έκθεσης, στο διαφορετικό χρονικό παράθυρο έκθεσης και, ενδεχομένως, σε χρήση υπερφυσιολογικών δόσεων στις μελέτες σε ζώα, που δεν αντιστοιχούν στα επίπεδα έκθεσης στον άνθρωπο. Κατά συνέπεια, οι αναντιστοιχίες αυτές δυσχεραίνουν την εξαγωγή αξιόπιστων συμπερασμάτων. Για τον λόγο αυτόν απαιτούνται προσεκτικά σχεδιασμένες μελέτες για να διερευνηθούν τις παράλληλες και συνδυασμένες επιπτώσεις των διαφόρων περιβαλλοντικών παραγόντων, να επιβεβαιώσουν τα στοιχεία που προκύπτουν από μελέτες σε ζώα *in vitro* ή *in vivo*, να αποσαφηνίσουν τους ακριβείς μηχανισμούς δράσης των ΕΔ στα διαφορετικά συστήματα, να προσδιορίσουν τις ευάλωτες χρονικές περιόδους έκθεσης και να καταστήσουν εφικτή την επέκταση των συμπερασμάτων που προέρχονται από μελέτες με μικρά μεγέθη δειγμάτων, στο γενικό πληθυσμό. Κατ'αυτόν τον τρόπο, μπορεί να δημιουργηθούν νέες σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ της έκθεσης σε περιβαλλοντικούς παράγοντες και των αποτελεσμάτων στο ανθρώπινο αναπαραγωγικό σύστημα. Οι μελέτες αυτές είναι ανεκτίμητες για τη χάραξη εθνικών και διεθνών στρατηγικών, προκειμένου να περιοριστεί η έκθεση των ανθρώπων σε επιβλαβείς ουσίες, να αποφευχθούν επιπλοκές στις κυήσεις και να προστατευθούν οι μελλοντικές γενιές από καταστροφικά αναπαραγωγικά αποτελέσματα.

## 5. Βιβλιογραφία

1. Al-Gubory KH, Fowler PA, Garrel C. The roles of cellular reactive oxygen species, oxidative stress and antioxidants in pregnancy outcomes. *Int J Biochem Cell Biol.* 2010 Oct 1;42(10):1634–50.
2. Amati F, Hassounah S, Swaka A. The Impact of Mediterranean Dietary Patterns During Pregnancy on Maternal and Offspring Health. *Nutrients.* 2019 May 17;11(5):1098.
3. Amoako AA, Nafee TM, Ola B. Epigenetic Influences During the Periconception Period and Assisted Reproduction. In: Fazeli A, Holt WV, editors. *Periconception in Physiology and Medicine* Cham: Springer International Publishing; 2017. p. 15–39. (Advances in Experimental Medicine and Biology).
4. Aune D, Saugstad OD, Henriksen T, Tonstad S. Maternal Body Mass Index and the Risk of Fetal Death, Stillbirth, and Infant Death: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA.* 2014 Apr 16;311(15):1536–46.
5. Baer RJ, Chambers CD, Ryckman KK, Oltman SP, Rand L, Jelliffe-Pawlowski LL. Risk of preterm and early term birth by maternal drug use. *J Perinatol.* 2019 Feb;39(2):286–94.
6. Bai W, Li Y, Niu Y, Ding Y, Yu X, Zhu B, et al. Association between ambient air pollution and pregnancy complications: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Environ Res.* 2020 Jun 1;185:109471.
7. Baldacci S, Gorini F, Santoro M, Pierini A, Minichilli F, Bianchi F. Environmental and individual exposure and the risk of congenital anomalies: a review of recent epidemiological evidence. *Epidemiol Prev.* 2018 Aug;42(3-4 Suppl 1):1–34.
8. Begtrup LM, Specht IO, Hammer PEC, Flachs EM, Garde AH, Hansen J, et al. Night work and miscarriage: a Danish nationwide register-based cohort study. *Occup Environ Med.* 2019 May 1;76(5):302–8.
9. Beltran AJ, Wu J, Laurent O. Associations of Meteorology with Adverse Pregnancy Outcomes: A Systematic Review of Preeclampsia, Preterm Birth and Birth Weight. *Int J Env Res Public Health.* 2014 Jan;11(1):91–172.
10. Boland MR, Fieder M, John LH, Rijnbeek PR, Huber S. Female Reproductive Performance and Maternal Birth Month: A Comprehensive Meta-Analysis Exploring Multiple Seasonal Mechanisms. *Sci Rep.* 2020 Jan 17;10(1):1–13.

11. Brehm E, Flaws JA. Transgenerational Effects of Endocrine-Disrupting Chemicals on Male and Female Reproduction. *Endocrinology*. 2019 Jun 1;160(6):1421–35.
12. Broe A, Pottgård A, Hallas J, Ahern TP, Lamont RF, Damkier P. Phthalate exposure from drugs during pregnancy and possible risk of preterm birth and small for gestational age. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2019 Sep;240:293–9.
13. Camlin NJ, McLaughlin EA, Holt JE. Through the smoke: Use of in vivo and in vitro cigarette smoking models to elucidate its effect on female fertility. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2014 Dec 15;281(3):266–75.
14. Campbell JM, Lane M, Owens JA, Bakos HW. Paternal obesity negatively affects male fertility and assisted reproduction outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Reprod BioMed Online*. 2015 Nov 1;31(5):593–604.
15. Cantonwine David E., Ferguson Kelly K., Mukherjee Bhramar, McElrath Thomas F., Meeker John D. Urinary Bisphenol A Levels during Pregnancy and Risk of Preterm Birth. *Environ Health Perspect*. 2015 Sep 1;123(9):895–901.
16. Casas Maribel, Valvi Damaskini, Ballesteros-Gomez Ana, Gascon Mireia, Fernández Mariana F., Garcia-Esteban Raquel, et al. Exposure to Bisphenol A and Phthalates during Pregnancy and Ultrasound Measures of Fetal Growth in the INMA-Sabadell Cohort. *Environ Health Perspect*. 2016 Apr 1;124(4):521–8.
17. Caserta D, Mantovani A, Marci R, Fazi A, Ciardo F, La Rocca C, et al. Environment and women’s reproductive health. *Hum Reprod Update*. 2011 Jun;17(3):418–33.
18. Cavalcante MB, Sarno M, Peixoto AB, Júnior EA, Barini R. Obesity and recurrent miscarriage: A systematic review and meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Res*. 2019 Jan;45(1):30–8.
19. Chappell LC, Seed PT, Myers J, Taylor RS, Kenny LC, Dekker GA, et al. Exploration and confirmation of factors associated with uncomplicated pregnancy in nulliparous women: prospective cohort study. *BMJ*. 2013 Nov 21;347:f6398.
20. Chevrier J, Rauch S, Crause M, Obida M, Gaspar F, Bornman R, et al. Associations of Maternal Exposure to Dichlorodiphenyltrichloroethane and Pyrethroids With Birth Outcomes Among Participants in the Venda Health Examination of Mothers, Babies and Their Environment Residing in an Area Sprayed for Malaria Control. *Am J Epidemiol*. 2019 Jan;188(1):130–40.

21. Clayton PE, Cianfarani S, Czernichow P, Johannsson G, Rapaport R, Rogol A. Management of the Child Born Small for Gestational Age through to Adulthood: A Consensus Statement of the International Societies of Pediatric Endocrinology and the Growth Hormone Research Society. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Mar 1;92(3):804–10.
22. Conforti A, Mascia M, Cioffi G, De Angelis C, Coppola G, De Rosa P, et al. Air pollution and female fertility: a systematic review of literature. *Reprod Biol Endocrinol.* 2018 Dec 30;16(1):117.
23. Craig ZR, Ziv-Gal A. Pretty Good or Pretty Bad? The Ovary and Chemicals in Personal Care Products. *Toxicol Sci.* 2018 Apr 1;162(2):349–60.
24. Dadvand Payam, Basagaña Xavier, Sartini Claudio, Figueras Francesc, Vrijheid Martine, de Nazelle Audrey, et al. Climate Extremes and the Length of Gestation. *Environ Health Perspect.* 2011 Oct 1;119(10):1449–53.
25. Ding Z-M, Jiao X-F, Wu D, Zhang J-Y, Chen F, Wang Y-S, et al. Bisphenol AF negatively affects oocyte maturation of mouse in vitro through increasing oxidative stress and DNA damage. *Chem Biol Interact.* 2017 Dec 25;278:222–9.
26. El-Badry A, Rezk M, El-Sayed H. Mercury-induced Oxidative Stress May Adversely Affect Pregnancy Outcome among Dental Staff: A Cohort Study. *Int J Occup Environ Med (The IJOEM).* 2018 Jul 8;9(3 July):1181–113 – 9.
27. Eskenazi B, Warner M, Marks AR, Samuels S, Needham L, Brambilla P, et al. Serum Dioxin Concentrations and Time to Pregnancy. *Epidemiology.* 2010 Mar;21(2):224–31.
28. Esmailzadeh S, Delavar MA, Aleyassin A, Gholamian SA, Ahmadi A. Exposure to Electromagnetic Fields of High Voltage Overhead Power Lines and Female Infertility. *Int J Occup Environ Med.* 2019 Jan;10(1):11–16.
29. Fang J, Liu H, Zhao H, Wong M, Xu S, Cai Z. Association of prenatal exposure to organochlorine pesticides and birth size. *Sci Total Environ.* 2019 Mar 1;654:678–83.
30. Fontana R, Torre SD. The Deep Correlation between Energy Metabolism and Reproduction: A View on the Effects of Nutrition for Women Fertility. *Nutrients.* 2016 Feb;8(2):87.
31. Gaillard R, Durmuş B, Hofman A, Mackenbach JP, Steegers EAP, Jaddoe VWV. Risk factors and outcomes of maternal obesity and excessive weight gain during pregnancy. *Obesity.* 2013;21(5):1046–55.

32. Gaskins AJ, Missmer SA, Rich-Edwards JW, Williams PL, Souter I, Chavarro JE. Demographic, lifestyle, and reproductive risk factors for ectopic pregnancy. *Fertil Steril*. 2018 Dec 1;110(7):1328–37.
33. Goldstein RF, Abell SK, Ranasinha S, Misso M, Boyle JA, Black MH, et al. Association of Gestational Weight Gain With Maternal and Infant Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2017 Jun 6;317(21):2207–25.
34. Guo T, Wang Y, Zhang H, Zhang Y, Zhao J, Wang Y, et al. The association between ambient temperature and the risk of preterm birth in China. *Sci Total Environ*. 2018 Feb 1;613-614:439–46.
35. Ha Sandie, Liu Danping, Zhu Yeyi, Soo Kim Sung, Sherman Seth, Grantz Katherine L., et al. Ambient Temperature and Stillbirth: A Multi-Center Retrospective Cohort Study. *Environ Health Perspect*. 2017 Jun 22;125(6):067011.
36. Hackshaw A, Rodeck C, Boniface S. Maternal smoking in pregnancy and birth defects: a systematic review based on 173 687 malformed cases and 11.7 million controls. *Hum Reprod Update*. 2011 Sep 1;17(5):589–604.
37. Hauser Russ, Gaskins Audrey J., Souter Irene, Smith Kristen W., Dodge Laura E., Ehrlich Shelley, et al. Urinary Phthalate Metabolite Concentrations and Reproductive Outcomes among Women Undergoing in Vitro Fertilization: Results from the EARTH Study. *Environ Health Perspect*. 2016 Jun 1;124(6):831–9.
38. He Jian-Rong, Liu Yu, Xia Xiao-Yan, Ma Wen-Jun, Lin Hua-Liang, Kan Hai-Dong, et al. Ambient Temperature and the Risk of Preterm Birth in Guangzhou, China (2001–2011). *Environ Health Perspect*. 2016 Jul 1;124(7):1100–6.
39. Hoover RN, Hyer M, Pfeiffer RM, Adam E, Bond B, Cheville AL, et al. Adverse health outcomes in women exposed in utero to diethylstilbestrol. *N Engl J Med*. 2011 Oct 6;365(14):1304–14.
40. Hua R, Zhou Y, Wu B, Huang Z, Zhu Y, Song Y, et al. Urinary triclosan concentrations and early outcomes of in vitro fertilization-embryo transfer. *Reproduction*. 2017 Mar 1;153(3):319–25.
41. Iñiguez Carmen, Esplugues Ana, Sunyer Jordi, Basterrechea Mikel, Fernández-Somoano Ana, Costa Olga, et al. Prenatal Exposure to NO<sub>2</sub> and Ultrasound Measures of Fetal Growth in the Spanish INMA Cohort. *Environ Health Perspect*. 2016 Feb 1;124(2):235–

- 42.
42. Kahn LG, Trasande L. Environmental Toxicant Exposure and Hypertensive Disorders of Pregnancy: Recent Findings. *Curr Hypertens Rep.* 2018 Aug 8;20(10):87.
  43. Klonoff-Cohen H, Lam-Kruglick P, Gonzalez C. Effects of maternal and paternal alcohol consumption on the success rates of in vitro fertilization and gamete intrafallopian transfer. *Fertil Steril.* 2003 Feb 1;79(2):330–9.
  44. Kyojuka H, Fujimori K, Hosoya M, Yasumura S, Yokoyama T, Sato A, et al. The Japan Environment and Children's Study (JECS) in Fukushima Prefecture: Pregnancy Outcome after the Great East Japan Earthquake. *Tohoku J Exp Med.* 2018;246(1):27–33.
  45. Lathi RB, Liebert CA, Brookfield KF, Taylor JA, Saal FS vom, Fujimoto VY, et al. Conjugated bisphenol A in maternal serum in relation to miscarriage risk. *Fertil Steril.* 2014 Jul 1;102(1):123–8.
  46. Lee SJ, Hajat S, Steer PJ, Filippi V. A time-series analysis of any short-term effects of meteorological and air pollution factors on preterm births in London, UK. *Environ Res.* 2008 Feb 1;106(2):185–94.
  47. Li J, Zhao H, Song J-M, Zhang J, Tang Y-L, Xin C-M. A meta-analysis of risk of pregnancy loss and caffeine and coffee consumption during pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet.* 2015 Aug;130(2):116–22.
  48. Liao B-Q, Liu C-B, Xie S-J, Liu Y, Deng Y-B, He S-W, et al. Effects of fine particulate matter (PM<sub>2.5</sub>) on ovarian function and embryo quality in mice. *Environ Int.* 2020 Feb 1;135:105338.
  49. Liu C, Sun J, Liu Y, Liang H, Wang M, Wang C, et al. Different exposure levels of fine particulate matter and preterm birth: a meta-analysis based on cohort studies. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2017 Aug;24(22):17976–84.
  50. Liu B, Xu G, Sun Y, Du Y, Gao R, Snetselaar LG, et al. Association between maternal pre-pregnancy obesity and preterm birth according to maternal age and race or ethnicity: a population-based study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019 Sep 1;7(9):707–14.
  51. Lopez-Espinosa Maria-Jose, Murcia Mario, Iñiguez Carmen, Vizcaino Esther, Costa Olga, Fernández-Somoano Ana, et al. Organochlorine Compounds and Ultrasound Measurements of Fetal Growth in the INMA Cohort (Spain). *Environ Health Perspect.* 2016 Jan 1;124(1):157–63.



52. Lorch SA, Enlow E. The role of social determinants in explaining racial/ethnic disparities in perinatal outcomes. *Pediatr Res*. 2016 Jan;79(1):141–7.
53. Machtinger R, Orvieto R. Bisphenol A, oocyte maturation, implantation, and IVF outcome: review of animal and human data. *Reprod BioMed Online*. 2014 Oct 1;29(4):404–10.
54. Mínguez-Alarcón L, Messerlian C, Bellavia A, Gaskins AJ, Chiu Y-H, Ford JB, et al. Urinary concentrations of bisphenol A, parabens and phthalate metabolite mixtures in relation to reproductive success among women undergoing in vitro fertilization. *Environ Int*. 2019 May 1;126:355–62.
55. Oliveira KA de, Araújo EM de, Oliveira KA de, Casotti CA, Silva CAL da, Santos DBD. Association between race/skin color and premature birth: a systematic review with meta-analysis. *Rev Saude Publica*. 2018 Apr 9;52:26.
56. Papadopoulou E, Kogevinas M, Botsivali M, Pedersen M, Besselink H, Mendez MA, et al. Maternal diet, prenatal exposure to dioxin-like compounds and birth outcomes in a European prospective mother–child study (NewGeneris). *Sci Total Environ*. 2014 Jun 15;484:121–8.
57. Pergialiotis V, Kotrogianni P, Christopoulos-Timogiannakis E, Koutaki D, Daskalakis G, Papantoniou N. Bisphenol A and adverse pregnancy outcomes: a systematic review of the literature. *J Matern-Fetal Neonatal Med*. 2018 Dec 17;31(24):3320–7.
58. Pineles BL, Park E, Samet JM. Systematic Review and Meta-Analysis of Miscarriage and Maternal Exposure to Tobacco Smoke During Pregnancy. *Am J Epidemiol*. 2014 Apr 1;179(7):807–23.
59. Poropat AE, Laidlaw MAS, Lanphear B, Ball A, Mielke HW. Blood lead and preeclampsia: A meta-analysis and review of implications. *Environ Res*. 2018 Jan 1;160:12–9.
60. Porpora MG, Piacenti I, Scaramuzzino S, Masciullo L, Rech F, Benedetti Panici P. Environmental Contaminants Exposure and Preterm Birth: A Systematic Review. *Toxics*. 2019 Mar;7(1):11.
61. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Obesity and reproduction: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2015 Nov;104(5):1116–26.
62. Quansah R, Armah FA, Essumang DK, Luginaah I, Clarke E, Marfoh K, et al. Association of Arsenic with Adverse Pregnancy Outcomes/Infant Mortality: A Systematic Review

- and Meta-Analysis. *Environ Health Perspect.* 2015 May;123(5):412–21.
63. Rattan S, Brehm E, Gao L, Flaws JA. Di(2-Ethylhexyl) Phthalate Exposure During Prenatal Development Causes Adverse Transgenerational Effects on Female Fertility in Mice. *Toxicol Sci.* 2018 Jun;163(2):420–9.
  64. Rattan S, Zhou C, Chiang C, Mahalingam S, Brehm E, Flaws JA. Exposure to endocrine disruptors during adulthood: consequences for female fertility. *J Endocrinol.* 2017 Jun 1;233(3):R109–29.
  65. Rosen EM, Muñoz MI, McElrath T, Cantonwine DE, Ferguson KK. Environmental contaminants and preeclampsia: A systematic literature review. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev.* 2018;21(5):291–319.
  66. Rossner Pavel, Tabashidze Nana, Dostal Miroslav, Novakova Zuzana, Chvatalova Irena, Spatova Milada, et al. Genetic, Biochemical, and Environmental Factors Associated with Pregnancy Outcomes in Newborns from the Czech Republic. *Environ Health Perspect.* 2011 Feb 1;119(2):265–71.
  67. Rutkowska AZ, Diamanti-Kandarakis E. Polycystic ovary syndrome and environmental toxins. *Fertil Steril.* 2016 Sep 15;106(4):948–58.
  68. Salow AD, Pool LR, Grobman WA, Kershaw KN. Associations of neighborhood-level racial residential segregation with adverse pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol.* 2018 Mar 1;218(3):351.e1–351.e7.
  69. Srinivasjois RM, Shah S, Shah PS. Biracial couples and adverse birth outcomes: a systematic review and meta-analyses. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2012 Oct;91(10):1134–46.
  70. Stothard KJ, Tennant PWG, Bell R, Rankin J. Maternal Overweight and Obesity and the Risk of Congenital Anomalies: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA.* 2009 Feb 11;301(6):636–50.
  71. Sun S, Weinberger KR, Spangler KR, Eliot MN, Braun JM, Wellenius GA. Ambient temperature and preterm birth: A retrospective study of 32 million US singleton births. *Environ Int.* 2019 May 1;126:7–13.
  72. Valsamakis G, Kyriazi EL, Mouslech Z, Siristatidis C, Mastorakos G. Effect of maternal obesity on pregnancy outcomes and long-term metabolic consequences. *Hormones.* 2015 Jul 1;14(3):345–57.

73. Veiga-Lopez A, Kannan K, Liao C, Ye W, Domino SE, Padmanabhan V. Gender-Specific Effects on Gestational Length and Birth Weight by Early Pregnancy BPA Exposure. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015 Nov 1;100(11):E1394–403.
74. Vigeh M, Yokoyama K, Ramezanzadeh F, Dahaghin M, Sakai T, Morita Y, et al. Lead and other trace metals in preeclampsia: A case–control study in Tehran, Iran. *Environ Res.* 2006 Feb 1;100(2):268–75.
75. Wang X, Chen X, Feng X, Chang F, Chen M, Xia Y, et al. Triclosan causes spontaneous abortion accompanied by decline of estrogen sulfotransferase activity in humans and mice. *Sci Rep.* 2015 Dec 15;5(1):1–11.
76. Wang B, Liu J-J, Wang Y, Fu L, Shen R, Yu Z, et al. Maternal Fenvalerate Exposure Induces Fetal Intrauterine Growth Restriction Through Disrupting Placental Thyroid Hormone Receptor Signaling. *Toxicol Sci.* 2017 Jun 1;157(2):377–86.
77. Wautier A, Tournaire M, Devouche E, Epelboin S, Pouly J-L, Levadou A. Genital tract and reproductive characteristics in daughters of women and men prenatally exposed to diethylstilbestrol (DES). *Therapies [Internet].* 2019 Nov 1; Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0040595719301556>
78. Wesselink A, Warner M, Samuels S, Parigi A, Brambilla P, Mocarelli P, et al. Maternal dioxin exposure and pregnancy outcomes over 30 years of follow-up in Seveso. *Environ Int.* 2014 Feb 1;63:143–8.
79. World Health Organization, International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF), 2001. World Health Organization, Geneva. <https://www.who.int/classifications/icf/en/>.
80. World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (WHO-IPCS), 2002. Global Assessment of the State-of-the-Science of Endocrine Disruptors. World Health Organization, Geneva. [http://www.who.int/ipcs/publications/new\\_issues/endocrine\\_disruptors/en/](http://www.who.int/ipcs/publications/new_issues/endocrine_disruptors/en/).
81. Xue T, Zhu T, Geng G, Zhang Q. Association between pregnancy loss and ambient PM<sub>2.5</sub> using survey data in Africa: a longitudinal case-control study, 1998–2016. *Lancet Planet Health.* 2019 May 1;3(5):e219–ee225.
82. Yu Y, Yang A, Zhang J, Hu S. Maternal exposure to the mixture of organophosphorus pesticides induces reproductive dysfunction in the offspring. *Environ Toxicol.*

2013;28(9):507–15.

83. Yu C, Wei Y, Tang X, Liu B, Shen L, Long C, et al. Maternal smoking during pregnancy and risk of cryptorchidism: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Pediatr.* 2019 Mar 1;178(3):287–97.
84. Ziv-Gal A, Flaws JA. Evidence for bisphenol A-induced female infertility: a review (2007–2016). *Fertil Steril.* 2016 Sep 15;106(4):827–56.

**Πίνακας 1: Περιβαλλοντικοί παράγοντες και Ενδοκρινικοί Διαταράκτες που μελετώνται**

Περιβαλλοντικοί παράγοντες	Ενδοκρινικοί Διαταράκτες
κλίμα, θερμοκρασία, εποχικότητα	πλαστικοποιητές (BPA, φθαλικές ενώσεις)
ακτινοβολία	βαρέα μέταλλα (Pb, Cd, Hg, As)
αέριοι ρυπαντές	parabens
διατροφή και ισοζύγιο ενέργειας	φυτοφάρμακα
φυλή και κοινωνικό περιβάλλον	Βιομηχανικά χημικά και υποπροϊόντα (PCBs, διοξίνες)
εργασιακό περιβάλλον	φάρμακα (DES)
έξις (κάπνισμα, αλκοόλ, παράνομες ουσίες)	υπερφθοριωμένες αλκυλιωμένες ουσίες
	αντιβακτηριδιακοί παράγοντες (triclosan)

**Πίνακας 2: Θετικές και αρνητικές συσχετίσεις περιβαλλοντικών παραγόντων (συμπεριλαμβανομένων των ενδοκρινικών διαταρακτών, ΕΔ) με τη φυσική σύλληψη και την υποβοηθούμενη αναπαραγωγή και την ανεπίπλεκτη εγκυμοσύνη στον άνθρωπο**

Επίδραση	Φυσική σύλληψη	Υποβοηθούμενη αναπαραγωγή	Ανεπίπλεκτη Εγκυμοσύνη
<b>Αρνητική συσχέτιση</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Οικιστική εγγύτητα σε υψηλής τάσης ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία</li> <li>• Αέριοι ρυπαντές (SO<sub>2</sub>, οικιστική εγγύτητα σε μεγάλους δρόμους)</li> <li>• Αυξημένη κατανάλωση πρωτεΐνης ζωικής προέλευσης, <i>trans</i> λιπαρών οξέων και n-6 PUFAs, AGEs</li> <li>• Υπερβολική άσκηση</li> <li>• Γυναικεία παχυσαρκία</li> <li>• Έκθεση σε ΕΔ: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Βαρέα μέταλλα (Pb, Cd)</li> <li>• Parabens</li> <li>• Βιομηχανικά χημικά και υποπροϊόντα (TCDD, PCBs)</li> <li>• Ενδομήτρια έκθεση σε DES</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Αέριοι ρυπαντές (PM<sub>2,5</sub>)</li> <li>• Αυξημένος ΔΜΣ μητέρας</li> <li>• Κάπνισμα μητέρας</li> <li>• Έκθεση σε ΕΔ: <ul style="list-style-type: none"> <li>• BPA, φθαλικές ενώσεις (DEHP)</li> <li>• Βαρέα μέταλλα (Pb, Hg, Cr)</li> <li>• Φυτοφάρμακα οργανοχλωριούχα και HCB</li> <li>• Βιομηχανικά χημικά και υποπροϊόντα (PCBs, PBDE)</li> <li>• Triclosan</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ακραία υψηλή θερμοκρασία περιβάλλοντος</li> <li>• Αέριοι ρυπαντές</li> <li>• Ανεπάρκειες ιχνοστοιχείων στη μητέρα</li> <li>• Αυξημένο σωματικό βάρος στη μητέρα και παχυσαρκία στον πατέρα</li> <li>• Αυξημένη πρόσληψη βάρους κατά την κύηση</li> <li>• Μαύρη φυλή</li> <li>• Αυξημένη συχνότητα νυχτερινών βαρδιών</li> <li>• Κάπνισμα μητέρας και πατέρα</li> <li>• Αυξημένη κατανάλωση καφέ ή καφεΐνης από τη μητέρα</li> <li>• Χρήση παράνομων ουσιών από τη μητέρα</li> <li>• Αυξημένη κατανάλωση αλκοόλ από τη μητέρα ή τον πατέρα στην περί τη σύλληψη περίοδο</li> <li>• ΕΔ: <ul style="list-style-type: none"> <li>• BPA, φθαλικές ενώσεις</li> <li>• Βαρέα μέταλλα</li> <li>• Parabens</li> <li>• Φυτοφάρμακα</li> <li>• Βιομηχανικά χημικά και υποπροϊόντα (PBDE, PCB)</li> <li>• Ενδομήτρια έκθεση σε DES</li> <li>• PFOS</li> <li>• Triclosan</li> </ul> </li> </ul>
<b>Μικτή επίδραση</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Αυξημένη θερμοκρασία περιβάλλοντος κατά τη γέννηση ανάλογα με τη γεωγραφική τοποθεσία</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Έκθεση στο κρύο και πρόωρος τοκετός</li> <li>• Έκθεση σε ΕΔ: <ul style="list-style-type: none"> <li>• BPA και βάρος γέννησης σε θήλα νεογνά</li> <li>• Φθαλικές ενώσεις και πρόωρος τοκετός</li> </ul> </li> </ul>
<b>Θετική συσχέτιση</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Υγρασία σε περιοχές αυξημένου υψομέτρου κατά τη γέννηση</li> <li>• Αυξημένη πρόσληψη φυτικής προέλευσης πρωτεϊνών</li> <li>• Απώλεια βάρους και μέτρια άσκηση σε παχύσαρκες γυναίκες</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Μεσογειακή διατροφή</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Μεσογειακή διατροφή</li> <li>• Λήψη συμπληρωμάτων φυλλικού οξέος στην περί τη σύλληψη περίοδο</li> </ul>