



**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ**

**ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ**

**«ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝ ΚΑΙ ΥΓΕΙΑ. ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΙΚΩΝ ΘΕΜΑΤΩΝ**

**ΜΕ ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ»**

**MSc: “Environment and Health. Capacity Building for Decision Making”**

**Διευθυντής ΠΜΣ**

**Νικόλαος Καβαντζάς, Καθ. Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ**

**Τίτλος ΜΔΕ**

**«ΕΝΔΟΚΡΙΝΙΚΟΙ ΔΙΑΤΑΡΑΚΤΕΣ ΚΑΙ ΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ ΤΟΥ ΑΝΘΡΩΠΟΥ».**

**«Endocrine disruptors and human fertility».**

Όνοματεπώνυμο: ΓΙΑΝΝΟΠΟΥΛΟΥ ΑΡΙΑΝΝΑ ΙΩΑΝΝΑ ΚΛΕΙΩ

Αρ. μητρώου: 20170664

Επάγγελμα ή Ιδιότητα: ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΑΣ ΤΡΟΦΙΜΩΝ ΚΑΙ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

Επιβλέπων ΜΔΕ: Νικόλαος Καβαντζάς, Καθηγητής, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ

**ΑΘΗΝΑ 2022**



**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ**

**ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ**

**«ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝ ΚΑΙ ΥΓΕΙΑ. ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΙΚΩΝ ΘΕΜΑΤΩΝ**

**ΜΕ ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ»**

**MSc: “Environment and Health. Capacity Building for Decision Making”**

**Διευθυντής ΠΜΣ**

**Νικόλαος Καβαντζάς, Καθ. Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ**

**Τίτλος ΜΔΕ**

**«ΕΝΔΟΚΡΙΝΙΚΟΙ ΔΙΑΤΑΡΑΚΤΕΣ ΚΑΙ ΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ ΤΟΥ ΑΝΘΡΩΠΟΥ».**

**«Endocrine disruptors and human fertility».**

Όνοματεπώνυμο: ΓΙΑΝΝΟΠΟΥΛΟΥ ΑΡΙΑΝΝΑ ΙΩΑΝΝΑ ΚΛΕΙΩ

Αρ. μητρώου: 20170664

Επάγγελμα ή Ιδιότητα: ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΑΣ ΤΡΟΦΙΜΩΝ ΚΑΙ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

**Τριμελής επιτροπή**

Επιβλέπων: Νικόλαος Καβαντζάς, Καθηγητής, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ

Μέλος: Αναστασία Κωνσταντινίδου, Καθηγήτρια, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ

Μέλος: Ανδρέας Χ. Λάζαρης, Καθηγητής, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ

**ΑΘΗΝΑ 2022**

## ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ.....	3
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ .....	5
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ .....	5
ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	6
ABSTRACT.....	7
ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	8
Κεφάλαιο 1 <sup>ο</sup> . Οι Ενδοκρινικοί Διαταράκτες .....	9
1.1 Το ενδοκρινικό σύστημα.....	9
1.2 Ενδοκρινικοί διαταράκτες: Έννοια και ιστορική αναδρομή.....	13
1.3 Οι σημαντικότερες κατηγορίες των ενδοκρινικών διαταρακτών.....	15
1.3.1 Η δισφαινόλη (Bisphenol A - BPA).....	15
1.3.2 Οι φθαλικές ενώσεις (Pthalates – PVC).....	15
1.3.3 Οι πολυκυκλικοί αρωματικοί υδρογονάνθρακες (PAHs). ....	16
1.3.4 Ζιζανιοκτόνα (Ατραζίνη – ATR) .....	17
1.3.5 Πολυχλωριωμένα διαφαινύλια (PCBs).....	17
1.3.6 Το DDT.....	18
1.4 Οι μηχανισμοί της δράσης των ενδοκρινικών διαταρακτών .....	19
1.5 Η έκθεση στους ενδοκρινικούς διαταράκτες .....	22
1.6 Η εκτίμηση κινδύνου και οι στρατηγικές πρόληψης των ανεπιθύμητων επιδράσεων των ενδοκρινικών διαταρακτών .....	24
Κεφάλαιο 2 <sup>ο</sup> . Το γυναικείο αναπαραγωγικό σύστημα και η επίδραση των ενδοκρινικών διαταρακτών στην γονιμότητα .....	27
2.1 Το γυναικείο αναπαραγωγικό σύστημα.....	27
2.2 Η γυναικεία υπογονιμότητα .....	28
2.3 Η επίδραση των ενδοκρινικών διαταρακτών στο αναπαραγωγικό σύστημα των γυναικών. ...	29
2.3.1 Η επίδραση των ενδοκρινικών διαταρακτών στο ωοθυλάκιο .....	31
2.3.2 Η επίδραση των ενδοκρινικών διαταρακτών στην δομή και την λειτουργία της μήτρας και του κόλπου.....	32
2.3.3 Η επίδραση των ενδοκρινικών διαταρακτών στον γυναικείο κύκλο .....	34
2.4 Η επίδραση των ενδοκρινικών διαταρακτών στην γυναικεία γονιμότητα .....	35
2.4.1 Η δισφαινόλη Α.....	35
2.4.2 Τα ζιζανιοκτόνα.....	36

2.4.3 Οι περιβαλλοντικοί ρύποι.....	37
Κεφάλαιο 3 <sup>ο</sup> : Το ανδρικό αναπαραγωγικό σύστημα και η επίδραση των ενδοκρινικών διαταρακτών στην γονιμότητα .....	38
3.1 Το ανδρικό αναπαραγωγικό σύστημα.....	38
3.2 Η επίδραση των ενδοκρινικών διαταρακτών στην ποιότητα του ανδρικού σπέρματος και στην ανδρική γονιμότητα .....	40
3.3 Η επίδραση των EDCs στην ανδρική γονιμότητα – Συμπεράσματα.....	44
Κεφάλαιο 4 <sup>ο</sup> : Συζήτηση – Συμπεράσματα .....	45
4.1 Το γυναικείο αναπαραγωγικό σύστημα.....	46
4.2 Το ανδρικό αναπαραγωγικό σύστημα.....	48
4.3 Τελικό συμπέρασμα.....	49
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ.....	50

## **ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ**

Εικόνα 1: Το σύστημα των ενδοκρινών αδένων του ανθρώπινου οργανισμού .....	11
Εικόνα 2: Η επίδραση διαφόρων EDCs στην γυναικεία μήτρα και κόλπο.....	33
Εικόνα 3: Το αναπαραγωγικό σύστημα του άνδρα.....	38

## **ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ**

Πίνακας 1: Η σύγκριση της δράσης των ορμονών και των ενδοκρινικών διαταρακτών.....	21
Πίνακας 2: Συστάσεις και κατευθυντήριες οδηγίες για την ελάττωση της έκθεσης στους ενδοκρινικούς διαταράκτες. ....	26

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι χημικές ουσίες οι οποίες προκαλούν μία σειρά από ενδοκρινικές διαταραχές, ή αλλιώς «ενδοκρινικοί διαταράκτες» αποτελούν πλέον ένα ιδιαίτερα σημαντικό παγκόσμιο περιβαλλοντικό πρόβλημα, αλλά ταυτόχρονα και σημαντικό πρόβλημα για την ανθρώπινη υγεία. Οι ουσίες αυτές μπορούν να οριστούν ως «εξωγενείς χημικές ουσίες, ή μείγμα εξωγενών χημικών ουσιών, οι οποίες έχουν την ικανότητα να παρεμβαίνουν σε οποιαδήποτε πτυχή της δράσης των ορμονών του συστήματος ενδοκρινών οργάνων του ανθρώπινου οργανισμού».

Με την παρούσα διπλωματική εργασία θα πραγματοποιηθεί μία αφηγηματική ανασκόπηση της πρόσφατης βιβλιογραφίας σε σχέση με την επίδραση που προκαλούν οι ενδοκρινικοί διαταράκτες στο αναπαραγωγικό σύστημα και επομένως και στην γονιμότητα ανδρών και γυναικών.

Ανεξάρτητα από τα αντικρουόμενα, σε αρκετές των περιπτώσεων, ευρήματα των πρόσφατα δημοσιευμένων κλινικών μελετών, το γενικό συμπέρασμα το οποίο μπορεί να εξαχθεί από αυτές είναι ότι υπάρχει θετική συσχέτιση της έκθεσης στους EDCs και εμφάνισης μίας σειράς διαταραχών του ανθρώπινου αναπαραγωγικού συστήματος, στις οποίες περιλαμβάνονται η γυναικεία υπογονιμότητα, αυξημένα ποσοστά αποβολών και ενδομητρίωσης, αύξηση της εμφάνισης νεοπλασμάτων, επιδείνωση της ποιότητας του σπέρματος αλλά και δυσγενεσία των όρχεων.

Στον άνθρωπο, η δράση μιας σειράς ενδοκρινικών διαταρακτών φανερώνει ξεκάθαρα την συσχέτισή τους με διαταραχές τόσο του ανδρικού όσο και του γυναικείου αναπαραγωγικού συστήματος. Είναι σαφές ότι οι επιστημονικές μελέτες στο άμεσο μέλλον θα πρέπει να επικεντρωθούν στην θέσπιση ενός ενιαίου συστήματος εκτίμησης των επιδράσεων των συγκεκριμένων χημικών ουσιών στον ανθρώπινο πληθυσμό σε σχέση με την επίδραση που έχουν αυτοί στο αναπαραγωγικό σύστημα των αρρένων και των θήλεων.

**Λέξεις – κλειδιά:** Ενδοκρινικοί διαταράκτες, Αναπαραγωγικό σύστημα, Γονιμότητα

## **ABSTRACT**

Chemical substances which cause a range of endocrine disrupting chemicals, or "endocrine disruptors", are now a particularly important global environmental problem, but also a significant human health problem. Those substances can be defined as “exogenous chemicals, or a mixture of exogenous chemicals, which have the ability to interfere with any aspect of the action of the hormones of the endocrine system of the human body”

This thesis will provide a narrative review of the recent literature in relation to the effects of endocrine disruptors on the reproductive system and therefore on fertility in men and women.

Regardless of the conflicting findings of the recently published clinical studies, the general conclusion that can be drawn from them is that there is a positive association between exposure to endocrine disruptors and the occurrence of a number of disorders of the human reproductive system, which include female infertility, increased rates of miscarriages and endometriosis, increased incidence of neoplasms, deterioration of sperm quality and testicular dysgenesis.

In humans, the action of a number of endocrine disruptors clearly reveals their association with disorders of both the male and female reproductive systems. It is clear that scientific studies in the near future should focus on establishing a uniform system for assessing the effects of these chemicals in the human population in relation to their effect on the reproductive system of males and females.

**Key words:** Endocrine disruptors, Reproductive system, Fertility

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι χημικές ουσίες οι οποίες προκαλούν μία σειρά από ενδοκρινικές διαταραχές, ή αλλιώς «ενδοκρινικοί διαταράκτες» (endocrine disruptors – EDCs) αποτελούν πλέον ένα ιδιαίτερα σημαντικό παγκόσμιο περιβαλλοντικό πρόβλημα, αλλά ταυτόχρονα και σημαντικό πρόβλημα για την ανθρώπινη υγεία. Οι ουσίες αυτές μπορούν να οριστούν ως «εξωγενείς χημικές ουσίες, ή μείγμα εξωγενών χημικών ουσιών, οι οποίες έχουν την ικανότητα να παρεμβαίνουν σε οποιαδήποτε πτυχή της δράσης των ορμονών του συστήματος ενδοκρινών οργάνων του ανθρώπινου οργανισμού» (Yilmaz et al., 2019). Σήμερα υπολογίζεται ότι περισσότερες των 1.000 διαφορετικών χημικών ουσιών έχουν τις συγκεκριμένες ιδιότητες, ανάμεσα στις οποίες περιλαμβάνονται φυτοφάρμακα και ζιζανιοκτόνα, μυκητοκτόνα, βιοχημικές χημικές ουσίες, πλαστικοποιητές, βαρέα μέταλλα, φαρμακευτικοί παράγοντες και φυτο-οιστρογόνα. Η έκθεση του ανθρώπινου οργανισμού στους EDCs πραγματοποιείται στην μεγάλη πλειοψηφία των περιπτώσεων μέσω της κατάποσης και της γαστρεντερικής οδού, αλλά επίσης, σε μικρότερα βέβαια βαθμό, μέσω της δερματικής οδού (άμεση επαφή με το δέρμα) και της αναπνευστικής οδού (εισπνοή των συγκεκριμένων χημικών ουσιών). Επιπλέον, η έκθεση σε αυτούς μπορεί να πραγματοποιηθεί και κατά τη διάρκεια της ενδομήτριας ζωής του εμβρύου, μέσω του πλακούντα, αλλά και αμέσως μετά τον τοκετό κατά την διάρκεια της γαλουχίας (Yilmaz et al., 2019).

Οι ενδοκρινικοί διαταράκτες, σύμφωνα με τους Diamanti – Kandarakis et al., (2009), έχουν την ικανότητα να μιμούνται και στη συνέχεια να ανταγωνίζονται τις δράσεις των ενδογενών ορμονών του ανθρώπινου οργανισμού, προκαλώντας τελικά σημαντικό βαθμό διαταραχή της έκκρισης και του μεταβολισμού των. Το τελικό αποτέλεσμα λοιπόν, είναι η παρέμβαση και πρόκληση διαταραχών των ορμονών σε όλα τα στάδια της λειτουργία τους: κατά τη διάρκεια της σύνθεσης, του μεταβολισμού, της δράσης που αυτές προκαλούν στα όργανα – στόχους, και βέβαια στο τελικό στάδιο της απέκκρισης και αποβολής τους από τον ανθρώπινο οργανισμό.

Με την παρούσα διπλωματική εργασία θα πραγματοποιηθεί μία αφηγηματική ανασκόπηση της πρόσφατης βιβλιογραφίας σε σχέση με την επίδραση που προκαλούν οι ενδοκρινικοί διαταράκτες στο αναπαραγωγικό σύστημα και επομένως και στην γονιμότητα ανδρών και γυναικών.



## Κεφάλαιο 1<sup>ο</sup>. Οι Ενδοκρινικοί Διαταράκτες

### 1.1 Το ενδοκρινικό σύστημα

Το σύστημα των ενδοκρινών αδένων αποτελεί είναι ένα σύστημα των οργάνων το οποίο είναι υπεύθυνο για τον έλεγχο των ζωτικών λειτουργιών του ανθρώπινου οργανισμού, στις οποίες περιλαμβάνεται ο μεταβολισμός, η αναπαραγωγή, η σύνθεση εξωκυττάρων υγρών και η συνολική ομοιόσταση του ανθρώπινου οργανισμού. Σύμφωνα με τους Marieb and Hoehn, (2007), το σύστημα των ενδοκρινών αδένων, αποτελεί ουσιαστικά ένα βασικό σηματοδοτικό σύστημα του ανθρώπινου σώματος, το οποίο χρησιμοποιεί χημικά μηνύματα, διά μέσω των ορμονών, οι οποίες απελευθερώνονται από τα όργανα του ενδοκρινικού συστήματος στην κυκλοφορία του αίματος. Οι ορμόνες αυτές ελέγχουν μία σειρά από λειτουργίες, στις οποίες περιλαμβάνονται:

- Η αναπαραγωγή,
- Η αύξηση και ανάπτυξη του ανθρώπινου οργανισμού,
- Η κινητοποίηση των αμυντικών συστημάτων προκειμένου να αμυνθεί ενάντια σε εξωτερικούς επιβλαβείς παράγοντες,
- Η διατήρηση της ομοιόστασης και τέλος,
- Η ρύθμιση του μεταβολισμού του ανθρώπινου σώματος.

Οι πλέον σημαντικοί ενδοκρινείς αδένες είναι η υπόφυση, ο θυρεοειδής αδένας, οι παραθυρεοειδείς αδένες, το πάγκρεας, τα επινεφρίδια, οι ωοθήκες (στις γυναίκες) καθώς και οι όρχεις (στους άνδρες).. Το ενδοκρινικό σύστημα έχει την δυνατότητα να ασκήσει τις διάφορες βιολογικές του δράσεις αυτόνομα και ανεξάρτητα, από την άλλη πλευρά όμως, βρίσκεται σε ταυτόχρονα σε στενή συνεργασία με τα υπόλοιπα σημαντικά συστήματα οργάνων του ανθρώπινου σώματος, με χαρακτηριστικό παράδειγμα το νευρικό σύστημα (Manley et al., 2018). Είναι άλλωστε χαρακτηριστικό ότι τα συγκεκριμένα δύο συστήματα έχουν αρκετά κοινά συστατικά, όπως για παράδειγμα η ικανότητα των κυττάρων τους να εκκρίνουν χημικές ουσίες, αλλά επιπλέον να παράγουν ηλεκτρικά δυναμικά.

Όπως έχει ήδη αναφερθεί, οι δράσεις του συστήματος των ενδοκρινών αδένων πραγματοποιούνται μέσω των ορμονών, οι οποίες παράγονται από εξειδικευμένα κύτταρα τα οποία τις εκκρίνουν στο εξωκυττάριο υγρό. Στη συνέχεια, διά της κυκλοφορίας του αίματος οι ορμόνες μεταφέρονται στους ιστούς και κύτταρα – στόχους, προκειμένου να ασκήσουν την

δράση τους στην ρύθμιση της λειτουργίας των συγκεκριμένων ιστών και κυττάρων. Η χημική σύνθεση των ορμονών, σύμφωνα με τους Pincus et al., (2017), μπορεί να περιλαμβάνει τα παρακάτω:

- Ορμόνες των οποίων η χημική σύσταση έχει ως βάση τα αμινοξέα (πρωτεΐνες, πεπτίδια, αμίνες).
- Στεροειδείς ορμόνες, με βάση της χημικής τους σύστασης την χοληστερόλη,
- Προσταγλανδίνες, οι οποίες σχηματίζονται από λιπίδια εξαιρετικά μεγάλης δραστηριότητας.

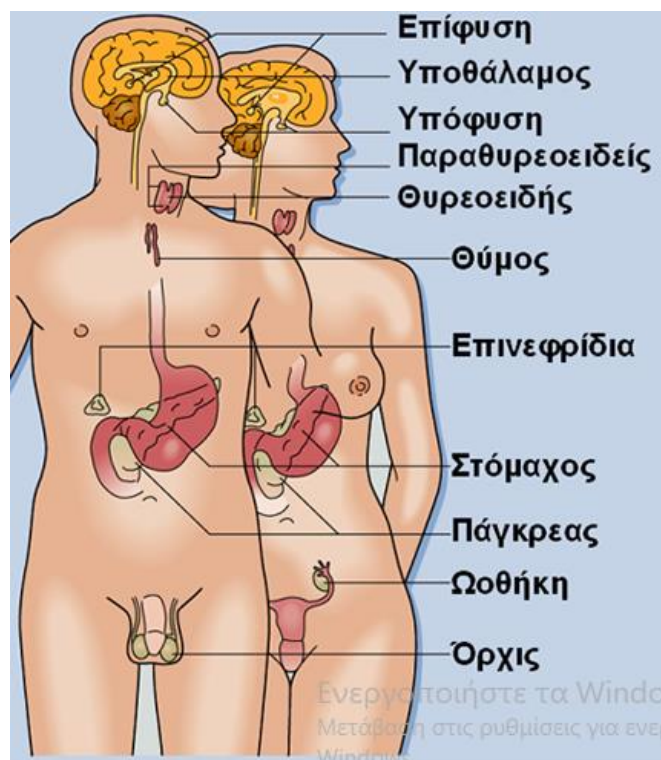
Όπως έχει ήδη αναφερθεί, η κάθε ορμόνη ασκεί την δράση της μόνο σε συγκεκριμένους ιστούς ή κύτταρα – στόχους, τα οποία θα πρέπει να έχουν στην επιφάνειά τους ειδικούς, για την συγκεκριμένη ορμόνη, υποδοχείς. Η σύνδεση της ορμόνης με τους συγκεκριμένους υποδοχείς τροποποιεί άμεσα την λειτουργία των κυττάρων, προκαλώντας σε αυτά μία σειρά από μεταβολές, ανάμεσα στις οποίες περιλαμβάνεται η μεταβολή της διαπερατότητας ή της ηλεκτρικής κατάστασης της κυτταρικής μεμβράνης, η σύνθεση συγκεκριμένων πρωτεϊνών (για παράδειγμα ένζυμα), η ενεργοποίηση ή αντίθετα η απενεργοποίηση ενζύμων των κυττάρων και τέλος, η κινητοποίηση των μηχανισμών της κυτταρικής μίτωσης (Marieb and Hoehn, 2007).

Σε όλες αυτές τις διαδικασίες, ο βασικός μηχανισμός της ρύθμισης των ορμονικών δράσεων είναι η αρνητική ανάδραση (negative feedback), με τις φυσιολογικές συνθήκες που απαιτούν τη δράση μίας ορμόνης να διεγείρουν την έκλυση της, ενώ τα τελικά προϊόντα τα οποία προκύπτουν από την προηγούμενη δράση της, να έχουν ως αποτέλεσμα την αναστολή της επιπλέον παραγωγής της. Από την άλλη πλευρά, πολύ πιο σπάνια παρατηρείται ο μηχανισμός της θετικής ανάδρασης (positive feedback), σύμφωνα με τον οποίον τα χαμηλά επίπεδα μίας βιολογικής διαδικασίας ενεργοποιούν την αυξημένη έκλυση της ορμόνης (Marieb and Hoehn, 2007).

Σύμφωνα με τους Hiller-Sturmhofel and Bartke, (1998), τρεις είναι οι κύριοι άξονες του ενδοκρινικού συστήματος του ανθρώπινου οργανισμού:

1. Ο άξονας υποθαλάμου – υπόφυσης – θυρεοειδούς αδένου,
2. Ο άξονας υποθαλάμου – υπόφυσης – επινεφριδίων και τέλος,
3. Ο άξονας υποθαλάμου – υπόφυσης – γονάδων (ωοθηκών και όρχεων).

Για κάθε έναν από τους παραπάνω τρεις βασικούς άξονες, ο υποθάλαμος παράγει τις αντίστοιχες ορμόνες (ορμόνη απελευθέρωσης της θυρεοτροπίνης – TRH, εκλυτική ορμόνη της φλοιοτρόπου ορμόνης – CRH και εκλυτική ορμόνη των γοναδοτροπίνων GnRH), που ασκούν την δράση τους στην πρόσθια μοίρα της υπόφυσης, προκειμένου αυτή με την σειρά της να παράγει την θυρεοειδοτρόπο ορμόνη (TSH), την φλοιοεπινεφριδιοτρόπο ορμόνη (ACTH) και τις γοναδοτροπίνες (ωχρινότροπος ορμόνη - LH και θυλακιοτρόπος ορμόνη – FSH). Στην Εικόνα 1 παρουσιάζεται σχηματικά το σύστημα των ενδοκρινών αδένων του ανθρώπινου οργανισμού.



**Εικόνα 1:** Το σύστημα των ενδοκρινών αδένων του ανθρώπινου οργανισμού

Πηγή: <https://www.endocrine.gr/endokrineis-adenes/>

Ο θυρεοειδής αδένος εντοπίζεται ανατομικά στην πρόσθια τραχηλική χώρα, αποτελείται από δύο λοβούς οι οποίοι ενώνονται μεταξύ τους με τον ισθμό και παράγει δύο ορμόνες: την

θυρεοειδική ορμόνη και την καλσιτονίνη. Από αυτές, η πρώτη, αποτελούμενη από δύο ορμόνες οι οποίες περιέχουν ιώδιο, την θυροξίνη (T4) και την τριϊωδοθυρονίνη (T3), αποτελεί την βασική ορμόνη ρύθμισης του μεταβολισμού του ανθρώπινου οργανισμού, ενώ η δεύτερη, η οποία παράγεται από τα κύτταρα C του αδένου, διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην ομοιόσταση του ασβεστίου.

Τα επινεφρίδια παράγουν μία σειρά ορμονών, οι οποίες ρυθμίζουν την ομοιόσταση της γλυκόζης, τον μεταβολισμό των λιπών, το ισοζύγιο του Ca, Na και K, αλλά και την αντίδραση του οργανισμού ενάντια σε καταστάσεις στρες και την απόκριση των ιστών μετά από τραυματισμούς τους. Το πάγκρεας εκκρίνει τη γλυκαγόνη και την ινσουλίνη, ορμόνες οι οποίες είναι υπεύθυνες για τον μεταβολισμό των υδατανθράκων.

Οι γονάδες (όρχεις και ωοθήκες) είναι οι γεννητικοί αδένες των ανδρών και των γυναικών αντίστοιχα, που όπως έχει ήδη αναφερθεί η λειτουργία τους ελέγχεται από τις ορμόνες FSH και της LH, οι οποίες παράγονται στην υπόφυση. Η ανθρώπινη αναπαραγωγή αποτελεί ένα ιδιαίτερα πολύπλοκο σύστημα διεργασιών, κατά τις οποίες απαιτείται η συνεχής ακριβής και στενή συνεργασία ανάμεσα στην υπόφυση, τον υποθαλάμο, καθώς και τις ωοθήκες (για τις γυναίκες) και τους όρχεις (για τους άνδρες). Μέσω της συγκεκριμένης ακριβούς διαδικασίας είναι δυνατόν να εξασφαλιστεί η φυσιολογική λειτουργία των γαμετών (σπερματοζωαρίων και ωαρίων), αλλά και η επιτυχημένη συνένωσή τους προκειμένου να επιτευχθεί τελικά η ανάπτυξη του εμβρύου εντός της μήτρας του θήλεος ατόμου (Pincus et al., 2017). Δυστυχώς, όπως θα περιγραφεί αναλυτικά στη συνέχεια της παρούσας διπλωματικής εργασίας, αυτήν ακριβώς η διαδικασία της αναπαραγωγής διαταράσσεται και παραβλάπτεται σε πολλές των περιπτώσεων από έναν μεγάλο αριθμό ενδοκρινικών διαταραχών.

## 1.2 Ενδοκρινικοί διαταράκτες: Έννοια και ιστορική αναδρομή

Η πιο σημαντική – κομβική χρονιά σε σχέση με την γέννηση της έννοιας των ενδοκρινικών διαταρακτών αποτέλεσε το 1991, οπότε στην πολιτεία Wisconsin των Η.Π.Α. και πιο συγκεκριμένα στο συνεδριακό κέντρο Wingspread Conference Center πραγματοποιήθηκε, υπό την διοργάνωση της καθηγήτριας φαρμακολογίας Theodora Colborn (1927 – 2014) μία συνάντηση εξειδικευμένων σε διάφορες ειδικότητες επιστημόνων, προκειμένου να μελετήσουν και να συζητήσουν το πρόβλημα των συγκεκριμένων χημικών ουσιών, για τις οποίες είχε ήδη γίνει αντιληπτό ότι είχαν την δυνατότητα να παρεμβαίνουν στην λειτουργία, διαταράσσοντας σε άλλοτε άλλο βαθμό, τις λειτουργίες του συστήματος ενδοκρινών οργάνων του ανθρώπινου οργανισμού (Colborn and Clement, 1992).

Το τελικό συμπέρασμα της συγκεκριμένη συνάντησης, είναι πλέον γνωστό ως “Wingspread Report” – η «Διακήρυξη του Wingspread», η οποία, ανάμεσα στα άλλα αναγνώρισε ότι: Πολλές χημικές ενώσεις οι οποίες εισάγονται στο περιβάλλον εξαιτίας της ανθρώπινης δραστηριότητας έχουν την δυνατότητα να διαταράξουν σε μεγάλο βαθμό την δραστηριότητα του συστήματος των ενδοκρινών αδένων των ζώων, συμπεριλαμβανομένων και των ψαριών, να επηρεάσουν δυσμενώς την άγρια πανίδα και τελικά και τον ανθρώπινο οργανισμό. Η συγκεκριμένη προκαλούμενη ενδοκρινική διαταραχή μπορεί σε πολλές των περιπτώσεων να είναι ιδιαίτερα σοβαρή εξαιτίας του πολύ σημαντικού ρόλου που διαδραματίζουν οι ορμόνες στον έλεγχο της ανάπτυξης του οργανισμού των ζώων αλλά και των ανθρώπων. Επιπλέον, η συγκεκριμένη επιστημονική ομάδα, «εκτίμησε με μεγάλο επίπεδο βεβαιότητας», ότι μία σειρά αναπτυξιακών διαταραχών οι οποίες έχουν παρατηρηθεί σε ανθρώπους, οφείλονται σε αυτήν ακριβώς της έκθεσή τους στους EDCs οι οποίοι υπάρχουν στο περιβάλλον ως αποτέλεσμα της ανθρώπινης δραστηριότητας (Hotchkiss et al., 2008).

Αμέσως μετά την διακήρυξη του Wingspread, και μέσα σε χρονικό διάστημα μόλις πέντε ετών, μία σειρά από διεθνείς οργανισμούς οργάνωσαν και πραγματοποίησαν συναντήσεις προκειμένου να συζητήσουν το πρόβλημα των ενδοκρινικών διαταρακτών, καθορίζοντας ταυτόχρονα και τους σχετικούς ερευνητικούς στόχους. Για παράδειγμα, ξεκινώντας ήδη από το 1996, η Υπηρεσία Προστασία του Περιβάλλοντος των Η.Π.Α. (U.S. Environmental Protection Agency - USEPA), διοργάνωσε σε συνεργασία με την WWF (World Wildlife Federation) και την Ένωση Κατασκευαστών Χημικών Προϊόντων (Chemical Manufacturers Association) μία σειρά από επιστημονικές ημερίδες οι οποίες ανέδειξαν το συγκεκριμένο

πρόβλημα των ενδοκρινικών διαταρακτών και τις αντίστοιχες ερευνητικές ανάγκες οι οποίες είχαν πλέον προκύψει από αυτό. Στο ίδιο χρονικό διάστημα, η Ευρωπαϊκή Ένωση (European Commission, Weybridge Report, 1996) η Αυστραλία και πολλές ασιατικές χώρες, συμπεριλαμβανομένης της Ιαπωνίας και της Νότιας Κορέας διοργάνωσαν ημερίδες και επιστημονικές εκδηλώσεις προκειμένου να μελετήσουν το συγκεκριμένο πρόβλημα.

Μετά από αρκετές μελέτες που είχαν ως ερευνητικό επίκεντρο τους Ενδοκρινικούς Διαταράκτες το 1997 το Ευρωπαϊκό Κοινοβούλιο ανακοινώνει τα εξής : «Η ενδοκρινική διαταραχή καθαυτή δεν αποτελεί ανεπιθύμητη δράση, αλλά είναι ένας μηχανισμός που ενδέχεται να έχει καρκινογόνες επενέργειες και επιδράσεις στην αναπαραγωγή, την ανάπτυξη ή τη συμπεριφορά. Ορισμένες από αυτές τις επιδράσεις μπορούν ήδη να ανιχνευτούν μέσω καθιερωμένων διαδικασιών δοκιμής, παρόλο που μπορεί να μην είναι σαφές αν η ανωμαλία προκλήθηκε από ενδοκρινική διαταραχή» (Έκθεση EP SACO 100 EN, 1997). Στην ίδια έκθεση αναφέρεται ότι ήδη από την δεκαετία του 1930 είχε διαπιστωθεί ότι μία σειρά από κυκλοφορούντες ευρέως στο περιβάλλον χημικές ουσίες είχαν την ικανότητα να μιμηθούν την δράση των φυσιολογικών οιστρογόνων του ανθρώπινου οργανισμού (Hotchkiss et al., 2008).

Πλέον, ένας μεγάλος αριθμός μεταγενέστερων επιστημονικών μελετών έχει ενισχύσει την τεκμηρίωση της επίδραση που έχουν οι διάφοροι EDCs στον οργανισμό των ζώων. Όσον αφορά τον ανθρώπινο οργανισμό, παρά το γεγονός ότι οι περισσότερες από τις προκαλούμενες σε αυτόν επιπτώσεις φαίνεται ότι προκαλούνται από στην επαγγελματική έκθεση σε αυτούς ή από την φαρμακευτική τους χρήση, υπάρχουν πλέον εκατοντάδες δημοσιευμένες μελέτες οι οποίες δείχνουν την συσχέτιση ανάμεσα στην χρόνια έκθεση στους EDCs και στην εμφάνιση μιας σειράς ανεπιθύμητων ενεργειών στον ανθρώπινο οργανισμό. Πολλές βέβαια από τις συγκεκριμένες συσχετίσεις δεν έχουν αποδειχθεί ακόμα πλήρως, άλλες όμως, όπως για παράδειγμα είναι η επίδραση των πολυχλωριωμένων διαφαινυλίων (polychlorinated biphenyls – PCBs), στην λειτουργία του ανθρώπινου νευρικού και ανοσοποιητικού συστήματος είναι πλέον ευρέως αποδεκτές (Bell, 2014). Επιπλέον, οι εργαστηριακές μελέτες σε ζώα επιβεβαιώνουν σε μεγάλο βαθμό πολλές από τις δυσμενείς επιδράσεις που προκαλούν οι EDCs στο αντίστοιχο πεδίο και στον άνθρωπο, παρέχοντας σε πολλές των περιπτώσεων τον μηχανισμό για την ερμηνεία των επιδράσεων αυτών.

### **1.3 Οι σημαντικότερες κατηγορίες των ενδοκρινικών διαταρακτών**

#### **1.3.1 Η δισφαινόλη (Bisphenol A - BPA)**

Είναι μία οργανική χημική ένωση με οιστρογόνο κυρίως δράση, λιπόφιλη με αποτέλεσμα να βιοσυσσωρεύεται και αποβάλλεται με τα ούρα. Παρασκευάστηκε ήδη το 1891, ενώ τη οιστρογονική της δράση ανακαλύφθηκε επίσης νωρίς, το 1936 (Dodds and Lawson, 1936). Χρησιμοποιείται κυρίως στην βιομηχανία για την κατασκευή πλαστικών, ειδικά των πολυκαρβονικών, από τα οποία αποσπάται σε συνθήκες υψηλών θερμοκρασιών. Η ουσία αυτή κάνει τα πλαστικά άκαμπτα, διάφανα και ελαφριά. Χρησιμοποιείται ως ρητίνη επικάλυψης σε κονσέρβες και στα εποξειδικά βερνίκια και γενικά ως πλαστικοποιητής. Μπορεί να βρεθεί σε προϊόντα με καθημερινή χρήση όπως πλαστικοί περιέκτες στέρεων και υγρών (μπιμπερό, κούπες, μπουκάλια, πιάτα) πλαστικά κουτάλια, CDs, DVDs, σε αθλητικό εξοπλισμό (ακόντια), εξοπλισμό αυτοκινήτων, σε θερμικό χαρτί εκτύπωσης. Εξαιτίας ακριβώς της τόσο μεγάλης παρουσίας της στην καθημερινή ζωή και της συνεχούς έκθεσης του ανθρώπινου οργανισμού σε αυτή, έχει διαπιστωθεί ότι έως το 93% των Αμερικανών έχουν ανιχνεύσιμες τιμές BPA στα ούρα τους (Calafat et al., 2008).

Η BPA μεταβολίζεται πολύ γρήγορα σε μη-βιοδραστικές μορφές, και έχει βραχύ χρόνο ημίσειας ζωής στον ανθρώπινο οργανισμό (4 -5 ώρες στον ενήλικα), αλλά στα έμβρυα και στα βρέφη έχει βραδύτερο ρυθμό μεταβολισμού. Είναι υπεύθυνη για μία σειρά από διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος, όπως η μειωμένη ποσότητα σπέρματος, η υπογονιμότητα, οι επαναλαμβανόμενες αποβολές, ο καρκίνος του μαστού, των όρχεων και του προστάτη. Οι επιδράσεις της στην εγκυμοσύνη μπορεί να προκαλέσουν μη αναστρέψιμες βλάβες. Η Ευρωπαϊκή Ένωση έχει απαγορεύσει τη χρήση της Δισφαινόλης Α στην παραγωγή βρεφικών προϊόντων και το μέτρο αυτό έχει εφαρμοστεί από τις περισσότερες χώρες (Lang et al., 2018).

#### **1.3.2 Οι φθαλικές ενώσεις (Pthalates – PVC)**

Οι φθαλικοί εστέρες χρησιμοποιούνται ως ουσίες που δίνουν ελαστικότητα και ευκαμψία σε άλλα άκαμπτα πολυμερή. Παράγονται σε μεγάλες ποσότητες και τους συναντάμε σε βιομηχανικά χρώματα, σε παιχνίδια σε καλλυντικά και σε ιατρικά εργαλεία. Μεταβολίζονται στον ανθρώπινο οργανισμό όπου μετατρέπονται πρώτα σε φθαλικούς διεστέρες και με υδρόλυση σε φθαλικούς μονοεστέρες. Οι συγκεκριμένες χημικές ουσίες χρησιμοποιήθηκαν για πρώτη φορά, ως πρόσθετα στην παραγωγή πλαστικών, κατά τη διάρκεια της δεκαετίας του 1920, και εξαπλώθηκαν ταχύτατα στην αμέσως επόμενη δεκαετία εξαιτίας της ευρύτατης

χρήσης των πολυβινυλιωμένων χλωριούχων πλαστικών. Καθώς οι PVCs δεν συνδέονται χημικά με το πλαστικό, με μεγάλη ευκολία διαρρέουν στο περιβάλλον. Επιπλέον, είναι χαρακτηριστικό ότι για ένα χρονικό διάστημα εταιρείες τροφίμων στην Ταϊβάν χρησιμοποιούσαν εκούσια μία μεγάλη ποικιλία φθαλικών ενώσεων ως γαλακτωματοποιητές και μάλιστα σε ιδιαίτερα υψηλές συγκεντρώσεις (Wu et al., 2012).

Πλέον, οι φθαλικές ενώσεις ανιχνεύονται σε ευρεία κλίμακα στα ούρα και τον ορό του ανθρώπου, καθώς και στο μητρικό γάλα, ενώ η εκτιμώμενη ημερήσια έκθεση σε έναν από τους πιο συνηθισμένους φθαλικούς εστέρες, τον φαινολικό διαιθυλεστέρα (DEHP) υπολογίζεται στο εύρος 3 – 30 g/kg/d. Σε σχέση με τον DEHP έχει αποδειχθεί ότι σε χαμηλές δόσεις προκαλεί αναπαραγωγικά προβλήματα όπως διαταραχές των όρχεων τους άνδρες, άσθμα, μεταβολικές διαταραχές όπως μείωση των επιπέδων ινσουλίνης και γλυκόζης στον ορό του αίματος, του γλυκογόνου στο ήπαρ, της TSH και της κορτιζόλης. (Casals-Casas and Desvergne, 2011).

### **1.3.3 Οι πολυκυκλικοί αρωματικοί υδρογονάνθρακες (PAHs).**

Είναι μια κατηγορία οργανικών ενώσεων που προέρχονται από τα προϊόντα ατελούς καύσης των οργανικών υλών όπως άνθρακα, πετρελαίου και από βιομηχανίες παραγωγής αλουμινίου. Επιπλέον, τόσο οι PAHs όσο και οι αλκυλιωμένες μορφές τους, έχει αποδειχθεί ότι αποτελούν μείζονες τοξικούς ρυπαντές μετά από συμβάντα διαρροής πετρελαϊκών υδρογονανθράκων (πετρέλαιο). Με την πάροδο του χρόνου το πετρέλαιο το οποίο έχει διαρρέψει αποσυντίθεται, με αποτέλεσμα οι PAHs να υποστούν και αυτοί μία σειρά χημικών μετατροπών. Οι ουσίες αυτές έχουν την δυνατότητα να επηρεάσουν μία σειρά από λειτουργίες του ανθρώπινου συστήματος των ενδοκρινών αδένων με το είδος της προκαλούμενης διαταραχής αλλά και τον βαθμό της τοξικότητάς τους να εξαρτάται ανάλογα με τον τύπο αλλά και την κατάσταση της αλκυλίωσης του PHA. Οι Lee et al., (2017), μελετώντας την δράση που είχαν πέντε σημαντικοί PHAs - συστατικά του αργού πετρελαίου (naphthalene, fluorene, dibenzothiophene, phenanthrene και chrysene) κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η διαταραχή των ενδοκρινικών λειτουργιών η οποία προκαλείται από τα συστατικά των πετρελαιοκηλίδων σε πολλές των περιπτώσεων υποεκτιμάται εάν στις εκτιμήσεις του σχετικού κινδύνου λαμβάνονται υπ' όψιν μόνο οι μητρικές ενώσεις των συστατικών αυτών.



### **1.3.4 Ζιζανιοκτόνα (Ατραζίνη – ATR)**

Η ατραζίνη (ATR) αποτελεί ένα ευρέως χρησιμοποιούμενο ζιζανιοκτόνο της οικογένειας των χλωροτριαζινών που χρησιμοποιείται για την καταπολέμηση των ζιζανίων σε καλλιέργειες καλαμποκιού και σακχαροκάλαμου. Επιπλέον, φάρμες χριστουγεννιάτικων δένδρων, πάρκα αλλά και γήπεδα γκολφ αποτελούν περιοχές στις οποίες η ATR χρησιμοποιείται ευρύτατα, από την ανακάλυψή της το 1959, λόγω της ικανότητάς της να παραμένει ενεργή για μεγάλο χρονικό διάστημα, να είναι ιδιαίτερα αποτελεσματικό ενάντια σε μεγάλο αριθμό μικροοργανισμών και φυσιικά, να έχει ιδιαίτερα χαμηλή τιμή. Τα τελευταία χρόνια, τόσο η ATR όσο και οι μεταβολίτες της έχουν ανευρεθεί σε υδροφόρους ορίζοντες, αλλά και σε επιφανειακά ύδατα, συμπεριλαμβανομένου και του πόσιμου ύδατος. Πλέον, η επιστημονική κοινότητα είναι ιδιαίτερα προβληματισμένη σε σχέση με τις επιβλαβείς δράσεις του συγκεκριμένου ζιζανιοκτόνου, ειδικά σε σχέση με την επίδραση που έχει σε υδρόβιους οργανισμούς αλλά και τον κίνδυνο πρόκλησης νεοπλασματικών νόσων στον ίδιο τον άνθρωπο (Solomon et al., 2013).

### **1.3.5 Πολυχλωριωμένα διαφαινύλια (PCBs)**

Πρόκειται για μία μεγάλη κατηγορία χρησιμοποιούμενων στην βιομηχανία χημικών ουσιών, τα οποία παρήχθησαν μαζικά σε παγκόσμιο επίπεδο από την ανακάλυψή τους, την δεκαετία του 1920, έως και το 1979, οπότε και απαγορεύθηκε η χρήση τους. Χρησιμοποιούνταν σε έναν μεγάλο αριθμό εφαρμογών, όπως για παράδειγμα ως πλαστικοποιητές σε καουτσούκ και ρητίνες, σε αυτογραφικό χαρτί, σε συγκολλητικές ουσίες, σε χρώματα και σε μελάνια. Η εκτεταμένη λοιπόν χρήση τους είχε ως αποτέλεσμα την ευρείας έκτασης μόλυνση του περιβάλλοντος συμπεριλαμβανομένων κτηρίων αλλά και σχολείων. Πρόκειται ουσιαστικά για επίμονους οργανικούς ρύπους (persistent organic pollutants – POPs), οι οποίοι βιοσυσσωρεύονται στο περιβάλλον, αποθηκεύονται στο σωματικό λίπος, με αποτέλεσμα να έχουν δυνητικά επιβλαβείς για την ανθρώπινη υγεία. Πλέον, ορισμένα από τα PCBs χαρακτηρίζονται ως ενδοκρινικοί διαταράκτες, καθώς έχει πλέον διαπιστωθεί η θυρεοειδογόνος, οιστρογονική και αντιανδρογονική τους δράση (Portigal et al., 2002).

### 1.3.6 Το DDT

Ένας από τους ενδοκρινικούς διαταράκτες με χαρακτηριστική δράση στο ανθρώπινο αναπαραγωγικό σύστημα, αλλά και ξεχωριστή ιστορική σημασία αποτελεί το διχλωροδιφαινυλο-τριχλωροαιθάνιο, το γνωστό DDT, το οποίο, ενώ παρασκευάστηκε για πρώτη φορά από τον Αυστριακό χημικό Othmar Zeidler το 1874, η εντομοκτόνος δράση του αποκαλύφθηκε από τον Ελβετό χημικό Paul Hermann Muller το 1939. Λίγα χρόνια αργότερα (μέσα στον δεύτερο Παγκόσμιο Πόλεμο) άρχισε η ευρεία χρήση της συγκεκριμένης χημικής ουσίας προκειμένου να περιοριστεί μία σειρά μολυσματικών ασθενειών (ειδικά η ελονοσία και ο τυφοειδής πυρετός), που μεταδιδόταν στους ανθρώπους από διάφορα έντομα. Η αποτελεσματικότητα του DDT στον συγκεκριμένο τομέα ήταν τόσο εντυπωσιακή, ώστε λίγα χρόνια αργότερα ο Muller βραβεύθηκε με το βραβείο Νόμπελ (Φυσιολογίας ή Ιατρικής) (Beard et al., 2006).

Δυστυχώς, παρά την μεγάλη αποτελεσματικότητά του στην αντιμετώπιση των εντόμων, κατά την διάρκεια των επομένων ετών διαπιστώθηκε ότι το DDT προκάλεσε ιδιαίτερα σημαντικές περιβαλλοντικές συνέπειες, και συνδέθηκε άμεσα με την δραματική ελάττωση σε μία σειρά από πληθυσμούς διαφορετικών ζώων στις περιοχές στις οποίες χρησιμοποιήθηκε σε ευρεία κλίμακα. Το αποτέλεσμα ήταν, στις αρχές της δεκαετίας του 1970 να απαγορευθεί η χρήση του στις Η.Π.Α. Σήμερα, η χρήση του είναι ιδιαίτερα περιορισμένη για τον έλεγχο των εντόμων – φορέων ασθενειών (ειδικά των κουνουπιών τα οποία μεταδίδουν την ελονοσία) κατά κύριο λόγο σε χώρες της Αφρικανικής ηπείρου (Sadasivaiah et al., 2007).

Όσον αφορά την επίδρασή του στον ανθρώπινο οργανισμό, παρά το γεγονός ότι οι αρχικοί φόβοι της συσχέτισής του με τον καρκίνο του μαστού δεν έχουν επιβεβαιωθεί, εντούτοις υπάρχουν σαφείς ενδείξεις της αιτιολογικής συσχέτισής του με μία σειρά άλλων παθήσεων, όπως για παράδειγμα είναι ο καρκίνος του παγκρέατος, διαταραχές της νευρο-φυσιολογικής σφαίρας αλλά και διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος (Beard et al., 2006).

## 1.4 Οι μηχανισμοί της δράσης των ενδοκρινικών διαταρακτών

Κατά την διάρκεια των τελευταίων 30 ετών, η επιστημονική έρευνα σε σχέση με την συμπεριφορά και τους μηχανισμούς δράσης των διαφόρων EDCs έφερε στο φως μία σειρά από σημαντικά στοιχεία. Καθώς οι διάφορες χημικές ουσίες οι οποίες χαρακτηρίζονται ως EDCs είναι διαφορετικές μεταξύ τους ως προς την δομή και την χημική τους σύνθεση, είναι, στις περισσότερες των περιπτώσεων, ιδιαίτερα δύσκολο να καθορισθεί με ακρίβεια και να προβλεφθεί ο ακριβής μηχανισμός της δράσης τους. Σαν μία γενική θεώρηση, σύμφωνα με τους Diamanti-Kandarakis et al., (2009), ορισμένοι από τους EDCs, όπως είναι για παράδειγμα οι διοξίνες, τα PCBs, PBBs και τα φυτοφάρμακα περιέχουν υποκαταστάτες αλογόνων με χλώριο και βρώμιο, ενώ άλλοι EDCs είναι βαρέα μέταλλα τα οποία έχουν οιστρογονικές ή αντιανδρογονικές ιδιότητες, ή ακόμα μπορεί να δρουν ως αγωνιστές ή ανταγωνιστές των υποδοχέων των θυρεοειδικών ορμονών. Πρόκειται λοιπόν για χημικές ουσίες οι οποίες μπορεί να χαρακτηριστούν τόσο ως ενδοκρινικοί διαταράκτες, όσο και ως τοξικές χημικές ουσίες με την ευρύτερη έννοια.

Οι EDCs εμφανίζουν χαρακτηριστικά παρόμοια με αυτά των ορμονών. Παρεμβαίνουν με διάφορους τρόπους στην λειτουργία των ορμονών αυτών, τροποποιώντας την λειτουργία του συστήματος ενδοκρινών αδένων με τέτοιο τρόπο ώστε να προκληθούν σημαντικές παρενέργειες στην υγεία τόσο των ανθρώπων, όσο και των άγριων ζώων. Οι μηχανισμοί μέσω των οποίων οι διάφοροι EDCs παρεμβαίνουν στην λειτουργία του συστήματος ενδοκρινών αδένων έχουν μελετηθεί κατά κύριο λόγο στα ζώα, και περιλαμβάνουν τους παρακάτω (Kabir et al., 2015):

- Μιμούνται πλήρως ή μερικώς την δράση των φυσιολογικών ορμονών του ανθρώπινου σώματος (για παράδειγμα τα ανδρογόνα, τα οιστρογόνα ή τις ορμόνες του θυρεοειδούς αδένου), προκαλώντας υπερ-λειτουργία τους σε πολλές των περιπτώσεων,
- Δρουν ως ανταγωνιστές των συγκεκριμένων ορμονών, συνδεδεμένοι με τους υποδοχείς τους εντός του κυττάρου· το τελικό αποτέλεσμα είναι η φυσιολογική – ενδογενής ορμόνη να μην μπορεί να συνδεθεί με τον υποδοχέα της και άρα να μεταδώσει το κατάλληλο σήμα. Χαρακτηριστικά παραδείγματα του συγκεκριμένου μηχανισμού δράσης είναι τα αντι-ανδρογόνα και τα αντι-οιστρογόνα.

- Παρεμβαίνουν ή αναστέλλουν την λειτουργία των φυσικών ορμονών ή και των υποδοχέων τους με διάφορους μηχανισμούς, όπως για παράδειγμα είναι η μεταβολή του τρόπου με τον οποίο αυτές μεταβολίζονται στο ήπαρ.

Σύμφωνα με τα παραπάνω , κυρίως η συστηματική έκθεση στους ενδοκρινικούς διαταράκτες, – σε καθημερινή βάση μπορεί να έχει αρνητικές επιπτώσεις για την υγεία του ανθρώπινου οργανισμού. Η έκθεση αυτή, πραγματοποιείται μέσω του νερού της τροφής, του αέρα και του εδάφους, ενώ κρίσιμης σημασίας είναι η έκθεση των νεογνών και των εμβρύων η οποία γίνεται μέσω του πλακούντα, στην περίπτωση των εμβρύων και μέσω του θηλασμού, στην περίπτωση των νεογνών (Diamanti – Kandarakis E., et al., 2009). Σημαντικό ρόλο ως προς τις επιπτώσεις της έκθεσης παίζει η ηλικία του εκτιθέμενου, η χρονική διάρκεια της έκθεσης και η αθροιστική έκθεση σε έναν ή περισσότερους ενδοκρινικούς διαταράκτες (Caserta, D., et al., 2008). ακόμα και η έκθεση σε μικρή ποσότητα, μπορεί να προκαλέσει ενδοκρινικές διαταραχές, ειδικά μάλιστα εφόσον η έκθεση αυτή πραγματοποιηθεί σε συγκεκριμένα χρονικά διαστήματα κατά τα οποία ο οργανισμός του ατόμου που εκτίθεται σε αυτές τις επιδράσεις βρίσκεται σε πιο ευάλωτη και ευαίσθητη κατάσταση.

Σύμφωνα με τους Nilsson et al., (2012) τρία από τα πλέον σημαντικά χαρακτηριστικά των EDCs είναι τα εξής: 1) Οι συγκεκριμένες χημικές ουσίες έχουν μεγάλο χρόνο ημίσειας ζωής, 2) Στις περισσότερες των περιπτώσεων μεταβολίζονται με δυσκολία από τον ανθρώπινο οργανισμό, ενώ τέλος, 3) Η έκθεση έχει την δυνατότητα να επηρεάσει, όχι μόνο τον συγκεκριμένο οργανισμό ο οποίος ήρθε σε επαφή με αυτούς για κάποιο χρονικό διάστημα, αλλά ακόμα και τις επόμενες από αυτών γενιές.

Συμπερασματικά, τα περισσότερα από τα πρόσφατα ευρήματα της επιστημονικής μελέτης σε σχέση με τους μηχανισμούς δράσης των EDCs αλλά και την σύγκριση της δράσης τους με την αντίστοιχη των ορμονών, παρουσιάζονται στον Πίνακα 1 (Bergmann et al., 2013).

**Πίνακας 1:** Η σύγκριση της δράσης των ορμονών και των ενδοκρινικών διαταρακτών

<b>Ορμόνες</b>	<b>Ενδοκρινικοί Διαταράκτες</b>
Ασκούν την δράση τους μέσω των ορμονικών υποδοχέων	Ασκούν την δράση τους μέσω των ορμονικών υποδοχέων αλλά και άλλων κατηφοριών υποδοχέων
Ορισμένες ορμόνες έχουν πολλαπλούς υποδοχείς Συνήθως συνδέονται με παρόμοιο τρόπο με όλους τους υπότυπους των υποδοχέων	Προκαλούν ανώμαλη λειτουργία των υποδοχέων
Ασκούν την δράση τους σε χαμηλές δόσεις	Ασκούν στην δράση τους σε ποικίλες δόσεις
Τα επίπεδά τους στο αίμα δεν αντικατοπτρίζουν πάντοτε την δράση τους Μπορεί να συνδέονται με πρωτεΐνες του αίματος και μικρή ποσότητά τους να είναι ελεύθερη Δεν βιοσυσσωρεύονται	Τα επίπεδά τους στο αίμα δεν αντικατοπτρίζουν πάντοτε την δράση τους. Μπορεί να συνδέονται με πρωτεΐνες του αίματος Τα επίπεδά τους στο αίμα μπορεί να μην αντικατοπτρίζουν την ορμονική τους δράση Μπορεί να βιοσυσσωρεύονται
Δεν υπάρχει γραμμική σχέση δόσης – απόδοσης	Δεν υπάρχει γραμμική σχέση δόσης – απόδοσης
Μπορεί να εμφανίζουν μη – μονοτονική σχέση δόσης – απόκρισης. Οι επιδράσεις των υψηλών δόσεων δεν είναι αντίστοιχες με αυτές των χαμηλών δόσεων.	Μπορεί να εμφανίζουν μη – μονοτονική σχέση δόσης – απόκρισης. Οι επιδράσεις των υψηλών δόσεων δεν είναι αντίστοιχες με αυτές των χαμηλών δόσεων.
Η δράση τους είναι ειδική για τον ιστό – στόχο αλλά και για το στάδιο της ανάπτυξης του οργανισμού	Η δράση τους είναι ειδική για τον ιστό – στόχο αλλά και για το στάδιο της ανάπτυξης του οργανισμού
Μόνιμες οι επιδράσεις που έχουν στην ανάπτυξη Προγραμματίζουν τον εγκέφαλο και το ενδοκρινικό σύστημα για την λειτουργία στην ενήλικη ζωή	Μόνιμες οι επιδράσεις που έχουν στην ανάπτυξη Παρεμβαίνουν στις διαδικασίες του προγραμματισμού
Τα διαφορετικά τελικά – σημεία δράσης τους διαφέρουν ως προς την ευαισθησία τους.	Τα διαφορετικά τελικά – σημεία δράσης τους διαφέρουν ως προς την ευαισθησία τους.

## 1.5 Η έκθεση στους ενδοκρινικούς διαταράκτες

Λόγω του μεγάλου αριθμού των συνθετικά παραγόμενων χημικών ενώσεων που παρουσιάζουν δράση ενδοκρινικού διαταράκτη οι πηγές έκθεσης είναι πολυάριθμες. Ωστόσο υπάρχουν και πηγές έκθεσης σε φυσικά προϊόντα. Η έκθεση μπορεί να γίνει μέσω πολλών οδών, μερικοί από τις οποίες είναι οι παρακάτω (Fernandez et al., 2007). :

- Αέρας
- Καταναλωτικά προϊόντα
- Έδαφος
- Σκόνη
- Νερό
- Ιζήματα
- Τροφή

Η έκθεση, λοιπόν, του ανθρώπινου οργανισμού στους EDCs, πραγματοποιείται κατά κύριο λόγο διαμέσου 1) του δέρματος, 2) των βλεννογόνων και 3) του πλακούντα, με τελικό, βέβαια αποδέκτη όλων των συγκεκριμένων χημικών ουσιών το αίμα. Ιδιαίτερα σημαντική, σε πολλές των περιπτώσεων, είναι η έκθεση στους EDCs του εμβρύου καθώς και του βρέφους διαμέσου του πλακούντα αλλά και του θηλασμού.

Οι πλέον σημαντικές πηγές έκθεσης του ανθρώπου στις διάφορες χημικές ουσίες οι οποίες έχουν δράση EDC, είναι είτε μέσω της επαγγελματικής τους δραστηριότητας, είτε μέσω του περιβάλλοντος. Η έκθεση στους EDCs λόγω της επαγγελματικής δραστηριότητας εξαρτάται από μία σειρά από παράγοντες, όπως είναι για παράδειγμα η πιστή τήρηση από τους εργαζόμενους των κανόνων ασφάλειας και η χρήση προστατευτικών εξαρτημάτων (όπως είναι για παράδειγμα τα γάντια, γυαλιά, ειδικά κατασκευασμένα υποδήματα – μπότες), η τακτική πλύση των χεριών, η κατάλληλη εκπαίδευση ώστε να μπορούν να χειρίζονται με την μέγιστη δυνατή ασφάλεια τις επικίνδυνες χημικές ουσίες, αλλά και ο περιοδικός και τακτικός έλεγχος μέσω εργαστηριακών εξετάσεων των επιπέδων των χημικών ουσιών στις οποίες αυτοί μπορεί να έχουν εκτεθεί κατά τη διάρκεια της εργασίας τους (Mehrpour et al., 2014). Κατά την επαγγελματική έκθεση στους EDCs η δερματική οδός είναι η πλέον συνηθισμένη, με τα επίπεδα της έκθεσης στις διάφορες χημικές ουσίες να είναι ιδιαίτερα δύσκολα να καθορισθεί επακριβώς, εξαιτίας ενός μεγάλου αριθμού εμπλεκόμενων στην συγκεκριμένη έκθεση παραγόντων, στους οποίους συμπεριλαμβάνονται η έκταση της περιοχής που έχει εκτεθεί, η

συχνότητα της έκθεσης καθώς και η χρήση των προστατευτικών μέσων για τα οποία έχει ήδη γίνει αναφορά. Σύμφωνα με τους De Silva et al., (2006), ένας ιδιαίτερα χρήσιμος (και ταυτόχρονα εύκολα ανιχνεύσιμος) μοριακός βιοδείκτης ένδειξης της χρόνιας έκθεσης του ανθρώπινου οργανισμού σε EDCs και ειδικά σε οργανοφωσφορικές ενώσεις και ζιζανιοκτόνα, είναι η συστηματική καταγραφή της δραστηριότητας της χολινεστεράσης του πλάσματος.

Το περιβάλλον, αποτελεί άλλη μία πολύ σημαντική πηγή έκθεσης του ανθρώπου στους EDCs, με τους κυριότερους παράγοντες οι οποίοι θα καθορίσουν τελικά το μέγεθος και την έκταση στην έκθεση αυτή να είναι οι (Mehrpour et al., 2014):

- Το είδος και η χημική σύσταση του ενδοκρινικού διαταράκτη,
- Η συνολική χρονική διάρκεια της έκθεσης σε αυτόν,
- Η συγκεκριμένη οδός της έκθεσης και τέλος,
- Η ηλικία, το φύλο αλλά και η γενετική προδιάθεση του ατόμου το οποίο έχει εκτεθεί.

Ένα πολύ πρόσφατα δημοσιευθέν εύρημα της Αμερικανικής Εταιρείας Τροφίμων και Φαρμάκων (US Food and Drug Administration, 2022) είναι το ότι ιδιαίτερα υψηλά ποσοστά τροφίμων, τα οποία αγγίζουν και το 40% ανευρίσκονται σε συστηματική βάση να περιέχουν υπολείμματα φυτοφαρμάκων, με τα λαχανικά και τα φρούτα να είναι ιδιαίτερα επιρρεπή σε μόλυνση από τα φυτοφάρμακα. Μάλιστα, από τα τρόφιμα στα οποία ανιχνεύονται οργανοφωσφορικά φυτοφάρμακα, ένα ποσοστό 1% - 3% έχουν επίπεδα σημαντικά μεγαλύτερα από τα ανώτερα επιτρεπτά.

Η επιστημονική έρευνα για την βελτίωση της ανίχνευσης της παρουσίας των EDCs στον ανθρώπινο οργανισμό είναι συνεχής και εξελισσόμενη κατά τη διάρκεια των τελευταίων δεκαετιών. Πλέον, μία σειρά από διαλυτο-φωσφορικά εντομοκτόνα με τους μεταβολίτες τους, καθώς και πυρεθροειδή εντομοκτόνα είναι δυνατόν να ανιχνευθούν στο αμνιακό υγρό, σε δείγματα αναπαραγωγικών ιστών εγκύων γυναικών αλλά και υγιών εθελοντών, σε τρίχες προερχόμενες από την μητέρα αλλά και από το βρέφος, αλλά και στο μηκόνιο, με την χρήση των πλέον σύγχρονων διαγνωστικών τεχνικών της φασματομετρίας μάζας – υγρής χρωματογραφίας υψηλής απόδοσης (High performance liquid chromatography mass spectrometry – HPLC-MS, Tzatzarakis et al., 2015).

## 1.6 Η εκτίμηση κινδύνου και οι στρατηγικές πρόληψης των ανεπιθύμητων επιδράσεων των ενδοκρινικών διαταρακτών

Όπως έχει γίνει εμφανές από όλα τα παραπάνω, οι EDCs αποτελούν ένα παγκόσμιο πρόβλημα που επηρεάζει όλα τα μήκη και πλάτη του πλανήτη μας. Ακόμα και σήμερα, παρά την πολύ μεγάλη έρευνα που έχει πραγματοποιηθεί στο συγκεκριμένο πεδίο κατά τη διάρκεια των τελευταίων ετών, είναι ιδιαίτερα δύσκολο να εκτιμηθεί πλήρως ο αντίκτυπος που έχει η έκθεση του ανθρώπινου οργανισμού σε αυτούς, καθώς οι ανεπιθύμητες επιδράσεις που αυτοί προκαλούν εμφανίζονται με σημαντική χρονική καθυστέρηση, σε μεταγενέστερη ηλικία, ενώ βέβαια σε εμφανίζονται με τον ίδιο τρόπο σε όλους τους ανθρώπους που έχουν εκτεθεί σε αυτούς (Gore et al., 2015). Καθώς οι περισσότεροι από αυτούς είναι λιπόφιλοι και συσσωρεύονται στον λιπώδη ιστό, έχουν μεγάλο χρόνο ημίσειας ζωής εντός του ανθρώπινου σώματος, με αποτέλεσμα ο λανθάνων χρόνος ανάμεσα στην πρώιμη έκθεση σε αυτούς και στην εμφάνιση δυσλειτουργιών του οργανισμού και / ή ασθενειών μπορεί να φθάσει έως και τα πενήντα έτη (Gore et al., 2015).

Ο ακριβής προσδιορισμός του κινδύνου που προέρχεται από την έκθεση σε μία συγκεκριμένη χημική ουσία η οποία έχει ιδιότητες ενδοκρινικού διαταράκτη είναι ιδιαίτερα πολύπλοκος, καθώς ο κάθε άνθρωπος εκτίθεται καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής του, ξεκινώντας ήδη από την εμβρυϊκή περίοδο, σε χαμηλές δόσεις εκατοντάδων διαφορετικών χημικών ουσιών. Είναι φανερό ότι οι συγκεκριμένες χρόνιες – διά βίου εκθέσεις σε χημικές ουσίες του περιβάλλοντος θα πρέπει να λαμβάνονται υπ' όψιν προκειμένου να εκπονηθούν ολοκληρωμένες μελέτες εκτίμησης του κινδύνου από συγκεκριμένους EDCs.

Ο ανθρώπινος οργανισμός, λοιπόν, εκτίθεται στις περισσότερες των περιπτώσεων σε ένα μείγμα χημικών ουσιών και όχι σε έναν μόνο μολυσματικό παράγοντα. Όλα αυτά τα χαρακτηριστικά της έκθεσης έχουν την δυνατότητα να προκαλέσουν ένα «κοκτέιλ» ενδοκρινικών διαταραχών με άγνωστες τις τελικές τους συνέπειες. Χαρακτηριστικά στο συγκεκριμένο πεδίο είναι τα ευρήματα των Bunay et al., (2018), οι οποίοι έδειξαν ότι οι επιδράσεις της χρόνιας έκθεσης σε ένα μίγμα EDCs όσον αφορά την έκθεση των γονιδίων και των πρωτεϊνών της στεροειδογενετικής οδού και της ορμονικής λειτουργίας σε πειραματικά μοντέλα ποντικών, ήταν διαφορετικές από αυτές της έκθεσης σε κάθε έναν από τους συγκεκριμένους EDCs ξεχωριστά. Γίνεται λοιπόν φανερό ότι είναι ιδιαίτερα δύσκολο να αξιολογηθούν οι ενδοκρινικές διαταραχές που προκαλούνται από ένα ευρύ φάσμα χημικών ουσιών οι οποίες ενεργούν στον ανθρώπινο οργανισμό ως μείγμα. Επιπλέον, ορισμένοι από



τους EDCs έχουν ποικίλες και αντικρουόμενες μεταξύ τους δράσεις: για παράδειγμα, το ζιζανιοκτόνο DDT είναι αγωνιστής των υποδοχέων των οιστρογόνων, ενώ ταυτόχρονα ένας από τους μεταβολίτες του, ο p,p' DDE ασκεί έντονη αντι-ανδρογονική δράση (Kelce et al., 1995). Με ανάλογο τρόπο, η δισφαινόλη Α (BPA) είναι αγωνιστής των οιστρογόνων, ενώ ταυτόχρονα ανταγωνίζεται την δράση των υποδοχέων των θυρεοειδικών ορμονών (Moriyama et al., 2002).

Ήδη, εδώ και αρκετά χρόνια έχει γίνει αντιληπτό ότι απαιτείται επείγοντως η εφαρμογή μίας ολοκληρωμένης στρατηγικής για την πρόληψη της έκθεσης του ανθρώπινου οργανισμού αλλά και του ζωικού πληθυσμού στους EDCs. Για να επιτευχθεί το συγκριμένο βέβαιο, απαιτείται η ισχυρή πολιτική βούληση για τον περιορισμό της χρήσης των συγκεκριμένων επιβλαβών χημικών ουσιών, και η ταυτόχρονη ανάπτυξη και εφαρμογή μεθόδων αποκατάστασης και ανάταξης των βλαβών οι οποίες έχουν ήδη προκληθεί. Τα εκπαιδευτικά προγράμματα σε σχολεία αλλά και σε νοσοκομεία (ειδικά σε ενδοκρινολογικές, παιδιατρικές και μαιευτικές κλινικές) είναι ιδιαίτερα χρήσιμα για την ευρύτερη κατανόηση της επίδρασης των EDCs και των συνεπειών που αυτοί προκαλούν ειδικά κατά τα πρώτα έτη της ζωής του ατόμου. Η έκθεση στους EDCs είναι σε γενικές γραμμές πιο έντονη ανάμεσα σε άτομα χαμηλότερου εισοδήματος (Yilmaz et al., 2020). Οι εργαζόμενοι οι οποίοι απασχολούνται συστηματικά σε εργασίες στις οποίες χρησιμοποιούνται φυτοφάρμακα, μυκητοκτόνα, βαφές και διάφορες άλλες χημικές ουσίες διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο έκθεσης σε EDCs. Όλες αυτές οι κατηγορίες των εργαζομένων που ανήκουν σε ομάδες υψηλού κινδύνου για έκθεση θα πρέπει να λαμβάνουν συνεχή ενημέρωση αλλά και μέτρα πρόληψης της έκθεσής τους σε αυτούς. Επιπλέον, τα ενημερωμένα άτομα θα έχουν την δυνατότητα να ενεργούν προληπτικά ούτως ώστε να ελαττωθεί η έκθεση των ιδίων αλλά και των παιδιών τους ακόμα και πριν από την εφαρμογή των οποιονδήποτε ρυθμιστικών και περιοριστικών μέτρων και δράσεων. Βέβαιο, σε κάθε περίπτωση υπάρχουν πολλά μέτρα πρόληψης τα οποία υπερβαίνουν τις ατομικές δυνατότητες και θα πρέπει να σχεδιαστούν και να εφαρμοστούν από τους φορείς χάραξης πολιτικής και τους τοπικούς αξιωματούχους. Στον Πίνακα 2 παρουσιάζονται περιληπτικά μία σειρά από συστάσεις και κατευθυντήριες οδηγίες για την προστασία από την έκθεση στους EDCs, οι οποίες θα πρέπει να σχεδιαστούν και εφαρμοστούν σε κεντρικό επίπεδο αλλά και ατομικά (Yilmaz et al., 2020).

**Πίνακας 2:** Συστάσεις και κατευθυντήριες οδηγίες για την ελάττωση της έκθεσης στους ενδοκρινικούς διαταράκτες.

Πηγή: Yilmaz et al., (2020)

#### **Συστάσεις για ατομική δράση προκειμένου να ελαττωθεί η έκθεση στους EDCs**

- Οι έγκυες γυναίκες θα πρέπει να αποφεύγουν την επαφή και εισπνοή χημικών ουσιών
- Τα παιδιά θα πρέπει να προστατεύονται από κάθε έκθεσή τους σε χημικές ουσίες
- Θα πρέπει με κάθε τρόπο να αποφεύγεται η κατανάλωση τροφής και ύδατος μολυσμένων με χημικές ουσίες
- Τα παράγωγα του πετρελαίου, των φαινολών και τα βιομηχανικά υγρά δεν πρέπει να καίγονται
- Πρέπει να αποφεύγεται η κατανάλωση ζεστών ροφημάτων (τσάι, καφές) σε πλαστικά ποτήρια, καθώς οι πλαστικοποιητές ενσωματώνονται εντός των υγρών όταν θερμαίνονται
- Το ζεστό γάλα δεν πρέπει να δίδεται στα παιδιά σε πλαστικά μπουκάλια
- Συνιστάται η χρήση γυάλινων σκευών για την κατανάλωση ζεστών τροφών και ποτών.
- Θα πρέπει να αποφεύγεται η δερματική επαφή με χημικές ουσίες – EDCs
- Δεν θα πρέπει να επιτρέπεται η κολύμβηση σε μολυσμένα ύδατα

#### **Συστάσεις για δράση των αρχών / φορέων χάραξης πολιτικών προκειμένου να ελαττωθεί η έκθεση στους EDCs**

- Με κάθε τρόπο θα πρέπει να αποτραπεί η μόλυνση των ποταμών, των λιμνών και των θαλασσών με χημικές ουσίες
- Το πόσιμο νερό θα πρέπει να ελέγχεται συνεχώς για την ύπαρξη οργανο-χλωριωμένων χημικών ενώσεων
- Θα πρέπει να αναπτυχθούν καλύτερες τεχνολογίες επεξεργασία του πόσιμου ύδατος για την ανίχνευση και την απομάκρυνση των EDCs
- Οι απαγορευμένες χημικές ουσίες θα πρέπει να συλλέγονται από εκπαιδευμένο προσωπικό και στην συνέχεια να αποθηκεύονται με την μεγαλύτερη δυνατή ασφάλεια
- Η καύση βιομηχανικών διαλυτών, πλαστικών και χημικών ουσιών θα πρέπει να απαγορευθεί
- Θα πρέπει να λαμβάνονται αυστηρά μέτρα για την πρόληψη πυρκαγιών σε εγκαταστάσεις παραγωγής πλαστικών, χρωμάτων και υφασμάτων
- Η υπερπαραγωγή και υπερβολική χρήση πλαστικών ουσιών θα πρέπει να περιοριστεί με την αυστηρή εφαρμογή ανάλογων κανονισμών
- Οι πισίνες καθώς και οι δεξαμενές πόσιμου νερού θα πρέπει να υποβάλλονται σε υπερβολική χλωρίωση
- Ψάρια, κρέας, πουλερικά και γαλακτοκομικά προϊόντα δεν θα πρέπει να εισάγονται από χώρες ή γεωγραφικές περιοχές με γνωστά μεγάλα επίπεδα μόλυνσης
- Θα πρέπει να προαχθεί η εφαρμογή της χημικά καθαρής (βιολογικής) γεωργίας
- Θα πρέπει με κάθε τρόπο να αποτραπεί η περιβαλλοντική μόλυνση από κάθε είδους EDCs
- Θα πρέπει να αναπτυχθούν τεχνολογίες αποκατάστασης των περιβαλλοντικών βλαβών που έχουν προέλθει από την δράση των EDCs.

## **Κεφάλαιο 2°. Το γυναικείο αναπαραγωγικό σύστημα και η επίδραση των ενδοκρινικών διαταρακτών στην γονιμότητα**

### **2.1 Το γυναικείο αναπαραγωγικό σύστημα**

Το θηλυκό αναπαραγωγικό σύστημα των θηλαστικών αποτελείται από τις ωοθήκες, τον ωαγωγό, τη μήτρα, τον κόλπο, και τα εξωτερικά γεννητικά όργανα. Οι ωοθήκες αποτελούν ένα από τα βασικότερα όργανα του συστήματος αυτού, δεδομένου ότι είναι υπεύθυνες για τη δημιουργία των γαμετών, τη σύνθεση και έκκριση στεροειδών ορμονών και κατ' επέκταση, τη ρύθμιση της ανάπτυξης των γεννητικών οργάνων και των δευτερογενών χαρακτηριστικών του φύλου, κατά τη διάρκεια της ζωής του ατόμου.

Κατά τη διάρκεια της εφηβείας, το αναπαραγωγικό σύστημα του θήλεος υφίσταται περιοδικές αλλαγές που οδηγούν στην ωορρηξία, με στόχο μια πιθανή εγκυμοσύνη. Στον ανθρώπινο οργανισμό ο κύκλος των αλλαγών λέγεται εμμηνορυσιακός κύκλος και έχει διάρκεια περίπου 28 ημερών. Ο ωοθητικός κύκλος ελέγχεται από τον υποθάλαμο που επάγει την έκκριση των γοναδοτροπινών της υπόφυσης (FSH, LH), οι οποίες προκαλούν τις κυκλικές μεταβολές στις ωοθήκες και τελικά στο υπόλοιπο αναπαραγωγικό σύστημα (Pineda, 2003).

Οι ωοθήκες είναι δύο στον αριθμό, ανατομικοί σχηματισμοί σχήματος αμυγδάλου, που εντοπίζονται εντός της γυναικείας πυέλου, με την μεγαλύτερη διάμετρό τους να φθάνει έως και τα 2.5 εκατοστά. Η κάθε μία σταθεροποιείται στην ανατομική της θέση από μία σειρά συνδέσμων - τον κρεμαστήρα σύνδεσμο ο οποίος συνδέει την ωοθήκη με το πυελικό τοίχωμα, τον μητρο-ωοθητικό ο οποίος την συνδέει με την μήτρα καθώς και τον μεσο-ωοθητικό ο οποίος συνδέει την ωοθήκη με την οπίσθια επιφάνεια του πλατεός συνδέσμου της μήτρας. Κατά την έναρξη της εφηβείας, οι ωοθήκες αρχίζουν να παράγουν αυξημένες ποσότητες ορμονών (οιστρογόνα, ανδρογόνα, προγεστερόνη και ινχιμπίνη ή ανασταλτίνη), οι οποίες στο σύνολό τους διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο (Kannan, 1986):

- Στον εμφάνιση και τελική διαμόρφωση των δευτερευόντων χαρακτηριστικών του φύλου,
- Στην γυναικεία γονιμότητα και τέλος,
- Στην επίτευξη και ομαλή εξέλιξη της κύησης.

Κάθε ωοθήκη περιέχει διαφορετικού εξελικτικού σταδίου ωοθυλάκια, τα οποία διακρίνονται σε πέντε βασικές κατηγορίες (Gougeon, 2010) :

1. Το αρχέγονο ωοθυλάκιο αποτελεί τη δεξαμενή του παραγωγικού υλικού της ωοθήκης, το οποίο βρίσκεται σε φάση ηρεμίας, μη ενεργό στο έξω μέρος της φλοιώδους μοίρας της.
2. Το πρωτογενές ωοθυλάκιο, δημιουργείται μετά την ενεργοποίηση του αρχέγονου ωοθυλακίου.
3. Το εξελισσόμενο δευτερογενές ωοθυλάκιο, χωρίς να υφίσταται ανάπτυξη του άντρου.
4. Το αρχικό με άντρο ωοθυλάκιο, που προέρχεται από εξέλιξη του προηγούμενου και
5. Το ώριμο, με άντρο ωοθυλάκιο, που προκύπτει υπό συνθήκες πολλαπλασιασμού και διαφοροποίησης και εξελίσσεται σε μορφές ώριμες με μεγάλο άντρο. Είναι το στάδιο το οποίο βρίσκεται υπό την επίδραση των στεροειδών και των ορμονών γοναδοτροφίνων, κατά τη διάρκεια του οποίου δημιουργούνται τα ώριμα ωοθυλάκια από τη δεξαμενή των οποίων θα γίνει η επιλογή τελικά του κυρίαρχου ωοθυλακίου που θα καταλήξει σε ωορρηξία.

## 2.2 Η γυναικεία υπογονιμότητα

Ως φυσιολογική γονιμότητα ορίζεται η επίτευξη εγκυμοσύνης μέσα σε χρονικό διάστημα δύο ετών κατά το οποίο το ζευγάρι πραγματοποιεί τακτικές σεξουαλικές επαφές χωρίς την λήψη της οποιασδήποτε προφύλαξης – ωστόσο άλλοι συγγραφείς κατεβάζουν το συγκεκριμένο χρονικό όριο στο ένα έτος. Η γυναικεία υπογονιμότητα χαρακτηρίζεται ως πρωτογενής, εάν η γυναίκα δεν έχει συλλάβει ποτέ, και δευτερογενής εάν έχει συλλάβει στο παρελθόν (Crosignani et al., 1996).

Παρά το γεγονός ότι δεν υπάρχουν αξιόπιστα στοιχεία τα οποία να αποδεικνύουν την αύξηση της συχνότητας εμφάνισης της γυναικείας υπογονιμότητας, εντούτοις είναι γεγονός ότι ολοένα και περισσότερα ζευγάρια αναζητούν βοήθεια σε σύγκριση με το παρελθόν, σε ποσοστά που φθάνει ακόμα και το 17% ειδικά στις ανεπτυγμένες – βιομηχανοποιημένες χώρες του πλανήτη. Τα ποσοστά πρωτογενούς υπογονιμότητας ποικίλουν, ανάλογα με την χώρα μελέτης, με ποσοστά, για παράδειγμα < 6% στην Κίνα, το Μαλάουι, την Τανζανία και την Ζάμπια, 9% στις Φιλιππίνες, > 10% στην Σουηδία, Φινλανδία και Καναδά αλλά και 18% στην Ελβετία

(Bhattacharya et al., 2010). Από την άλλη πλευρά, τα αντίστοιχα ποσοστά τα οποία αφορούν την δευτερογενή υπογονιμότητα δεν θεωρούνται ακόμα αξιόπιστα.

Όσον αφορά τα αίτια της γυναικείας υπογονιμότητας, σύμφωνα με τους Isaksson & Titinen, (2004), στην Μ. Βρετανία στο 10% - 20% των περιπτώσεων δεν ανευρίσκεται κάποια συγκεκριμένη αιτία. Οι υπόλοιπες περιπτώσεις αποδίδονται σε:

- Αποτυχία της ωορρηξίας (27%),
- Παθολογικές καταστάσεις οι οποίες επηρεάζουν τους ωαγωγούς (σάλπιγγες) (14%),
- Ενδομητρίωση (5%),
- Πτωχή ποιότητα του ανδρικού σπέρματος (19%) και τέλος,
- Διάφορα άλλα αίτια (5%).

Τα ερευνητικά στοιχεία, τέλος, σχετικά με την πρόγνωση της συγκεκριμένης κατάστασης, δείχνουν ότι στις ανεπτυγμένες χώρες το 80% - 90% των ζευγαριών τα οποία προσπαθούν να συλλάβουν το επιτυγχάνουν μέσα στο πρώτο έτος, και το 95% μετά από προσπάθειες δύο ετών. Βέβαια, οι πιθανότητες τελικά οι γυναίκες να επιτύχουν εγκυμοσύνη εξαρτάται από την αιτία της υπογονιμότητας, την ηλικία τους, το ιστορικό προηγούμενων κύσεων καθώς και την διαθεσιμότητα προς αυτές των διαφόρων θεραπευτικών επιλογών. Είναι χαρακτηριστικό ότι ακόμα και στις περιπτώσεις υπογονιμότητας χωρίς σαφές αίτιο, η σωρευτική επιτυχία κύησης κατά τη διάρκεια των πρώτων 2 – 3 ετών βρίσκεται σε αρκετά υψηλά επίπεδα (27% - 46%), ελαττώνεται όμως σταδιακά με την αύξηση της ηλικίας της γυναίκας καθώς και με την διάρκεια της υπογονιμότητας (Brosens et al., 2004).

### **2.3 Η επίδραση των ενδοκρινικών διαταρακτών στο αναπαραγωγικό σύστημα των γυναικών.**

Η μελέτη των επιδράσεων που έχουν οι διάφορες χημικές ουσίες οι οποίες έχουν δράση ενδοκρινικού διαταράκτη στον ανθρώπινο οργανισμό και ειδικά στο αναπαραγωγικό σύστημα, δεν είναι εύκολο να πραγματοποιηθεί, καθώς 1) Δεν είναι δεοντολογικά ηθική (unethical) η πραγματοποίηση τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών με ομάδα ελέγχου προκειμένου να διαπιστωθούν με ακρίβεια οι συγκεκριμένες βλαβερές επιδράσεις οι οποίες προκαλούνται από την έκθεση σε συγκεκριμένους EDCs, ενώ 2) Η χρήση δεδομένων από πειραματόζωα ή από επιδημιολογικές μελέτες σε πολλές των περιπτώσεων είναι δύσκολο να αναχθούν στον γενικό ανθρώπινο πληθυσμό (Woodruff et al., 2011).

Παρόλα τα παραπάνω ερευνητικά προβλήματα και περιορισμούς, η επιστημονική έρευνα των τελευταίων ετών, ειδικά για την δράση των διαφόρων EDCs στο αναπαραγωγικό σύστημα της γυναίκας έχει δείξει μία σειρά ποικίλων και σημαντικών επιβλαβών δράσεων. Η Zlatnik (2016), σε μία αφηγηματική ανασκόπηση της πρόσφατης βιβλιογραφίας σε σχέση με το συγκεκριμένο θέμα κατέληξε στα παρακάτω βασικά συμπεράσματα:

- 1) Σήμερα, σε κάθε εγκυμονούσα γυναίκα, ανευρίσκονται κατά μέσο όρο 43 διαφορετικές κυκλοφορούντες στο περιβάλλον χημικές ουσίες.
- 2) Ιδιαίτερα συχνά χρησιμοποιούμενες χημικές ουσίες, όπως είναι για παράδειγμα η BPA, οι φθαλικές ενώσεις, τα επιβραδυντικά φλόγας καθώς και οι υπερφθοριωμένες ενώσεις έχουν σαφή δράση ενδοκρινικών διαταρακτών.
- 3) Μία σειρά από ανησυχητικά ευρήματα στον τομέα της αναπαραγωγικής υγείας των γυναικών, όπως είναι για παράδειγμα η αύξηση της συχνότητας εμφάνισης νευροαναπτυξιακών διαταραχών των βρεφών αλλά και αυξημένη γυναικείας υπογονιμότητας μπορεί να σχετίζονται (χωρίς όμως να είναι πλήρως αποδεδειγμένο) με την δράση των EDCs – τα συγκεκριμένα δεδομένα όμως οπωσδήποτε δικαιολογούν την εφαρμογή πολιτικών προφύλαξης.
- 4) Σε όλες τις περιπτώσεις οι κλινικοί ιατροί θα πρέπει να καθοδηγούν τις γυναίκες να λαμβάνουν συγκεκριμένα μέτρα προστασίας έναντι των διαφόρων περιβαλλοντικών χημικών ουσιών.

Συνοπτικά, λοιπόν, μία σειρά από επιστημονικές μελέτες έχουν δείξει ότι οι ανεπιθύμητες επιδράσεις των EDCs μπορεί να σχετίζονται με (Yilmaz et al., 2020):

- Ενδομητρίωση,
- Διαταραχή της δράσης των ορμονών του φύλου,
- Σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών,
- Δυσμενείς επιπτώσεις της κύησης,
- Διαταραχή του γυναικείου κύκλου,
- Ελαττωμένη γονιμότητα / υπογονιμότητα,
- Εμφάνιση ορμονοαίευσθητων νεοπλασμάτων,
- Πρώιμη, ή αντίθετα καθυστερημένη έναρξη της ήβης και τέλος,

Οι EDCs ασκούν την τοξική τους δράση επεμβαίνοντας στην ομαλή λειτουργία των ορμονών οι οποίες ευνοούν την ανάπτυξη και τη αύξηση των ιστών του αναπαραγωγικού συστήματος

του οργανισμού. Οι EDCs συνδέονται στους ορμονικούς υποδοχείς ανταγωνιστικά παρεμβαίνοντας στην διαδικασία πρόσδεσης (υποδοχείς οιστρογόνων ή υποδοχείς ανδρογόνων) (Sifakis et al., 2017).

Εκτός όμως από την παρέμβαση που ασκούν οι EDCs στους υποδοχείς των ορμονών, υπάρχουν ενδείξεις ότι επιπλέον επεμβαίνουν και στην δράση ενζύμων τα οποία εμπλέκονται στους μηχανισμούς της στεροειδογένεσης και του μεταβολισμού των ορμονών. Για παράδειγμα, οι φθαλικές ενώσεις ασκούν αντιανδρογόνα δράση αναστέλλοντας την σύνθεση της τεστοστερόνης στα κύτταρα του Leydig, ενώ επιπλέον άλλοι EDCs αναστέλλουν την δράση της 5-α ρεδουκτάσης, ενός ενζύμου το οποίο μετατρέπει την προγεστερόνη στο ιδιαίτερα ισχυρό ανδρογόνο διυδροτεστοστερόνη (Foster, 2005).

Ένας τρίτος, τέλος, μηχανισμός δράσης των EDCs, αφορά στην έκφραση των υποδοχέων των ορμονών – για παράδειγμα, σύμφωνα με τους Skinner et al., (2011), οι BPAs έχουν την δυνατότητα να τροποποιήσουν το επιγονιδίωμα, προκαλώντας με τον τρόπο αυτόν δυσλειτουργία των υποδοχέων των στεροειδών ορμονών. Στα επόμενα κεφάλαια θα παρουσιαστούν αναλυτικά οι δράσεις διαφόρων EDCs στο γυναικείο αναπαραγωγικό σύστημα.

### **2.3.1 Η επίδραση των ενδοκρινικών διαταρακτών στο ωοθυλάκιο**

Η λειτουργία του ωοθυλακίου μπορεί να επηρεαστεί από μία σειρά από χημικές ουσίες οι οποίες έχουν την δυνατότητα να λειτουργήσουν ως οιστρογόνα. Ένα παράδειγμα είναι η δισφαινόλη A (BPA), η οποία έχει οιστρογονική δράση κατά κύριο λόγο και έχει καταδειχτεί ότι συνδέεται με τους οιστρογονικούς υποδοχείς  $\alpha$  και  $\beta$  (έχοντας μάλιστα μεγαλύτερη συγγένεια με τον υποδοχέα  $\beta$ ). Η BPA έχει βρεθεί στο ωοθυλακικό υγρό, ενώ διαπερνά τον πλακούντα και ανιχνεύεται στον ορό του εμβρύου, στο αμνιακό υγρό και στον ομφάλιο λώρο (Peretz et al., 2014).

Όπως προκύπτει από παρατηρήσεις που έγιναν κατά την διάρκεια εξωσωματικής γονιμοποίησης, η έκθεση σε EDCs είναι πιθανόν να επηρεάζει τα στάδια της ανάπτυξης του ωοκυττάρου. Σύμφωνα με τους Fugimoto et al., (2011), η BPA αποτελεί έναν ενδοκρινικό διαταράκτη με οιστρογονικές ιδιότητες, που μπορεί να επηρεάσει με αρνητικό τρόπο μία σειρά από μειωτικές διεργασίες. Φαίνεται μάλιστα ότι η έκθεση στην BPA γυναικών κατά την διάρκεια της διαδικασίας της εξωσωματικής γονιμοποίησης επιβαρύνει σε σημαντικό βαθμό την ποιότητα των ωοκυττάρων, καθώς υπάρχει αντιστρόφως ανάλογη συσχέτιση ανάμεσα

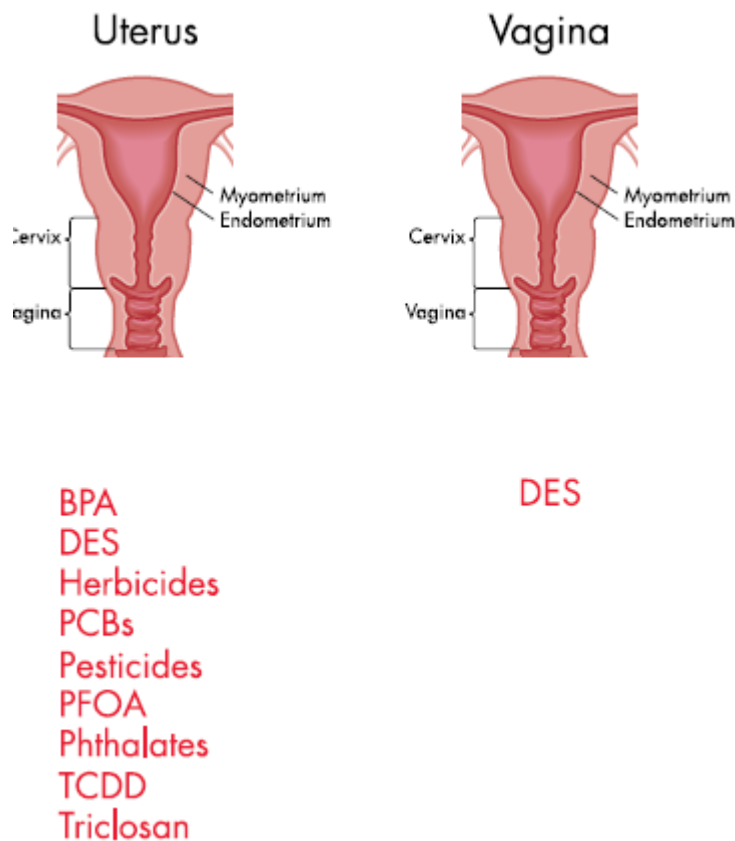
στην συγκέντρωση της μη-συζευγμένης BPA στον ορό του αίματος και τα ποσοστά των φυσιολογικών γονιμοποιήσεων.

Τελικά, κατά την διάρκεια των τελευταίων ετών έχουν πραγματοποιηθεί μία σειρά από μελέτες, κατά κύριο λόγο σε πειραματόζωα, οι οποίες δείχνουν την επιβλαβή δράση μιας σειράς από EDCs στα διάφορα στάδια της ανάπτυξής τους. Όσον αφορά τον ανθρώπινο οργανισμό, οι ελάχιστες είναι οι σχετικές μελέτες, με την επιστημονική έρευνα να βρίσκεται ακόμα σε πρώιμα στάδια (Gore et al., 2015).

### **2.3.2 Η επίδραση των ενδοκρινικών διαταρακτών στην δομή και την λειτουργία της μήτρας και του κόλπου**

Η ανθρώπινη μήτρα είναι ένα μυώδες όργανο το οποίο αποτελείται από τον πυθμένα, το σώμα και από ένα στενό, ουραίο τμήμα, τον τράχηλο. Το λειτουργικό της τμήμα είναι ο ενδομήτριος ιστός, ένας σύνθετος αδενικός κα μεσοκυττάριος ιστός που είναι υπεύθυνος για τον σχηματισμό ενός υγιούς περιβάλλοντος προκειμένου να επιτευχθεί η εμφύτευση του εμβρύου και η διατήρηση της εγκυμοσύνης. Οι EDCs οι οποίοι διαταράσσουν τις αντιδράσεις της μήτρα στην επίδραση των ορμονών και / ή την αδρή μορφολογία της θα μπορούσαν να επηρεάσουν τις φυσιολογικές της λειτουργίες, οδηγώντας σε δυσμενείς εκβάσεις του τοκετού. Στην Εικόνα 2 παρουσιάζεται σχηματικά μία λίστα από διάφορους EDCs οι οποίοι πιθανολογούνται ότι ασκούν σημαντικές επιδράσεις στην γυναικεία μήτρα και κόλπο (Gore et al., 2015). Στην συνέχεια θα αναφερθούν ορισμένες χαρακτηριστικές δράσεις ενδοκρινικών διαταρακτών.





**Εικόνα 2:** Η επίδραση διαφόρων EDCs στην γυναικεία μήτρα και κόλπο

Με κόκκινα γράμματα απεικονίζονται οι EDCs για τους οποίους υπάρχουν ενδείξεις ότι επηρεάζουν δυσμενώς την λειτουργία των συγκεκριμένων οργάνων (Gore et al., 2015).

- *Δισφαινόλη Α:* Παρά το γεγονός ότι η επίδραση της BPA στην ανθρώπινη μήτρα δεν έχει ακόμα πλήρως εξακριβωθεί, εντούτοις θεωρείται μετά από μία σειρά από πειραματικές μελέτες σε μοντέλα ζώων έχουν δείξει ότι ασκεί σημαντική επίδραση στην δομή και την λειτουργία της. Σύμφωνα με τους Signorile et al., (2012), η παρατεταμένη έκθεση στην BPA κατά την διάρκεια της κύησης και της νεογνικής ζωής, είχε ως αποτέλεσμα την ανάπτυξη ιστού που προσομοίαζε με το ενδομήτριο (με παρουσία δηλαδή αδενικού και μεσοκυττάριου ιστού) στον λιπώδη ιστό ο οποίος περιέβαλλε την γεννητική οδό ενηλίκων ποντικών.

- *Φθαλικές ενώσεις:* Η επίδραση των συγκεκριμένων χημικών ενώσεων έχει αποδειχθεί σε τουλάχιστον μία κλινική μελέτη σε ανθρώπους: πρόκειται για την Western Australia Pregnancy Cohort Study (Hart et al., 2014), σύμφωνα με την οποία διαπιστώθηκαν σαφείς ενδείξεις ότι η κατά τη διάρκεια της κύησης έκθεση σε περιβαλλοντικούς φθαλικούς εστέρες συνδέεται με οιστρογονικές και / ή αντιανδρογονικές αναπαραγωγικές επιδράσεις στα έφηβα κορίτσια, με ένα από τα κλινικά αποτελέσματα την αύξηση του όγκου της μήτρας.
- *Diethylstilbestrol:* Τα συνθετικά οιστρογόνα, όπως για παράδειγμα είναι η DES, θεωρούνται πλέον ότι είναι EDCs της δομής και της λειτουργίας της μήτρας τόσο στον άνθρωπο, όσο και στα ζώα. Υπάρχουν πειραματικές μελέτες οι οποίες δείχνουν ότι η νεογνική έκθεση σε DES προκαλεί υπερπλασία / δυσπλασία του ενδομητρίου, ή ακόμα και αυξημένη συχνότητα εμφάνισης αδενοκαρκινώματος και άλλων ανωμαλιών της μήτρας σε πειραματόζωα χάμστερ και αρουραίους (Alwis et al., 2011).
- *Περιβαλλοντικοί ρύποι:* Σε μία από τις ελάχιστες σχετικές κλινικές μελέτες σε ανθρώπους (Su et al., 2012), διαπιστώθηκε ότι υψηλά επίπεδα PCBs και PCDD/Fs, μπορεί να προκαλέσουν ελάττωση των συγκεντρώσεων οιστραδιόλης σε μικρά κορίτσια με άμεσο αποτέλεσμα την διαταραχή της ανάπτυξης του αναπαραγωγικού τους συστήματος με χαρακτηριστικό την ύπαρξη βραχύτερης μήτρας.
- *Η επίδραση της DES στον γυναικείο κόλπο.* Ήδη από τις προηγούμενες δεκαετίες υπήρχαν ενδείξεις της αρνητικής επίδρασης της DES στον γυναικείο κόλπο. Σε μία από τις πιο πρόσφατες μελέτες, οι Smith et al., (2012), απέδειξαν την άμεση συσχέτιση της ενδομήτριας έκθεσης στην DES με την εμφάνιση του διαυγοκυτταρικού καρκινώματος (clear cell carcinoma) του κόλπου.

### 2.3.3 Η επίδραση των ενδοκρινικών διαταρακτών στον γυναικείο κύκλο

Όπως ακριβώς αναφέρθηκε στην περίπτωση της επίδρασης των EDCs στην εξέλιξη των ωοθυλακίων, έτσι και όσον αφορά την επίδραση των EDCs στον γυναικείο κύκλο, ενώ υπάρχουν αρκετά βιβλιογραφικά δεδομένα σε σχέση με την δράση τους σε πειραματόζωα, πολύ λίγες είναι οι μελέτες οι οποίες αφορούν τον ανθρώπινο οργανισμό. Σε μία από αυτές οι Buck Luis et al., (2011), διαπίστωσαν 1) Σημαντική αύξηση της διάρκειας του καταμήνιου κύκλου σε γυναίκες οι οποίες είχαν εκτεθεί σε σημαντικές ποσότητες PCBs και 2) Σημαντική

ελάττωση της αιμορραγίας (διάρκειας ακόμα και λιγότερο από μία ημέρα) σε γυναίκες με μεγάλη έκθεση σε αρωματικές χημικές ενώσεις οι οποίες χρησιμοποιούνται ως μυκητοκτόνα. Σύμφωνα λοιπόν με τους συγγραφείς, οι επίμονοι οργανοχλωριωμένοι ρύποι POPs σχετίζονται με σημαντικές επιδράσεις στον γυναικείο κύκλο και πιθανόν και στην γυναικεία γονιμότητα.

Την ίδια χρονιά, οι Cragin et al., (2011), δημοσίευσαν τα αποτελέσματα της μελέτης τους σε σχέση με την επίδραση που έχει στον γυναικείο κύκλο η έκθεση στο ζιζανιοκτόνο ατραζίνη σε νεαρές γυναίκες οι οποίες ζούσαν σε αγροτο-κτηνοτροφικές περιοχές των Η.Π.Α. στις οποίες γίνεται συστηματική χρήση της συγκεκριμένης χημικής ουσίας. Τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής έδειξαν ότι η έκθεση ακόμα και σε συγκεντρώσεις οι οποίες είναι κατώτερες από την μέγιστη επιτρεπόμενη δόση μόλυνσης (maximum contaminant level - MCL), σχετίζονται άμεσα με αυξημένες ανωμαλίες του γυναικείου κύκλου και ελαττωμένα επίπεδα των ενδοκρινικών βιοδεικτών των υπογόνιμων ωορρηκτικών κύκλων.

## **2.4 Η επίδραση των ενδοκρινικών διαταρακτών στην γυναικεία γονιμότητα**

Τα τελευταία χρόνια έχουν δημοσιευθεί μία σειρά από επιστημονικές μελέτες σε σχέση με την επίδραση που έχουν οι διάφορες κατηγορίες των EDCs στην γυναικεία γονιμότητα.

### **2.4.1 Η δισφαινόλη Α**

Τα επιδημιολογικά δεδομένα σε σχέση με την επίδραση της BPA στην γυναικεία γονιμότητα δεν έχουν καταλήξει σε σαφή συμπεράσματα: το 2014 οι Buck et al., (2014), δημοσίευσαν τα αποτελέσματα της μελέτης LIFE (the Longitudinal Investigation of Fertility and the Environment Study), μιας προοπτικής μελέτης σειράς σε 501 ζευγάρια, η οποία είχε ως στόχο την αξιολόγηση της πιθανής σχέσης ανάμεσα στις περιβαλλοντικές χημικές ουσίες και την γονιμότητα των ζευγαριών ή του χρόνου της επίτευξης εγκυμοσύνης. Κατά κύριο λόγο μελετήθηκαν οι συγκεντρώσεις στα ούρα της BPA καθώς και 14 μεταβολιτών των φθαλικών ενώσεων. Τα αποτελέσματα δεν έδειξαν στατιστικά σημαντική επίδραση των συγκεκριμένων EDCs στην γονιμότητα των γυναικών – αντίθετα έδειξαν ελάττωση κατά 20% περίπου της γονιμότητας των ανδρών, τονίζοντας με το συγκεκριμένο εύρημα την σημασία που έχει η μελέτη της επίδρασης των διαφόρων EDCs και στους δύο συζύγους.

Από την άλλη πλευρά, σε μία αναδρομική μελέτη σειράς 115 γυναικών οι οποίες υπεβλήθησαν σε συστηματική παρακολούθηση από τους πρώτους μήνες της εγκυμοσύνης, διαπιστώθηκε

στατιστικά σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στα κυκλοφορούντα στην μητέρα επίπεδα συζευγμένης BPA και τον υψηλότερο κίνδυνο αποβολής (Lathi et al., 2014). Επιπλέον, οι Caserta et al., (2013) έδειξαν ότι τα επίπεδα της BPA ήταν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερα στις υπογόνιμες γυναίκες σε σύγκριση με αυτές οι οποίες δεν εμφάνισαν προβλήματα γονιμότητας. Αντίθετα, δεν διαπιστώθηκε αντίστοιχη συσχέτιση με μία σειρά από άλλες χημικές ουσίες στις οποίες περιλαμβάνονται οι PFOS, PFOA, MEHP και DEHP. Σύμφωνα με τους συγγραφείς τα συγκεκριμένα ευρήματα τονίζουν την ανάγκη για πραγματοποίηση περαιτέρω κλινικών μελετών προκειμένου να εξακριβωθούν με πληρέστερα οι επιδράσεις που έχουν στην γυναικεία γονιμότητα η BPA αλλά και οι υπόλοιπες φθαλικές ενώσεις.

#### **2.4.2 Τα ζιζανιοκτόνα**

Μία σειρά από κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι τα ζιζανιοκτόνα έχουν αρνητική επίδραση στην γονιμότητα των γυναικών. Το 2012 οι Mahalingaiah et al., (2012), δημοσίευσαν τα αποτελέσματα μίας μελέτης σειράς (720 γυναίκες, μέσου όρου ηλικίας τα 35.4 έτη), προκειμένου να μελετήσουν την επίδραση που έχουν τα ζιζανιοκτόνα HCB, DDT και DDE (πρόκειται για ισχυρά χλωριωμένα ζιζανιοκτόνα με επιβεβαιωμένη σε πολλές μελέτες την επίδρασή τους στο σύστημα των ενδοκρινών αδένων), στις γυναίκες οι οποίες βρισκόταν σε διαδικασία εξωσωματικής γονιμοποίησης. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι μόνο τα επίπεδα HCB είχαν άμεση συσχέτιση με αυξημένα ποσοστά αποτυχίας της εμφύτευσης του εμβρύου, στοιχείο το οποίο δεν παρατηρήθηκε για τα άλλα δύο ζιζανιοκτόνα ( DDT και DDE).

Σε μία άλλη μελέτη σειράς (911 γυναίκες οι οποίες εργαζόταν σε αγροκτήματα στην Αφρική δια πιστώθηκε ότι η αυξημένη χρήση πτητικών ζιζανιοκτόνων χημικών ουσιών κατά την διάρκεια του πρώτου τριμήνου της εγκυμοσύνης είχε άμεση συσχέτιση με αυξημένα ποσοστά αυτόματων αποβολών (Naidoo, 2011). Τέλος, οι Bastos et al., (2013) ανέφεραν ότι στο 100% γυναικών στο Rio de Janeiro της Βραζιλίας οι οποίες είχαν προβλήματα γονιμότητας ανευρέθηκαν στατιστικά σημαντικά υψηλότερες τιμές συγκέντρωσης του ζιζανιοκτόνου DDT σε σύγκριση με εγκυμονούσες γυναίκες. Είναι φανερό από όλα τα παραπάνω ότι υπάρχουν σαφείς ενδείξεις σε σχέση με την δυσμενή επίδραση που έχουν ορισμένα ζιζανιοκτόνα στην γυναικεία γονιμότητα. Σίγουρα στο άμεσο μέλλον χρειάζονται περισσότερες κλινικές μελέτες, σε επιπλέον κατηγορίες ή ακόμα και σε μείγματα ζιζανιοκτόνων, προκειμένου να επιβεβαιωθούν τα συγκεκριμένα ευρήματα.

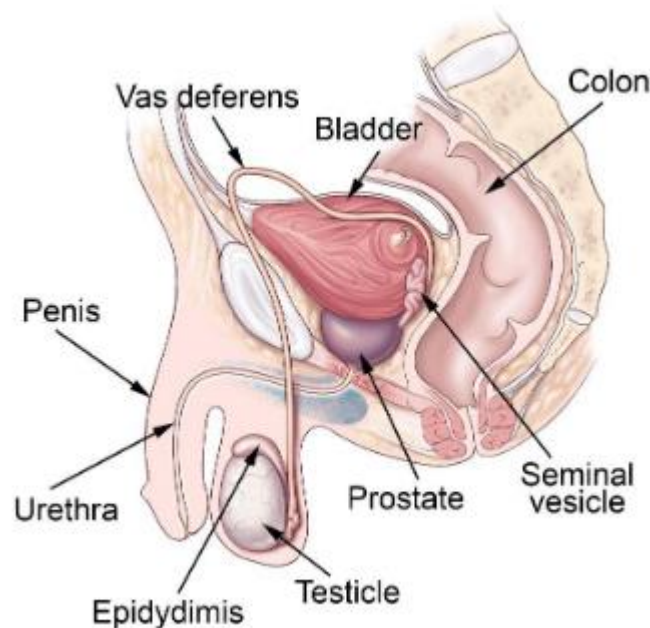
### 2.4.3 Οι περιβαλλοντικοί ρύποι

Ελάχιστες είναι οι έως σήμερα δημοσιευμένες κλινικές μελέτες σε σχέση με την επίδραση των διαφόρων περιβαλλοντικών ρύπων στην γυναικεία γονιμότητα. Σε μία από αυτές, οι Jirsova et al., (2010), μελέτησαν την επίδραση που έχουν τα PCBs στην εξέλιξη της εξωσωματικής γονιμοποίησης 99 γυναικών, καταλήγοντας στο συμπέρασμα ότι τα αυξημένα επίπεδα του συγκεκριμένου του PCB 158 προκαλούν ελάττωση του λόγου των γονιμοποιημένων προς τα μη γονιμοποιημένα ωάρια κατά 15%. Ένα άλλο εύρημα της ίδιας μελέτης ήταν ότι τα αυξημένα επίπεδα του PCB 47 έδειξαν μία μικρή (οριακή) συσχέτιση με αρνητικές επιδράσεις στην πορεία της εγκυμοσύνης των γυναικών. Καθώς λοιπόν δεν υπάρχουν πολλές και αξιόπιστες κλινικές μελέτες, μεγάλη είναι η ανάγκη περαιτέρω έρευνας της επίδρασης μιας σειράς περιβαλλοντικών ρύπων στην γυναικεία γονιμότητα, τόσο στον ανθρώπινο οργανισμό, όσο και σε πειραματικό επίπεδο.

## Κεφάλαιο 3°. Το ανδρικό αναπαραγωγικό σύστημα και η επίδραση των ενδοκρινικών διαταρακτών στην γονιμότητα

### 3.1 Το ανδρικό αναπαραγωγικό σύστημα

Τα γεννητικά όργανα του άνδρα περιλαμβάνουν το πέος, τους όρχεις, το όσχεο, τις με επιδιδυμίδες με τους σπερματικούς πόρους, τον προστάτη, τις σπερματοδόχους κύστες και τους βολβοουρηθραίους αδένες (Creasy and Chapin, 2013), Εικόνα 3. Είναι υπεύθυνο τόσο για την σεξουαλική λειτουργία, όσο και για την λειτουργία της ούρησης. Το αναπαραγωγικό σύστημα του άρρενος εξαρτάται από την λειτουργία τριών σημαντικών ορμονών, και πιο συγκεκριμένα της FSH (θυλακιοτρόπος ορμόνη), της LH (ωχρινοτρόπος ορμόνη) και της τεστροστερόνης.



**Εικόνα 3:** Το αναπαραγωγικό σύστημα του άνδρα

Σχηματική απεικόνιση του ανδρικού αναπαραγωγικού συστήματος, με το πέος (penis), τους όρχεις (testicles), το όσχεο, τις επιδιδυμίδες (epididymis) με τους σπερματικούς πόρους (vas deferens), τον προστάτη (prostate), τις σπερματοδόχους κύστες (seminal vesicle) και τους βολβοουρηθραίους αδένες

Πηγή: <https://my.clevelandclinic.org/health/articles/9117-male-reproductive-system>.

Η φυσιολογική ανάπτυξη των αρσενικών γονάδων αρχίζει νωρίς κατά την διάρκεια της εμβρυογένεσης με την διαφοροποίηση των όρχεων από μία διπολική γονάδα. Τα εσωτερικά γεννητικά όργανα προκύπτουν ως συνέπεια της διατήρησης των μεσονεφρικών πόρων (πόροι του Wolf) και της παλινδρόμησης των παρα-μεσονεφρικών πόρων (πόροι του Muller), εξαιτίας της επίδρασης των ορμονών των όρχεων τεστοστερόνης και αντιμυλλέριου ορμόνης αντίστοιχα. Η ανάπτυξη των εξωτερικών γεννητικών οργάνων, του οσχέου καθώς και η κάθοδος των όρχεων τελούν υπό τον έλεγχο μιας σειράς πολύπλοκων γενετικών και ορμονικών οδών. Η τεστοστερόνη, καθώς και ο ισχυρός μεταβολίτης της διυδροτεστοστερόνη είναι υπεύθυνες για την αρρενοποίηση των εξωτερικών γεννητικών οργάνων. Ο χρόνος κατά τον οποίον ασκείται η δράση των διαφόρων ορμονών παίζει ιδιαίτερα σημαντικό ρόλο. Στον άνθρωπο, η φυσιολογική δράση των ανδρογόνων ορμονών κατά την διάρκεια της 8<sup>ης</sup> – 15<sup>ης</sup> εβδομάδας της κύησης είναι κρίσιμη για την φυσιολογική ανάπτυξη των γεννητικών οργάνων. Κατά την διάρκεια του συγκεκριμένου χρονικού διαστήματος προκύπτουν οι περισσότερες από τις δυσπλασίες του πέους ενώ αντίθετα η διαδικασία της παραγωγής του σπέρματος συνεχίζεται για πολύ μεγαλύτερο χρονικό διάστημα, μέχρι και την εφηβική ηλικία (Steger and Weidner., 2011).

Στον άνδρα, η έναρξη της ήβης καθοδηγείται από την δράση των ανδρογόνων των οποίων η δράση ρυθμίζεται από τον άξονα υποθαλάμου – υπόφυσης – όρχεων. Η ανάπτυξη των όρχεων αποτελεί το χαρακτηριστικό γνώρισμα της έναρξης της εφηβείας, αλλά η συγκεκριμένη χρονική περίοδος είναι πιο δύσκολο να εκτιμηθεί σε σύγκριση με τις γυναίκες. Πρόκειται για ένα ακόμα ευαίσθητο χρονικό διάστημα κατά το οποίο είναι δυνατόν να γίνει εμφανείς η δράση μιας σειράς χημικών ουσιών οι οποίες έχουν δράση ενδοκρινικών διαταρακτών (Gore et al., 2015). Στα αμέσως επόμενα κεφάλαια θα παρουσιαστούν τα επιστημονικά δεδομένα τα οποία σχετίζονται με τις επιδράσεις των διαφόρων EDCs στο ανδρικό αναπαραγωγικό σύστημα, με ιδιαίτερη έμφαση στην γονιμότητα.

### 3.2 Η επίδραση των ενδοκρινικών διαταρακτών στην ποιότητα του ανδρικού σπέρματος και στην ανδρική γονιμότητα

Στις περισσότερες των περιπτώσεων, οι προσβολές των σπερματογενετικών κυττάρων στους ενήλικες προκαλούν παροδική μόνο επίδραση στην παραγωγή σπέρματος. Χαρακτηριστικό παράδειγμα σχετικών προσβολών είναι τα διάφορα θεραπευτικά σχήματα για την αντιμετώπιση νεοπλασματικών νόσων καθώς και η έκθεση σε χαμηλές δόσεις ακτινοβολίας. Εάν λοιπόν τα σπερματογόνα βλαστικά κύτταρα δεν καταστραφούν, η παραγωγή σπέρματος είναι δυνατόν να αποκατασταθεί μετά από την πάροδο μηνών ή ακόμα και ετών. Για παράδειγμα, το κάπνισμα της μητέρας κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης σχετίζεται με σημαντική ελάττωση της συγκέντρωσης του σπέρματος και του συνολικού αριθμού των σπερματοζωαρίων στους γιους τους, ενώ από την άλλη πλευρά το κάπνισμα στους ενήλικες άνδρες έχει πολύ μικρότερη επίπτωση (πιθανόν και καμία) (Virtanen et al., 2012). Επιπλέον, ο συνδυασμός της έκθεσης στις χημικές ουσίες του καπνίσματος κατά τη διάρκεια της ενδομητρίου ζωής με την αντίστοιχη έκθεση στην ενήλικη ζωή φαίνεται ότι έχουν συνεργική δράση, αυξάνοντας σημαντικά τις επιπτώσεις στην ποιότητα του ανδρικού σπέρματος.

Από την άλλη πλευρά φαίνεται ότι το κάπνισμα της μητέρας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης δεν επιδρά συνολικά στο ανδρικό αναπαραγωγικό σύστημα, καθώς δεν έχει διαπιστωθεί η συσχέτισή του με την αυξημένη συχνότητα εμφάνισης νεοπλασμάτων των όρχεων ενώ πολύ μικρή ή και καθόλου συσχέτιση δεν φαίνεται να υπάρχει με την εμφάνιση κρυπορχίας (Ravnborg et al., 2011). Οι συγκεκριμένοι ερευνητές, σε μία προοπτική μελέτη σειράς η οποία διήρκεσε 11 έτη (1996 – 2006) σε 3.486 άνδρες στην Δανία, διαπίστωσαν ότι το κάπνισμα της μητέρας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης:

- 1) Οδηγεί σε αύξηση της εξέλιξης της εφηβείας, πιθανόν λόγω αυξημένων επιπέδων της κυκλοφορούσας ελεύθερης τεστοστερόνης,
- 2) Διαταραχές της λειτουργίας των όρχεων και τέλος,
- 3) Αυξημένο δείκτη μάζας σώματος κατά την ενήλικη ζωή.

Σε αντίθεση όμως με το κάπνισμα, η έκθεση σε άλλες χημικές ουσίες οι οποίες έχουν δράση EDCs και ειδικά σε αυτές οι οποίες επηρεάζουν τα σπερματογόνα βλαστικά κύτταρα ή τα κύτταρα Sertoli, έχουν την δυνατότητα να προκαλέσουν μη αναστρέψιμες βλάβες οι οποίες προκαλούν μόνιμα χαμηλό αριθμό σπερματοζωαρίων στους ενήλικες οι οποίοι έχουν ήδη εκτεθεί.



Οι Toft et al., (2006), δημοσίευσαν τα αποτελέσματα μιας συγκριτικής – διατμηματικής μελέτης (cross-sectional) προκειμένου να διερευνήσουν την επίδραση που έχουν στην ποιότητα του ανδρικού σπέρματος επίμονοι οργανο-χλωριωμένοι ρύποι, όπως για παράδειγμα είναι οι CB-153 και p,p'-DDE. Συμμετείχαν συνολικά 753 άνδρες, οι 194 από την Γροιλανδία, 185 από την Σουηδία, 195 από την πόλη Kharkiv της Ουκρανίας και 189 από την Βαρσοβία της Πολωνίας. Στον συγκεκριμένο πληθυσμό πραγματοποιήθηκε προσδιορισμός των επιπέδων των CB-153 και p,p'-DDE με την μέθοδο της χρωματογραφίας. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι:

- Δεν διαπιστώθηκαν μεταβολές στην συγκέντρωση του σπέρματος σχετιζόμενες με τα επίπεδα των συγκεκριμένων οργανικών ρύπων.
- Δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση του μορφολογικά φυσιολογικού σπέρματος με τα επίπεδα στο αίμα των οργανικών ρύπων.
- Από την άλλη πλευρά όμως, παρατηρήθηκε επιβάρυνση της κινητικότητας του σπέρματος, η οποία ήταν ανάλογη με την συγκέντρωση του CB-153. Πιο συγκεκριμένα, για κάθε 1 μονάδα αύξησης των επιπέδων στο αίμα του CB-153 (μονάδες εκφρασμένες σε ng/g), διαπιστώθηκε ελάττωση κινητικότητας του σπέρματος κατά 3.6%.

Το τελικό συμπέρασμα της συγκεκριμένης μελέτης ήταν ότι αν και η έκθεση στις συνήθεις δόσεις σε περιβαλλοντικούς ρύπους δεν φαίνεται να επηρεάζει την συγκέντρωση ή και την μορφολογία του ανδρικού σπέρματος, εντούτοις υψηλότερες δόσεις κατά πάσα πιθανότητα θα επηρεάσουν αρνητικά την κινητικότητα του σπέρματος.

Άλλη μία σημαντική κλινική μελέτη η οποία φανέρωσε την επίδραση που έχει στην ποιότητα του ανδρικού σπέρματος η έκθεση σε έναν από τους πιο γνωστούς ενδοκρινικούς διαταράκτες, το DDT, δημοσιεύθηκε στο 2007 από τους Aneck-Hahn et al., (2007). Το ζιζανιοκτόνο DDT αποτελεί έναν από τους 12 επίμονους οργανικούς ρύπους που ήδη από το Συνέδριο της Στοκχόλμης για την αντιμετώπιση των περιβαλλοντικών ρύπων, το 2004, για τους οποίους δόθηκαν συστάσεις για τον περιορισμό ή ακόμα και την απαγόρευση της παραγωγής και της χρήσης τους, εξαιτίας της τοξικότητας, της ανθεκτικότητας που έχουν στην διάσπαση, της βιοσυσσωρευσης αλλά και της δυνατότητας της μεταφοράς τους σε μεγάλες αποστάσεις. Το ζιζανιοκτόνο DDT, έχει αποδειχθεί ότι έχει οιστρογονική δράση, ενώ ο κύριος μεταβολίτης του, το p,p'-DDE έχει ισχυρή αντιανδρογόνο δράση (Campagna et al., 2015).

Με βάση λοιπόν όλα τα παραπάνω, οι Aneek-Hahn et al., (2007) πραγματοποίησαν μία επιδημιολογική μελέτη με στόχο την διερεύνηση της υπόθεσης ότι η χρόνια, μη-επαγγελματική έκθεση στο DDT είναι δυνατόν να επηρεάσει διάφορες παραμέτρους του ανδρικού αναπαραγωγικού συστήματος. Στην μελέτη αυτή συμμετείχαν συνολικά 311 άνδρες, ηλικίας 18 – 40 ετών (μέσος όρος ηλικίας 23 έτη), από τρεις κοινότητες της Νοτίου Αφρικής στις οποίες, λόγω της ενδημικότητας της ελονοσίας γινόταν κάθε χρόνο συστηματικός ψεκασμός με DDT. Στην συγκεκριμένη ομάδα μελέτης πραγματοποιήθηκε λεπτομερής ανάλυση των διαφόρων παραμέτρων του σπέρματος, με το επίπεδο στο αίμα του p,p'-DDE να αποτελεί τον δείκτη της έκθεσης στο ζιζανιοκτόνο. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι:

- Η κινητικότητα του σπέρματος ήταν αντιστρόφως ανάλογη με την συγκέντρωση του p,p'-DDE στον ορό του αίματος των συμμετεχόντων.
- Υπήρχε στατιστικά σημαντική θετική συσχέτιση ανάμεσα στην συγκέντρωση του p,p'-DDE στο ορό του αίματος και την ύπαρξη κυτταροπλασματικών αλλοιώσεων των σπερματοζωαρίων.
- Ο όγκος της εκσπερμάτισης (μέση τιμή  $1.9 \pm 1.33$  ml) ήταν χαμηλότερη από τα φυσιολογικά επίπεδα τα οποία έχει καθορίσει ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας ( $\geq 2$  ml), και ελαττωνόταν γραμμικά, με την αύξηση των επιπέδων του p,p'-DDE.
- Επιπλέον, διαπιστώθηκαν αυξημένα ποσοστά τερατοζωοσπερμίας αλλά και ολιγοζωοσπερμίας και ασθενοζωοσπερμίας τα οποία πάλι αυξανόταν γραμμικά με την αύξηση των συγκεντρώσεων των μεταβολιτών του DDT στον ορό των συμμετεχόντων.

Όλα τα παραπάνω ευρήματα, σύμφωνα με τους συγγραφείς της μελέτης, είναι ενδεικτικά της σημαντικής επιβλαβούς δράσης που έχει η συστηματική, μη-επαγγελματική έκθεση στο DDT στην ποιότητα του ανδρικού σπέρματος και πιθανότατα και στην ανδρική γονιμότητα. Αλλά και συνολικά στο επίπεδο της υγείας των ατόμων που εκτίθενται στον συγκεκριμένο EDC.

Κατά τη διάρκεια του 1978 – 1979 καταγράφηκε μία από τις πιο σημαντικές ανθρώπινες εκθέσεις σε EDCs μετά από ατύχημα – πρόκειται για την λεγόμενη “Yu-Cheng” («Νόσο του λαδιού»), όπου περισσότεροι από 2.000 κάτοικοι της Ταϊβάν κατανάλωσαν σημαντικές ποσότητες λαδιού από ρύζι επιμολυσμένου με PCBs και τα πυρολυμένα παράγωγά τους, κυρίως PCDFs. Τα έμβρυα των οποίων οι μητέρες εκτέθηκαν κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης στις τοξίνες διαπιστώθηκε ότι είχαν σημαντική ενδομήτρια καθυστέρηση της

ανάπτυξής τους, ενώ μετά την γέννησή τους έπασχαν από υπερμελάγχρωση του δέρματος αλλά και καθυστέρηση της νευρο-γνωστικής ανάπτυξής τους (Lung et al., 2005).

Το 2000 οι Guo et al., (2000), μελέτησαν την ποιότητα του σπέρματος 12 ανδρών (μέσου όρου ηλικίας 17.3 ετών), οι οποίοι είχαν εκτεθεί κατά την διάρκεια της ενδομήτριας ζωής στους PCBs / PCDFs, εξαιτίας του συγκεκριμένου ατυχήματος. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι, ενώ ο όγκος και η ποσότητα του σπέρματος δεν είχε διαφορές από τις αντίστοιχες τιμές της ομάδας ελέγχου, εντούτοις το ποσοστό του σπέρματος με φυσιολογικά μορφολογικά χαρακτηριστικά καθώς και η κινητικότητα του σπέρματος ήταν στατιστικά σημαντικά ελαττωμένα στους άνδρες οι οποίοι είχαν εκτεθεί στους συγκεκριμένους EDCs. Πρόκειται για σημαντικές επιδράσεις, των οποίων το αποτέλεσμα στην γονιμότητα, σύμφωνα με τους συγγραφείς θα πρέπει οπωσδήποτε να μελετηθεί περαιτέρω.

Το 1976, το ατύχημα του Σεβέζο, σε ένα μικρό εργοστάσιο χημικών 20 χιλιόμετρα βόρεια του Μιλάνο της Ιταλίας προκάλεσε την μεγαλύτερη έκθεση γενικού πληθυσμού στην διοξίνη TCDD. 35 χρόνια αργότερα, οι Mocarelli et al., (2011) δημοσίευσαν τα αποτελέσματα μιας επιδημιολογικής μελέτης σε 39 άνδρες, μέσης ηλικίας 22.5 ετών οι οποίοι γεννήθηκαν ανάμεσα στα έτη 1977 – 1984 από μητέρες οι οποίες είχαν εκτεθεί στη διοξίνη αμέσως μετά το ατύχημα του Σεβέζο. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στην έκθεση κατά την ενήλικη ζωή και την ποιότητα του σπέρματος. Από την άλλη πλευρά, η έκθεση κατά την ενδομήτρια και την νεογνική ηλικία μέσω του θηλασμού, είχε ως αποτέλεσμα την ελάττωση της συγκέντρωσης, της κινητικότητας και της συνολικής ποσότητας του σπέρματος. Μάλιστα τα συγκεκριμένα αποτελέσματα διαπιστώθηκαν σε αγόρια τα οποία θήλαζαν και όχι σε αυτά τα οποία έλαβαν διατροφή με γάλα – φόρμουλα. Πρόκειται προφανώς για την επίδραση που έχει ο συγκεκριμένος EDC κατά την περίοδο της ταχύτατης ανάπτυξης των κυττάρων Sertoli, γεγονός το οποίο πιθανότατα εξηγεί το ότι ακόμα και σχετικά χαμηλές συγκεντρώσεις διοξίνης έχουν την ικανότητα να παραβιάζουν μόνιμα την ποιότητα του σπέρματος των ανδρών οι οποίοι έχουν εκτεθεί.

Σε μία από τις πιο πρόσφατα δημοσιευθείσες συστηματικές ανασκοπήσεις και μετα-αναλύσεις της βιβλιογραφίας, οι Feijo et al. (2021), διερεύνησαν τις επιδράσεις που έχει στο αναπαραγωγικό σύστημα του άρρενος το μυκητοκτόνο vinclozolin, το οποίο ανταγωνίζεται την σύνδεση των φυσικών ανδρογόνων με τον υποδοχέα τους, διαταράσσοντας με τον τρόπο αυτόν την λειτουργία των ιστών οι οποίοι είναι ευαίσθητοι στις συγκεκριμένες ορμόνες, όπως για παράδειγμα είναι το αναπαραγωγικό σύστημα των αρρένων. Οι συγγραφείς μελέτησαν

συνολικά 16 πειραματικές κλινικές μελέτες σε ζώα, στις οποίες συνολικά συμμετείχαν 1.189 ζώα. Τα βασικά συμπεράσματα της μελέτης ήταν τα εξής:

- Η κινητικότητα των σπερματοζωαρίων, ο αριθμός του, η καθημερινή παραγωγή σπέρματος καθώς και το βάρος της επιδιδυμίδας ήταν χαμηλότερα στην ομάδα των πειραματόζων τα οποία εκτέθηκαν στην vinclozolin.
- Τα παραπάνω αναφερόμενα αποτελέσματα εξαρτιόταν από την δόση και την διάρκεια της έκθεσης, καθώς και το χρονικό διάστημα στο οποίο πραγματοποιήθηκε η έκθεση αυτή.
- Τελικά φαίνεται ότι η έκθεση στο συγκεκριμένο μυκητοκτόνο επηρεάζει την σπερματογόνο δυναμική καθώς και την γονιμότητα των αρρένων ζώων.

### **3.3 Η επίδραση των EDCs στην ανδρική γονιμότητα – Συμπεράσματα**

Από όλα τα παραπάνω αναφερόμενα δεδομένα της πρόσφατης βιβλιογραφίας είναι φανερό ότι η έκθεση σε μία σειρά από EDCs έχει σημαντικές και δυσμενείς επιδράσεις στο ανδρικό αναπαραγωγικό σύστημα. Βέβαια, σύμφωνα με τους Gore et al., (2015), οι κλινικές μελέτες σε σχέση με την ποιότητα του ανδρικού σπέρματος και για ανδρική γονιμότητα έχουν το ίδιο μεθοδολογικό πρόβλημα με τις αντίστοιχες οι οποίες αφορούν τον καρκίνο των όρχεων: υπάρχει πολύ μεγάλο χρονικό διάστημα το οποίο μεσολαβεί ανάμεσα στην κρίσιμη έκθεση σε έναν συγκεκριμένο EDC, και στην εκδήλωση των δυσμενών εκδηλώσεων από την έκθεση σε αυτόν. Βέβαια, παρά το γεγονός ότι είναι δυνατόν να διεξαχθούν κλινικές μελέτες αρκετά χρόνια μετά την έκθεση σε συγκεκριμένους περιβαλλοντικούς ρύπους, λόγω της μακροχρόνιας παραμονής στον οργανισμό των συγκεκριμένων χημικών ουσιών, εντούτοις οι συσχετίσεις με πιο γρήγορα μεταβολιζόμενες χημικές ουσίες θα πρέπει να πραγματοποιούνται πολύ κοντά στο χρόνο της έκθεσης σε αυτές. Σε κάθε περίπτωση, σημαντική βοήθεια μπορεί να δώσουν και πειραματικές μελέτες οι οποίες πραγματοποιούνται σε ζώα.

## Κεφάλαιο 4<sup>ο</sup>: Συζήτηση – Συμπεράσματα

Οι ενδοκρινικοί διαταράκτες αποτελούν εξωγενείς χημικές ουσίες ή συνδυασμούς χημικών ουσιών οι οποίες έχουν την ικανότητα να παρεμβαίνουν σε οποιαδήποτε πτυχή της δράσης των ορμονών οι οποίες είναι υπεύθυνες για την ομοιόσταση καθώς και την ρύθμιση των διαφόρων αναπτυξιακών διεργασιών του ανθρώπινου οργανισμού αλλά και των ζώων της άγριας φύσης. Τις τελευταίες δεκαετίες η επιστημονική έρευνα η οποία έχει πραγματοποιηθεί σχετικά με την επίδραση των EDCs έχει αυξηθεί σημαντικά, εξαιτίας αφενός μεν της διαπίστωσης της δυνητικά επιβλαβών επιδράσεων που έχουν οι χημικές αυτές ουσίες στον ανθρώπινο οργανισμό, αφετέρου δε λόγω των αυξανόμενων γνώσεων στους τομείς της περιβαλλοντικής τοξικολογίας και της αναπτυξιακής βιολογίας. Πλέον, όπως έχει ήδη περιγραφεί με λεπτομέρεια στα προηγούμενα κεφάλαια της παρούσας διπλωματικής εργασίας, έχει διαπιστωθεί ότι χημικές ουσίες με δράση ενδοκρινικών διαταρακτών έχουν την δυνατότητα να επηρεάσουν αρνητικά σε σημαντικό βαθμό την λειτουργία του ανθρώπινου αναπαραγωγικού συστήματος, προκαλώντας επιβάρυνση σημαντικών βιοδεικτών της γονιμότητας, με πιο χαρακτηριστικό παράδειγμα, ίσως, τον αριθμό και την κινητικότητα των σπερματοζωαρίων των πληθυσμών οι οποίοι έχουν εκτεθεί στην επίδρασή τους (Safe, 2013).

Πλέον, οι γνώσεις της επιστημονικής κοινότητας σχετικά με τον προσδιορισμό της βιολογική δράση των διαφόρων EDCs έχουν εξελιχθεί σημαντικά μέσω μιας σειράς πειραματικών μελετών, τόσο σε περιβάλλον *in vivo*, όσο και σε περιβάλλον *in vitro*. Πέραν, πλέον, των κλασικών μηχανισμών δράσης οι οποίοι περιλαμβάνουν την ανταγωνιστική και / ή την αγωνιστική επίδραση με ορμονικούς υποδοχείς και με υποδοχείς του πυρήνα των κυττάρων, η επιστημονική πρόοδος στον τομέα της μοριακής βιολογίας έχει δείξει ότι ορμονική διαταραχή από διάφορες χημικές ενώσεις έχει την δυνατότητα να επηρεάσει αρνητικά τον κυτταρικό κύκλο, τους μηχανισμούς της απόπτωσης καθώς και την επιγενετική ρύθμιση των διαφόρων κυττάρων – στόχων (Turner, 2009).

Σύμφωνα με τους Sifakis et al., (2017), οι επιστημονικές μελέτες των τελευταίων ετών σε σχέση με την επίδραση που έχουν οι διάφοροι EDCs στην γυναικεία και στην ανδρική γονιμότητα, μπορούν να διαχωριστούν σε τρεις βασικές κατηγορίες, σε σχέση με τα αποτελέσματα τα οποία έχουν εξαχθεί από αυτές:

- 1) Μελέτες οι οποίες έδειξαν ισχυρές ενδείξεις συσχέτισης μεταξύ των δυσμενών επιπτώσεων οι οποίες προκαλούνται από τους EDCs και την έκταση της έκθεσης του ανθρώπινου οργανισμού σε αυτές,
- 2) Μελέτες οι οποίες έδειξαν σχετικές – περιορισμένες ενδείξεις δυσμενών επιπτώσεων και τέλος,
- 3) Μελέτες οι οποίες δεν έδειξαν ουσιαστική συσχέτιση ανάμεσα στις δυσμενείς επιδράσεις που προκαλούνται από τους EDCs και την έκταση της έκθεσης σε αυτούς του ανθρώπινου οργανισμού.

Ανεξάρτητα όμως από τα αντικρουόμενα, σε αρκετές των περιπτώσεων, ευρήματα των διαφόρων κλινικών μελετών, το γενικό συμπέρασμα το οποίο μπορεί να εξαχθεί από αυτές είναι ότι υπάρχει θετική συσχέτιση της έκθεσης στους EDCs και εμφάνισης μίας σειράς διαταραχών του ανθρώπινου αναπαραγωγικού συστήματος, στις οποίες περιλαμβάνονται η γυναικεία υπογονιμότητα, αυξημένα ποσοστά αποβολών και ενδομητρίωσης, αύξηση της εμφάνισης νεοπλασμάτων, επιδείνωση της ποιότητας του σπέρματος αλλά και δυσγενεσία των όρχεων (Balabaniz et al., 2011).

Με την παρούσα αφηγηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας διερευνήθηκαν τα πρόσφατα ερευνητικά δεδομένα σε σχέση με την επίδραση που έχουν οι διάφοροι EDCs στο γυναικείο και το ανδρικό αναπαραγωγικό σύστημα, με ιδιαίτερη έμφαση στην γονιμότητα. Τα σχετικά ερευνητικά δεδομένα μπορούν να συνοψιστούν στα παρακάτω (Gore et al., 2015):

#### **4.1 Το γυναικείο αναπαραγωγικό σύστημα**

- Οι EDCs έχουν την δυνατότητα να επηρεάσουν αρνητικά το γυναικείο αναπαραγωγικό σύστημα και άρα την γυναικεία γονιμότητα ασκώντας επίδραση τόσο στην δομή, όσο και στην λειτουργία των αναπαραγωγικών οργάνων του θήλεος. Πιο συγκεκριμένα, παρεμβαίνουν στις βασικές διεργασίες της ανάπτυξης των ωοθηκών, αναστέλλουν την ανάπτυξη των ωοθυλακίων αυξάνοντας τα ποσοστά της απόπτωσης (κυτταρικού θανάτου), ενώ ταυτόχρονα διαταράσσουν τα επίπεδα των στεροειδών ορμονών του φύλου – ευρήματα τα οποία διαπιστώθηκαν τόσο σε μοντέλα πειραματόζωων, όσο και στον ανθρώπινο οργανισμό.
- Παρά το γεγονός ότι σε αρκετές των περιπτώσεων τα πειραματικά δεδομένα δεν συμφωνούν με τα αντίστοιχα των επιδημιολογικών μελετών, εντούτοις υπάρχουν

σαφείς ενδείξεις ότι η δράση συγκεκριμένων EDCs επηρεάζει αρνητικά την δομή και / ή την λειτουργία του κόλπου, της μήτρας καθώς και της πρόσθιας μοίρας της υπόφυσης. Επιπλέον, έχει διαπιστωθεί συσχέτιση διαφόρων EDCs με εμφάνιση διαταραχών της ήβης και του γυναικείου κύκλου, υπογονιμότητα ή και στειρότητα, ενδομητρίωση, σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, ινομώματα, αυξημένη συχνότητα πρόωρων τοκετών καθώς και δυσμενούς τελικής έκβασης του τοκετού.

- Σημαντικό ρόλο στις παραπάνω αναφερόμενες επιδράσεις έχει η χρονική στιγμή της έκθεσης σε έναν συγκεκριμένο EDC, καθώς έχει διαπιστωθεί ότι η ίδια δόση προκαλεί διαφορετικά αποτελέσματα σε γυναίκες διαφορετικής ηλικίας. Επιπλέον, η έκθεση σε EDCs κατά την διάρκεια κρίσιμων φάσεων της ανάπτυξης του οργανισμού (ενδομήτρια ζωή, νεογνική περίοδος και παιδική ηλικία), φαίνεται ότι επηρεάζει το αναπαραγωγικό σύστημα σε σημαντικά μεγαλύτερο βαθμό σε σύγκριση με αντίστοιχη έκθεση κατά την ενήλικη ζωή. Σε αυτές τις περιπτώσεις, σοβαρές διαταραχές της υγείας μπορεί να εμφανιστούν κατά την πρώιμη ηλικία και να εκδηλωθούν μετά από σημαντικό χρονικό διάστημα (αρκετά μετά την ενηλικίωση), με συγκεκριμένα συμπτώματα και ασθένειες (Raanan et al., 2015). Έτσι λοιπόν, σύμφωνα με όλα τα παραπάνω, τα αποτελέσματα της δράσης των EDCs μπορούν να εμφανιστούν άμεσα, να εκδηλωθούν αρκετά αργότερα, κατά την διάρκεια της ζωής του ατόμου, ή ακόμα και στις επόμενες γενιές, με διαφορετική ένταση και ευαισθησία σε κάθε περίπτωση, ανάλογα με τον ξεχωριστό γενετικό πολυμορφισμό του ατόμου που εκτέθηκε σε αυτούς.
- Τέλος, όσον αφορά τον εμπλεκόμενο μηχανισμό της δράσης των EDCs στο γυναικείο αναπαραγωγικό σύστημα, φαίνεται ότι η αναστολή της δράσης των ενζύμων αρωματάσης και 5α-ρεδουκτάσης, η οποία προκαλεί διαταραχή της ανάπτυξης των ωαρίων αποτελεί έναν από τους κύριους παράγοντες στους οποίους αποδίδεται η οφειλόμενη από τους EDCs υπογονιμότητα των γυναικών (Lee et al., 2013).

## 4.2 Το ανδρικό αναπαραγωγικό σύστημα

- Ένας μεγάλος αριθμός επιστημονικών μελετών που έχουν πραγματοποιηθεί σε ζώα έχουν δείξει ότι η επίδραση των EDCs στις ορμόνες του ανδρικού φύλου έχουν σαν αποτέλεσμα την εμφάνιση σημαντικών διαταραχών, ανάμεσα στις οποίες περιλαμβάνονται η κρυψορχία, ο υποσπαδίας, η πτωχή ποιότητα σπέρματος, πτωχή ποιότητα και χαρακτηριστικά του σπέρματος, και ανωμαλίες της δομής των όρχεων οι οποίες είναι αντίστοιχες με μεταβολές σχετιζόμενες με νεοπλάσματα των όρχεων στον άνθρωπο.
- Τα αντιανδρογόνα, τα ξενοοιστρογόνα καθώς και οι διοξίνες είναι οι EDCs με την σημαντικότερη βλαπτική επίδραση στο αναπαραγωγικό σύστημα του άρρενος. Οι αντιανδρογόνες χημικές ουσίες έχουν αθροιστική δράση, ανεξάρτητα από τον κύριο μηχανισμό τους (δηλαδή εάν είναι ανταγωνιστές των υποδοχέων ή αναστολείς της σύνθεσης των ορμονών).
- Οι επιδράσεις των EDCs στο αναπαραγωγικό σύστημα του άρρενος αποδίδονται κατά κύριο λόγο στις αλληλεπιδράσεις των συγκεκριμένων χημικών ουσιών με την φυσιολογική παραγωγή των στεροειδών ορμονών οι οποίες είναι υπεύθυνες για την έναρξη της ανάπτυξης του προστάτη και την αρρενοποίηση πόρων του Wolff προκειμένου να σχηματιστούν η επιδιδυμίδα, οι σπερματικοί πόροι και η σπερματοδόχος κύστη (Sweeney et al., 2015).
- Ο αριθμός των γνωστών ξενοοιστρογόνων και αντιανδρογόνων με δράση EDCs αυξάνεται συνεχώς, ενώ μένει να διαπιστωθεί στο άμεσο μέλλον ποιος / ποιοι από αυτούς έχουν την μεγαλύτερη συμβολή στις διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος των άρρενων.
- Παρά την σημαντική επιστημονική έρευνα των τελευταίων ετών, δεν έχει ακόμα ξεκαθαριστεί πλήρως ποιοι είναι οι συγκεκριμένοι EDCs οι οποίοι προκαλούν την σημαντικότερη επιβάρυνση στο αναπαραγωγικό σύστημα και ειδικά στην γονιμότητα του άρρενος. Η σχετική βιβλιογραφία η οποία αφορά το ζωικό βασίλειο έχει αρχίσει να εντοπίζει τις πλέον πιθανές χημικές ουσίες – ειδικά τα αντιανδρογόνα. Οπωσδήποτε, χρειάζεται περαιτέρω έρευνα σε σχέση τόσο με αυτές, όσο και με υπόλοιπες χημικές ουσίες οι οποίες έχουν ρόλο EDCs και στις οποίες εκτίθεται ο ανθρώπινος οργανισμός στην διάρκεια της ζωής του, συμπεριλαμβανομένων της εμβρυϊκής και της πρώιμης νεογνικής περιόδου.



### 4.3 Τελικό συμπέρασμα

Αρκετές μελέτες , πειραματικές -in vitro και in vivo οδηγούν στο συμπέρασμα ότι οι ενδοκρινικοί διαταράκτες έχουν την ικανότητα να επηρεάζουν σε σημαντικό βαθμό τις ορμονοεξαρτώμενες οδούς οι οποίες είναι υπεύθυνες για την ανάπτυξη των αρσενικών και θηλυκών γονάδων, είτε μέσω της άμεσης αλληλεπίδρασης των με ορμονικούς υποδοχείς, είτε μέσω επιγενετικών και ρυθμιστικών τρόπων δράσης του κυτταρικού κύκλου. Στον άνθρωπο, η δράση των μιας σειράς ECCs φανερώνει ξεκάθαρα την συσχέτισή τους με διαταραχές τόσο του ανδρικού όσος και του γυναικείου αναπαραγωγικού συστήματος (επιβάρυνση της ποιότητας του σπέρματος, νεοπλάσματα των όρχεων, υπογονιμότητα, ενδομητρίωση, νεοπλάσματα του μαστού).

Στις περισσότερες όμως των περιπτώσεων, δεν έχει πλήρως διαλευκανθεί η αιτιώδης σχέση ανάμεσα στους EDCs και στις παραπάνω αναφερόμενες διαταραχές, εξαιτίας της πολυπλοκότητας των χρησιμοποιούμενων κλινικών πρωτοκόλλων, του διαφορετικού βαθμού της περιβαλλοντικής ή και της επαγγελματικής έκθεσης αλλά και του μεγέθους του υπο-εξέταση πληθυσμού. Είναι σαφές ότι οι επιστημονικές μελέτες στο άμεσο μέλλον θα πρέπει να επικεντρωθούν στην θέσπιση ενός ενιαίου συστήματος εκτίμησης των επιδράσεων των EDCs στον ανθρώπινο πληθυσμό σε σχέση με την επίδραση που έχουν αυτοί στο αναπαραγωγικό σύστημα των αρρένων και των θήλεων.

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

Alwis, I. D., Maroni, D. M., Hendry, I. R., Roy, S. K., May, J. V., Leavitt, W. W. and Hendry, W. J. (2011). Neonatal diethylstilbestrol exposure disrupts female reproductive tract structure/function via both direct and indirect mechanisms in the hamster. *Reproductive Toxicology (Elmsford, N.Y.)*, 32(4) pp. 472–483.

Aneck-Hahn, N. H., Schulenburg, G. W., Bornman, M. S., Farias, P. and de Jager, C. (2007). Impaired semen quality associated with environmental DDT exposure in young men living in a malaria area in the Limpopo Province, South Africa. *Journal of Andrology*, 28(3) pp. 423–434.

Balabanič, D., Rupnik, M. and Klemenčič, A. K. (2011). Negative impact of endocrine-disrupting compounds on human reproductive health. *Reproduction, Fertility and Development*. CSIRO Publishing, 23(3) pp. 403–416.

Bastos, A. M. X., Souza, M. do C. B. de, Almeida Filho, G. L. de, Krauss, T. M., Pavesi, T. and Silva, L. E. da (2013). Organochlorine compound levels in fertile and infertile women from Rio de Janeiro, Brazil. *Arquivos Brasileiros De Endocrinologia E Metabologia*, 57(5) pp. 346–353.

Beard, J. and Australian Rural Health Research Collaboration (2006). DDT and human health. *Science of the total environment*. Elsevier, 355(1–3) pp. 78–89.

Bell, M. R. (2014). Endocrine-disrupting actions of PCBs on brain development and social and reproductive behaviors. *Current Opinion in Pharmacology*. Elsevier, 19 pp. 134–144.

Bergman, Å., Heindel, J. J., Jobling, S., Kidd, K., Zoeller, T. R., and World Health Organization (2013) *State of the science of endocrine disrupting chemicals 2012*. World Health Organization.

Bhattacharya, S., Johnson, N., Tijani, H. A., Hart, R., Pandey, S. and Gibreel, A. F. (2010). Female infertility. *BMJ clinical evidence*. BMJ Publishing Group, 2010.

Brosens, I., Gordts, Sylvie, Valkenburg, M., Puttemans, P., Campo, R. and Gordts, Stephan (2004). Investigation of the infertile couple: when is the appropriate time to explore female infertility? *Human Reproduction (Oxford, England)*, 19(8) pp. 1689–1692.

Buck Louis, G. M., Rios, L. I., McLain, A., Cooney, M. A., Kostyniak, P. J. and Sundaram, R. (2011). Persistent organochlorine pollutants and menstrual cycle characteristics. *Chemosphere*, 85(11) pp. 1742–1748.

Buck Louis, G. M., Sundaram, R., Sweeney, A. M., Schisterman, E. F., Maisog, J. and Kannan, K. (2014). Urinary bisphenol A, phthalates, and couple fecundity: the Longitudinal Investigation of Fertility and the Environment (LIFE) Study. *Fertility and Sterility*, 101(5) pp. 1359–1366.

Bunay, J., Larriba, E., Patino-Garcia, D., Cruz-Fernandes, L., Castaneda-Zegarra, S., Rodriguez-Fernandez, M., Del Mazo, J. and Moreno, R. D. (2018). Editor's highlight: Differential effects of exposure to single versus a mixture of endocrine-disrupting chemicals on steroidogenesis pathway in mouse testes. *Toxicological Sciences*. Oxford University Press, 161(1) pp. 76–86.

Calafat, A. M., Ye, X., Wong, L.-Y., Reidy, J. A. and Needham, L. L. (2008). Exposure of the U.S. population to bisphenol A and 4-tertiary-octylphenol: 2003-2004. *Environmental Health Perspectives*, 116(1) pp. 39–44.

Campagna, M., Satta, G., Fadda, D., Pili, S. and Cocco, P. (2015). Male fertility following occupational exposure to dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT). *Environment international*. Elsevier, 77 pp. 42–47.

Casals-Casas, C. and Desvergne, B. (2011). Endocrine disruptors: from endocrine to metabolic disruption. Istituto Superiore di Sanit.

Caserta, D., Maranghi, L., Mantovani, A., Marci, R., Maranghi, F. and Moscarini, M. (2008). Impact of endocrine disruptor chemicals in gynaecology. *Human reproduction update*. Oxford University Press, 14(1) pp. 59–72.

Caserta, D., Bordi, G., Ciardo, F., Marci, R., La Rocca, C., Tait, S., Bergamasco, B., Stecca, L., Mantovani, A., Guerranti, C., Fanello, E. L., Perra, G., Borghini, F., Focardi, S. E. and Moscarini, M. (2013). The influence of endocrine disruptors in a selected population of infertile women. *Gynecological Endocrinology*, 29(5) pp. 444–447.

Colborn, T. and Clement, C. (1992) *Chemically-induced alterations in sexual and functional development: the wildlife/human connection*. Princeton Scientific Pub. Co.

Cragin, L. A., Kesner, J. S., Bachand, A. M., Barr, D. B., Meadows, J. W., Krieg, E. F. and Reif, J. S. (2011). Menstrual cycle characteristics and reproductive hormone levels in women exposed to atrazine in drinking water. *Environmental Research*, 111(8) pp. 1293–1301.

Creasy, D. M. and Chapin, R. E. (2013). Male reproductive system. *Haschek and Rousseaux's handbook of Toxicologic Pathology*. Elsevier pp. 2493–2598.

Crosignani, P., Rubin, B., Acosta, A., Baird, D., Benagiano, G., Cohen, J., Collins, J., Cooke, I., Diczfalusy, E. and Diedrich, K. (1996). Guidelines to the prevalence, diagnosis, treatment and management of infertility, 1996. *Human reproduction*. Oxford University Press, 11(8).

De Silva, H. J., Samarawickrema, N. A. and Wickremasinghe, A. R. (2006). Toxicity due to organophosphorus compounds: what about chronic exposure? *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 100(9) pp. 803–806.

Diamanti-Kandarakis, E., Bourguignon, J.-P., Giudice, L. C., Hauser, R., Prins, G. S., Soto, A. M., Zoeller, R. T. and Gore, A. C. (2009). Endocrine-disrupting chemicals: an Endocrine Society scientific statement. *Endocrine Reviews*, 30(4) pp. 293–342.

DiVall, S. A. (2013). The influence of endocrine disruptors on growth and development of children. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*. LWW, 20(1) pp. 50–55.

Dodds, E. and Lawson, W. (1936). Synthetic strogenic agents without the phenanthrene nucleus. *Nature*. Nature Publishing Group, 137(3476) pp. 996–996.

European Commission. *Reports - Endocrine disruptors - Environment - European Commission* (n.d.). [Online] [Accessed on 25th June 2022]

[https://ec.europa.eu/environment/chemicals/endocrine/documents/reports\\_en.htm](https://ec.europa.eu/environment/chemicals/endocrine/documents/reports_en.htm).

Feijó, M., Martins, R. V. L., Socorro, S., Pereira, L. and Correia, S. (2021). Effects of the endocrine disruptor vinclozolin in male reproduction: a systematic review and meta-analysis†. *Biology of Reproduction*, 104(5) pp. 962–975.

Fernandez, M. F., Olmos, B. and Olea, N. (2007). [Exposure to endocrine disruptors and male urogenital tract malformations [cryptorchidism and hypospadias]]. *Gaceta Sanitaria*, 21(6) pp. 500–514.

- Foster, P. M. D. (2005). Mode of action: impaired fetal leydig cell function--effects on male reproductive development produced by certain phthalate esters. *Critical Reviews in Toxicology*, 35(8–9) pp. 713–719.
- Freitag, A. R., Thayer, L. R., Leonetti, C., Stapleton, H. M. and Hamlin, H. J. (2015). Effects of elevated nitrate on endocrine function in Atlantic salmon, *Salmo salar*. *Aquaculture*. Elsevier, 436 pp. 8–12.
- Fujimoto, V. Y., Kim, D., vom Saal, F. S., Lamb, J. D., Taylor, J. A. and Bloom, M. S. (2011). Serum unconjugated bisphenol A concentrations in women may adversely influence oocyte quality during in vitro fertilization. *Fertility and Sterility*, 95(5) pp. 1816–1819.
- Gore, A. C., Chappell, V. A., Fenton, S. E., Flaws, J. A., Nadal, A., Prins, G. S., Toppari, J. and Zoeller, R. T. (2015). EDC-2: the Endocrine Society's second scientific statement on endocrine-disrupting chemicals. *Endocrine reviews*. Oxford University Press, 36(6) pp. E1–E150.
- Gougeon, A. (2010). Human ovarian follicular development: from activation of resting follicles to preovulatory maturation. *In*. Elsevier, pp. 132–143.
- Govarts, E., Nieuwenhuijsen, M., Schoeters, G., Ballester, F., Bloemen, K., De Boer, M., Chevrier, C., Eggesbø, M., Guxens, M. and Krämer, U. (2012). Birth weight and prenatal exposure to polychlorinated biphenyls (PCBs) and dichlorodiphenyldichloroethylene (DDE): a meta-analysis within 12 European Birth Cohorts. *Environmental health perspectives*. National Institute of Environmental Health Sciences, 120(2) pp. 162–170.
- Guo, Y. L., Hsu, P. C., Hsu, C. C. and Lambert, G. H. (2000). Semen quality after prenatal exposure to polychlorinated biphenyls and dibenzofurans. *Lancet (London, England)*, 356(9237) pp. 1240–1241.
- Hart, R., Doherty, D. A., Frederiksen, H., Keelan, J. A., Hickey, M., Sloboda, D., Pennell, C. E., Newnham, J. P., Skakkebaek, N. E. and Main, K. M. (2014). The influence of antenatal exposure to phthalates on subsequent female reproductive development in adolescence: a pilot study. *Reproduction (Cambridge, England)*, 147(4) pp. 379–390.
- Hiller-Sturmhöfel, S. and Bartke, A. (1998) 'The endocrine system: an overview.' *Alcohol Health and Research World*, 22(3) pp. 153–164.

Hotchkiss, A. K., Rider, C. V., Blystone, C. R., Wilson, V. S., Hartig, P. C., Ankley, G. T., Foster, P. M., Gray, C. L. and Gray, L. E. (2008). Fifteen years after “Wingspread”-- environmental endocrine disruptors and human and wildlife health: where we are today and where we need to go. *Toxicological Sciences: An Official Journal of the Society of Toxicology*, 105(2) pp. 235–259.

Isaksson, R. and Tiitinen, A. (2004). Present concept of unexplained infertility. *Gynecological Endocrinology: The Official Journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*, 18(5) pp. 278–290.

Jirsová, S., Masata, J., Jech, L. and Zvárová, J. (2010). Effect of polychlorinated biphenyls (PCBs) and 1,1,1-trichloro-2,2-bis (4-chlorophenyl)-ethane (DDT) in follicular fluid on the results of in vitro fertilization-embryo transfer (IVF-ET) programs. *Fertility and Sterility*, 93(6) pp. 1831–1836.

Kabir, E. R., Rahman, M. S. and Rahman, I. (2015) ‘A review on endocrine disruptors and their possible impacts on human health.’ *Environmental toxicology and pharmacology*. Elsevier, 40(1) pp. 241–258.

Kannan, C. (1986). Anatomy of the Ovaries. *In Essential Endocrinology*. Springer, pp. 325–325.

Kelce, W. R., Stone, C. R., Laws, S. C., Gray, L. E., Kemppainen, J. A. and Wilson, E. M. (1995). Persistent DDT metabolite p,p'-DDE is a potent androgen receptor antagonist. *Nature*, 375(6532) pp. 581–585.

Lang, S.-C., Mayer, P., Hursthouse, A., Kötke, D., Hand, I., Schulz-Bull, D. and Witt, G. (2018). Assessing PCB pollution in the Baltic Sea-An equilibrium partitioning based study. *Chemosphere*. Elsevier, 191 pp. 886–894.

LaRocca, J., Boyajian, A., Brown, C., Smith, S. D. and Hixon, M. (2011). Effects of in utero exposure to Bisphenol A or diethylstilbestrol on the adult male reproductive system. *Birth Defects Research Part B: Developmental and Reproductive Toxicology*. Wiley Online Library, 92(6) pp. 526–533.

Lathi, R. B., Liebert, C. A., Brookfield, K. F., Taylor, J. A., vom Saal, F. S., Fujimoto, V. Y. and Baker, V. L. (2014). Conjugated bisphenol A in maternal serum in relation to miscarriage risk. *Fertility and Sterility*, 102(1) pp. 123–128.

Lee, S. G., Kim, J. Y., Chung, J.-Y., Kim, Y.-J., Park, J.-E., Oh, S., Yoon, Y.-D., Yoo, K. S., Yoo, Y. H. and Kim, J.-M. (2013). Bisphenol A exposure during adulthood causes augmentation of follicular atresia and luteal regression by decreasing 17 $\beta$ -estradiol synthesis via downregulation of aromatase in rat ovary. *Environmental health perspectives*. National Institute of Environmental Health Sciences, 121(6) pp. 663–669.

Lee, S., Hong, S., Liu, X., Kim, C., Jung, D., Yim, U. H., Shim, W. J., Khim, J. S., Giesy, J. P. and Choi, K. (2017). Endocrine disrupting potential of PAHs and their alkylated analogues associated with oil spills. *Environmental Science. Processes & Impacts*, 19(9) pp. 1117–1125.

Lung, S.-C. C., Guo, Y.-L. L. and Chang, H.-Y. (2005). Serum concentrations and profiles of polychlorinated biphenyls in Taiwan Yu-cheng victims twenty years after the incident. *Environmental pollution*. Elsevier, 136(1) pp. 71–79.

Mahalingaiah, S., Missmer, S. A., Maity, A., Williams, P. L., Meeker, J. D., Berry, K., Ehrlich, S., Perry, M. J., Cramer, D. W. and Hauser, R. (2012). Association of hexachlorobenzene (HCB), dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT), and dichlorodiphenyldichloroethylene (DDE) with in vitro fertilization (IVF) outcomes. *Environmental Health Perspectives*, 120(2) pp. 316–320.

Manley, K., Han, W., Zelin, G. and Lawrence, D. A. (2018). Crosstalk between the immune, endocrine, and nervous systems in immunotoxicology. *Current Opinion in Toxicology*. Elsevier, 10 pp. 37–45.

Marieb, E. N. and Hoehn, K. (2007). The endocrine system. *Human Anatomy & Physiology Eighth Edition; Beauparlant, S., Ed.; Benjamin Cummings* pp. 616–618.

Mehrpour, O., Karrari, P., Zamani, N., Tsatsakis, A. M. and Abdollahi, M. (2014). Occupational exposure to pesticides and consequences on male semen and fertility: a review. *Toxicology Letters*, 230(2) pp. 146–156.

Mocarelli, P., Gerthoux, P. M., Needham, L. L., Patterson, D. G., Limonta, G., Falbo, R., Signorini, S., Bertona, M., Crespi, C., Sarto, C., Scott, P. K., Turner, W. E. and Brambilla, P. (2011). Perinatal exposure to low doses of dioxin can permanently impair human semen quality. *Environmental Health Perspectives*, 119(5) pp. 713–718.

- Moriyama, K., Tagami, T., Akamizu, T., Usui, T., Saijo, M., Kanamoto, N., Hataya, Y., Shimatsu, A., Kuzuya, H. and Nakao, K. (2002). Thyroid hormone action is disrupted by bisphenol A as an antagonist. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. Oxford University Press, 87(11) pp. 5185–5190.
- Naidoo, S., London, L., Burdorf, A., Naidoo, R. and Kromhout, H. (2011). Spontaneous miscarriages and infant deaths among female farmers in rural South Africa. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*, 37(3) pp. 227–236.
- Nilsson, E., Larsen, G., Manikkam, M., Guerrero-Bosagna, C., Savenkova, M. I., & Skinner, M. K. (2012). Environmentally induced epigenetic transgenerational inheritance of ovarian disease. *PloS one*, 7(5), e36129.
- Oktem, O. and Oktay, K. (2008). The ovary: anatomy and function throughout human life. *Annals of the New York academy of sciences*. Wiley Online Library, 1127(1) pp. 1–9.
- Peretz, J., Vrooman, L., Ricke, W. A., Hunt, P. A., Ehrlich, S., Hauser, R., Padmanabhan, V., Taylor, H. S., Swan, S. H., VandeVoort, C. A. and Flaws, J. A. (2014). Bisphenol a and reproductive health: update of experimental and human evidence, 2007-2013. *Environmental Health Perspectives*, 122(8) pp. 775–786.
- Pincus, G., Thimann, K. V. and Astwood, E. B. (2017) *The hormones: physiology, chemistry, and applications*. Elsevier.
- Pineda, M. (2003). Female reproductive system. *McDonald's veterinary endocrinology and reproduction*. Iowa State Press, (Ed. 5) pp. 283–340.
- Portigal, C. L., Cowell, S. P., Fedoruk, M. N., Butler, C. M., Rennie, P. S. and Nelson, C. C. (2002). Polychlorinated biphenyls interfere with androgen-induced transcriptional activation and hormone binding. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 179(3) pp. 185–194.
- Raanan, R., Harley, K. G., Balmes, J. R., Bradman, A., Lipsett, M. and Eskenazi, B. (2015). Early-life exposure to organophosphate pesticides and pediatric respiratory symptoms in the CHAMACOS cohort. *Environmental health perspectives*. NLM-Export, 123(2) pp. 179–185.
- Ravnborg, T. L., Jensen, T. K., Andersson, A.-M., Toppari, J., Skakkebak, N. E. and Jørgensen, N. (2011). Prenatal and adult exposures to smoking are associated with adverse



effects on reproductive hormones, semen quality, final height and body mass index. *Human reproduction*. Oxford University Press, 26(5) pp. 1000–1011.

Sadasivaiah, S., Tozan, Y. and Breman, J. G. (2007). Dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT) for indoor residual spraying in Africa: how can it be used for malaria control? *Defining and Defeating the Intolerable Burden of Malaria III: Progress and Perspectives: Supplement to Volume 77 (6) of American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. American Society of Tropical Medicine and Hygiene.

Safe, S. (2013). Endocrine disruptors and falling sperm counts: lessons learned or not! *Asian Journal of Andrology*. Wolters Kluwer--Medknow Publications, 15(2) p. 191.

Sifakis, S., Androutopoulos, V. P., Tsatsakis, A. M. and Spandidos, D. A. (2017). Human exposure to endocrine disrupting chemicals: effects on the male and female reproductive systems. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 51, April, pp. 56–70.

Signorile, P. G., Spugnini, E. P., Citro, G., Viceconte, R., Vincenzi, B., Baldi, F. and Baldi, A. (2012). Endocrine disruptors in utero cause ovarian damages linked to endometriosis. *Frontiers in Bioscience (Elite Edition)*, 4(5) pp. 1724–1730.

Skinner, M. K., Manikkam, M. and Guerrero-Bosagna, C. (2011). Epigenetic transgenerational actions of endocrine disruptors. *Reproductive Toxicology (Elmsford, N.Y.)*, 31(3) pp. 337–343.

Smith, E. K., White, M. C., Weir, H. K., Peipins, L. A. and Thompson, T. D. (2012). Higher incidence of clear cell adenocarcinoma of the cervix and vagina among women born between 1947 and 1971 in the United States. *Cancer causes & control: CCC*, 23(1) pp. 207–211.

Solomon, K. R., Giesy, J. P., LaPoint, T. W., Giddings, J. M. and Richards, R. P. (2013). Ecological risk assessment of atrazine in North American surface waters. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 32(1) pp. 10–11.

Steger, K. and Weidner, W. (2011). Anatomy of the male reproductive system. *In Practical Urology: Essential Principles and Practice*. Springer, pp. 57–68.

Su, P.-H., Huang, P.-C., Lin, C.-Y., Ying, T.-H., Chen, J.-Y. and Wang, S.-L. (2012). The effect of in utero exposure to dioxins and polychlorinated biphenyls on reproductive development in eight year-old children. *Environment International*, 39(1) pp. 181–187.

Sweeney, M., Hasan, N., Soto, A. and Sonnenschein, C. (2015). Environmental endocrine disruptors: effects on the human male reproductive system. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. Springer, 16(4) pp. 341–357.

Thayer, K. A., Heindel, J. J., Bucher, J. R. and Gallo, M. A. (2012). Role of environmental chemicals in diabetes and obesity: a National Toxicology Program workshop review. *Environmental health perspectives*. National Institute of Environmental Health Sciences, 120(6) pp. 779–789.

Toft, G., Rignell-Hydbom, A., Tyrkiel, E., Shvets, M., Giwercman, A., Lindh, C. H., Pedersen, H. S., Ludwicki, J. K., Lesovoy, V., Hagmar, L., Spanó, M., Manicardi, G. C., Bonefeld-Jorgensen, E. C., Thulstrup, A. M. and Bonde, J. P. (2006). Semen quality and exposure to persistent organochlorine pollutants. *Epidemiology (Cambridge, Mass.)*, 17(4) pp. 450–458.

Turner, B. M. (2009). Epigenetic responses to environmental change and their evolutionary implications. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*. The Royal Society, 364(1534) pp. 3403–3418.

Tzatzarakis, M. N., Vakonaki, E., Kavvalakis, M. P., Barmpas, M., Kokkinakis, E. N., Xenos, K. and Tsatsakis, A. M. (2015). Biomonitoring of bisphenol A in hair of Greek population. *Chemosphere*, 118, January, pp. 336–341.

US Food and Drug Administration. Research, N. C. for T. (2022) *Endocrine Disruptor Knowledge Base*. FDA. FDA. [Online] [Accessed on 15th July 2022] <https://www.fda.gov/science-research/bioinformatics-tools/endocrine-disruptor-knowledge-base>.

Virtanen, H., Koskenniemi, J., Sundqvist, E., Main, K., Kiviranta, H., Tuomisto, JT, Tuomisto, J, Viluksela, M., Vartiainen, T. and Skakkebaek, N. (2012). Associations between congenital cryptorchidism in newborn boys and levels of dioxins and PCBs in placenta. *International journal of andrology*. Wiley Online Library, 35(3) pp. 283–293.

Woodruff, T. J., Zota, A. R. and Schwartz, J. M. (2011). Environmental chemicals in pregnant women in the United States: NHANES 2003-2004. *Environmental Health Perspectives*, 119(6) pp. 878–885.

Wu, M.-T., Wu, C.-F., Wu, J.-R., Chen, B.-H., Chen, E. K., Chao, M.-C., Liu, C.-K. and Ho, C.-K. (2012). The public health threat of phthalate-tainted foodstuffs in Taiwan: the policies the government implemented and the lessons we learned. *Environment International*, 44, September, pp. 75–79.

Yilmaz, B., Terekeci, H., Sandal, S. and Kelestimur, F. (2020). Endocrine disrupting chemicals: exposure, effects on human health, mechanism of action, models for testing and strategies for prevention. *Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders*, 21(1) pp. 127–147.

Zlatnik, M. G. (2016). Endocrine-disrupting chemicals and reproductive health. *Journal of midwifery & women's health*. Wiley Online Library, 61(4) pp. 442–455.

<https://www.endocrine.gr/endokrineis-adenes/>.

Bergmann et al.,(2013).

. <https://my.clevelandclinic.org/health/articles/9117-male-reproductive-system>.