



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ

Εθνικόν και Καποδιστριακόν  
Πανεπιστήμιον Αθηνών

— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

*“Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική:  
Κλινική Πράξη και Έρευνα”*

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**“ Επίδραση της Βισφαινόλης Α στη θυρεοειδική λειτουργία κατά την νεογνική, παιδική και εφηβική ηλικία: Συστηματική Ανασκόπηση ”**

**Διαμάντω Κουτάκη**

**A.M.: 7450162100014**

**Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή**

**Ευαγγελία Χαρμανδάρη, MD, MSc, PhD, MRCP (UK), CCT (UK)**  
**(Επιβλέπουσα)**

Καθηγήτρια Παιδιατρικής - Παιδιατρικής Ενδοκρινολογίας  
Ιατρική Σχολή Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

**Φλώρα Μπακοπούλου, MD, PhD**

Αν. Καθηγήτρια Παιδιατρικής - Εφηβικής Ιατρικής  
Ιατρική Σχολή Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

**Γεώργιος Παλτόγλου, MD, PhD**

*Παιδίατρος-Παιδοενδοκρινολόγος*

*Ακαδημαϊκός υπότροφος Β' Παιδιατρική Κλινική Εθνικού και Καποδιστριακού  
Πανεπιστημίου Αθηνών*

**ΑΘΗΝΑ**  
**Μάρτιος, 2023**



HELLENIC REPUBLIC

**National and Kapodistrian  
University of Athens**

— EST. 1837 —

**School of Health Sciences  
Department of Medicine**

**MASTER PROGRAM IN**

***“General Pediatrics and Pediatric Subspecialties:  
Clinical Practice and Research”***

**MASTER THESIS**

**“The Impact of Bisphenol A on Thyroid Function in Neonates and  
Children: A Systematic Review of the Literature”**

**Diamanto Koutaki**

**Register Number: 7450162100014**

**Examining Board Members**

**Professor Evangelia Charmandari, MD, MSc, PhD, MRCP(UK), CCST(UK)  
(Supervisor)**

Professor of Pediatrics – Pediatric and Adolescent Endocrinology  
National and Kapodistrian University of Athens Medical School

**Flora Bacopoulou, MD, PhD**

Associate Professor of Pediatrics – Adolescent Medicine  
National and Kapodistrian University of Athens Medical School

**George Paltoglou, MD, PhD**

Consultant Pediatric Endocrinologist

**Athens  
March, 2023**

© [2023]

Ιατρική Σχολή Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών (ΕΚΠΑ)

[ Κουτάκη Διαμάντω, Ιατρός]

*Η παρούσα Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία, η οποία εκπονήθηκε στα πλαίσια του Π.Μ.Σ. “ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΙ ΕΞΕΙΔΙΚΕΥΜΕΝΗ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ: ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΡΑΞΗ ΚΑΙ ΕΡΕΥΝΑ” αποτελεί συνιδιοκτησία του ΕΚΠΑ και του/της φοιτητή/τριας, ο/η καθένας/μία από τους/τις οποίους/ες έχει το δικαίωμα ανεξάρτητης χρήσης και αναπαραγωγής τους (στο σύνολο ή τμηματικά) για διδακτικούς και ερευνητικούς σκοπούς, σε κάθε περίπτωση αναφέροντας τον τίτλο και τον/την συγγραφέα και το ΕΚΠΑ όπου εκπονήθηκε η Διπλωματική Εργασία καθώς και τον Επιβλέποντα και την άλλα μέλη της Εξεταστικής Επιτροπής.*



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ

Εθνικόν και Καποδιστριακόν  
Πανεπιστήμιον Αθηνών

— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

## ΒΕΒΑΙΩΣΗ ΕΚΠΟΝΗΣΗΣ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

«Δηλώνω υπεύθυνα ότι η συγκεκριμένη Διπλωματική Εργασία με τίτλο:

**Επίδραση της Βισφαινόλης Α στη θυρεοειδική λειτουργία κατά την νεογνική, παιδική και εφηβική ηλικία: Συστηματική Ανασκόπηση**

για τη λήψη του μεταπτυχιακού τίτλου σπουδών του **Π.Μ.Σ. “ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΙ ΕΞΕΙΔΙΚΕΥΜΕΝΗ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ: ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΡΑΞΗ ΚΑΙ ΕΡΕΥΝΑ”**, της Ιατρικής Σχολής του ΕΚΠΑ, έχει συγγραφεί από εμένα προσωπικά και δεν έχει υποβληθεί ούτε έχει εγκριθεί στο πλαίσιο κάποιου άλλου μεταπτυχιακού ή προπτυχιακού τίτλου σπουδών, στην Ελλάδα ή στο εξωτερικό.

Η εργασία αυτή αντιπροσωπεύει τις προσωπικές μου απόψεις επί του θέματος.

Κατά τη συγγραφή, ακολούθησα την πρέπουσα ακαδημαϊκή δεοντολογία. Οι πηγές στις οποίες ανέτρεξα για την εκπόνηση της συγκεκριμένης διπλωματικής αναφέρονται στο σύνολό τους, δίνοντας πλήρεις αναφορές στους συγγραφείς, συμπεριλαμβανομένων και των πηγών που ενδεχομένως χρησιμοποιήθηκαν από το διαδίκτυο. Έχω επίσης αποφύγει οποιαδήποτε ενέργεια που συνιστά παράπτωμα λογοκλοπής. Γνωρίζω ότι η λογοκλοπή μπορεί να επισύρει ποινή ανάκλησης του πτυχίου μου.

Σε κάθε περίπτωση, αναληθούς ή ανακριβούς δηλώσεως, υπόκειμαι στις συνέπειες που προβλέπονται στον Κανονισμό Σπουδών του Μεταπτυχιακού Προγράμματος Σπουδών στην Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα, και στις διατάξεις που προβλέπει η Ελληνική και Κοινοτική Νομοθεσία περί πνευματικής ιδιοκτησίας».

Η ΔΗΛΟΥΣΑ

Υπογραφή:

Όνοματεπώνυμο: Διαμάντω Κουτάκη

Αριθμός Μητρώου: 7450162100014

*Στο σύζυγό μου, Μιχάλη, και στην οικογένειά μου για την πολύτιμη στήριξη και  
αγάπη τους.*

## **ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ**

*Θα ήθελα να ευχαριστήσω τα μέλη της τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής για την συνεχή καθοδήγηση μέσα από την πολύτιμη εμπειρία τους.*

*Ιδίως, την επιβλέπουσα κα Ευαγγελία Χαρμανδάρη καθώς μέσα από την πολυετή κλινική και ερευνητική της εμπειρία έγινε εφικτή η διεξαγωγή και η επιτυχής ολοκλήρωση της διπλωματικής μου εργασίας.*

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

**ΤΙΤΛΟΣ:** Επίδραση της Βισφαινόλης Α στη θυρεοειδική λειτουργία κατά την νεογνική, παιδική και εφηβική ηλικία: Συστηματική Ανασκόπηση

**ΕΙΣΑΓΩΓΗ:** Η Βισφαινόλη Α (BPA) είναι ένας ενδοκρινικός διαταράκτης που χρησιμοποιείται ευρέως σε πλαστικά προϊόντα και μπορεί να έχει δυσμενή επίδραση σε διάφορες φυσιολογικές λειτουργίες στα παιδιά.

**ΣΚΟΠΟΣ:** Σκοπός της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης είναι να συνοψίσει την τρέχουσα γνώση για την επίδραση των συγκεντρώσεων της BPA στη λειτουργία του θυρεοειδούς σε νεογνά, παιδιά και εφήβους.

**ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ:** Πραγματοποιήθηκε συστηματική αναζήτηση στις βάσεις δεδομένων Medline, Scopus, Clinical Trials.gov, Cochrane Central Register of Controlled Trials CENTRAL και Google Scholar, σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του πρωτοκόλου PRISMA για συστηματικές ανασκοπήσεις (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses). Συμπεριλήφθηκαν μόνο μελέτες ασθενών-μαρτύρων, συγχρονικές και μελέτες κοόρτης που αξιολόγησαν τη σχέση μεταξύ της βισφαινόλης Α και της λειτουργίας του θυρεοειδούς σε νεογνά και παιδιά ηλικίας μικρότερης των 18 ετών. Αρχικά, αξιολογήθηκαν 102 άρθρα, τα οποία περιορίστηκαν σε 73 άρθρα μετά τον αποκλεισμό των διπλότυπων. Συνολικά 73 άρθρα αξιολογήθηκαν από δύο ανεξάρτητους ερευνητές με βάση τον τίτλο/περίληψη και τα προκαθορισμένα κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού. Σύμφωνα με τα κριτήρια επιλεξιμότητας, επιλέχθηκαν 18 άρθρα πλήρους κειμένου για περαιτέρω αξιολόγηση. Τελικά, στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση συμπεριλήφθηκαν 12 άρθρα πλήρους κειμένου.

**ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ:** Οι συμπεριληφθέντες μελέτες προσφέρουν δεδομένα που υποδηλώνουν αρνητική συσχέτιση των συγκεντρώσεων BPA με την TSH στα παιδιά, έναν εξαρτώμενο από το φύλο τρόπο δράσης και μια πιθανή επίδραση στην ομαλή νευροανάπτυξη. Ωστόσο, τα αποτελέσματα είναι ασαφή σε σχέση με συγκεκριμένες συγκεντρώσεις θυρεοειδικών ορμονών και την επίδραση στην αυτοανοσία του θυρεοειδούς.

**ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ:** Η πιθανή αρνητική επίδραση της BPA στον αναπτυσσόμενο θυρεοειδή αδένα των παιδιών που μπορεί να επηρεάσει την ομαλή νευροανάπτυξη, υποδηλώνει την ανάγκη σχεδιασμού μελετών που θα αποσαφηνίζουν τους υποκείμενους μηχανισμούς και τις επιδράσεις της BPA στη λειτουργία του θυρεοειδούς κατά την πρώιμη ζωή.

**ΘΕΜΑΤΙΚΗ ΠΕΡΙΟΧΗ:** Ενδοκρινικοί Διαταράκτες

**ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ:** Βισφαινόλη; Παιδιατρική; Νεογνό; T4; T3;

## **ABSTRACT**

**TITLE:** The Impact of Bisphenol A on Thyroid Function in Neonates and Children: A Systematic Review of the Literature

**BACKGROUND:** Bisphenol A (BPA) is an endocrine-disrupting chemical widely used in plastic products that may have an adverse effect on several physiologic functions in children.

**AIM:** The aim of this systematic review is to summarize the current knowledge on the impact of BPA concentrations on thyroid function in neonates, children, and adolescents.

**METHODOLOGY:** A systematic search of Medline, Scopus, Clinical Trials.gov, Cochrane Central Register of Controlled Trials CENTRAL, and Google Scholar databases according to PRISMA guidelines was performed. Only case–control, cross-sectional, and cohort studies that assessed the relationship between Bisphenol A and thyroid function in neonates and children aged <18 years were included. Initially, 102 articles were assessed, which were restricted to 73 articles after exclusion of duplicates. A total of 73 articles were assessed by two independent researchers based on the title/abstract and the predetermined inclusion and exclusion criteria. According to the eligibility criteria, 18 full-text articles were selected for further assessment. Finally, 12 full-text articles were included in the present systematic review.

**RESULTS:** The presented studies offer data that suggest a negative correlation of BPA concentrations with TSH in children, a gender-specific manner of action, and a potential effect on proper neurodevelopment. However, the results are inconclusive with respect to specific thyroid hormone concentrations and the effect on thyroid autoimmunity.

**CONCLUSIONS:** The potential negative effect of BPA in the developing thyroid gland of children that may affect proper neurodevelopment, suggesting the need to focus future research on designing studies that elucidate the underlying mechanisms and the effects of BPA in thyroid function in early life.

**SUBJECT AREA:** Endocrine Disruptors

**KEYWORDS:** bisphenol; pediatric; infants; T4; T3;



## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

<b>ΠΕΡΙΛΗΨΗ</b> .....	<b>(7)</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>(8)</b>
<b>ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ</b> .....	<b>(9)</b>
<b>ΠΙΝΑΚΑΣ ΟΡΟΛΟΓΙΑΣ</b> .....	<b>(11)</b>
<b>ΠΙΝΑΚΑΣ ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΩΝ</b> .....	<b>(12)</b>
<b>ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ</b> .....	<b>(14)</b>
<b>ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ</b> .....	<b>(15)</b>
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΕΝΔΟΚΡΙΝΙΚΟΣ ΔΙΑΤΑΡΑΚΤΗΣ</b> .....	<b>(16)</b>
1.1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	(16)
1.2. ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΔΡΑΣΗΣ ΕΝΔΟΚΡΙΝΙΚΩΝ ΔΙΑΤΑΡΑΚΤΩΝ.....	(17)
1.3. ΜΕΤΑΔΟΣΗ ΕΝΔΟΚΡΙΝΙΚΩΝ ΔΙΑΤΑΡΑΚΤΩΝ.....	(21)
1.4. ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΕΝΔΟΚΡΙΝΙΚΩΝ ΔΙΑΤΑΡΑΚΤΩΝ.....	(22)
1.4.1. Παχυσαρκία και Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου II.....	(24)
1.4.2. Γυναικεία και ανδρική αναπαραγωγή .....	(24)
1.4.3. Ορμονοευσταθισμένοι καρκίνοι.....	(25)
1.4.4. Διαταραχές της θυρεοειδικής λειτουργίας .....	(26)
1.4.5. Νευρο-ανάπτυξη .....	(26)
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: Βισφαινόλη Α</b> .....	<b>(28)</b>
2.1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	(28)
2.2. ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΒΙΣΦΑΙΝΟΛΗΣ Α.....	(31)
2.3 ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΤΗΣ ΒΙΣΦΑΙΝΟΛΗΣ Α.....	(32)
2.3.1. Βισφαινόλη Α και ενδοκρινικό σύστημα.....	(33)
2.3.2. Βισφαινόλη Α και αναπαραγωγικό σύστημα.....	(34)
2.3.3. Βισφαινόλη Α και ανοσοποιητικό σύστημα .....	(35)
2.3.4. Βισφαινόλη Α και καρκινογένεση.....	(35)
2.3.5. Βισφαινόλη Α και νευρική ανάπτυξη.....	(36)
2.3.6. Βισφαινόλη Α και μεταβολισμός	
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΔΡΑΣΗΣ ΒΙΣΦΑΙΝΟΛΗΣ Α</b> .....	<b>(37)</b>
3.1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	(37)
3.2. ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΔΡΑΣΗΣ .....	(38)
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΒΙΣΦΑΙΝΟΛΗ Α ΚΑΙ ΘΥΡΕΟΕΙΔΗΣ</b> .....	<b>(41)</b>
4.1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	(41)
4.2. ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΔΡΑΣΗΣ .....	(41)

<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ</b> .....	<b>(43)</b>
5.1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ-ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ ΚΕΝΟ .....	(43)
5.2. ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ .....	(43)
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6: ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ</b> .....	<b>(44)</b>
6.1. ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ .....	(44)
6.2. ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΕΝΤΑΞΗΣ ΚΑΙ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΥ .....	(44)
6.3. ΑΝΑΖΗΤΗΣΗ ΤΗΣ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ.....	(45)
6.4. ΕΠΙΛΟΓΗ ΤΩΝ ΜΕΛΕΤΩΝ .....	(45)
6.5. ΑΝΑΣΥΡΣΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ .....	(47)
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ</b> .....	<b>(48)</b>
7.1. ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΒΙΣΦΑΙΝΟΛΗΣ Α ΣΤΙΣ ΘΥΡΕΟΕΙΔΙΚΕΣ ΟΡΜΟΝΕΣ .....	(48)
7.2. ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΒΙΣΦΑΙΝΟΛΗΣ Α ΣΤΟΝ ΟΓΚΟ ΤΟΥ ΘΥΡΕΟΕΙΔΟΥΣ .....	(50)
7.3. ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΒΙΣΦΑΙΝΟΛΗΣ Α ΣΤΗ ΘΥΡΕΟΕΙΔΙΚΗ ΑΥΤΟΑΝΟΣΙΑ .....	(50)
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8: ΣΥΖΗΤΗΣΗ</b> .....	<b>(55)</b>
8.1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	(55)
8.2. ΣΥΖΗΤΗΣΗ .....	(55)
8.3. ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ.....	(58)
8.4. ΠΛΕΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ .....	(58)
8.5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ .....	(59)
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 9: ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ</b> .....	<b>(60)</b>
<b>ΠΑΡΑΡΤΗΜΑΤΑ</b> .....	<b>(77)</b>
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Α: ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ PRISMA.....	(78)

## ΠΙΝΑΚΑΣ ΟΡΟΛΟΓΙΑΣ

<b>Ελληνικός Όρος</b>	<b>Ξενόγλωσσος όρος</b>
Αλβουμίνη ανθρώπινου ορού	Human serum albumin
Βισφαινόλη Α	Bisphenol A
Διχλωροδιφαινυλτριχλωροαιθάνιο	Dichlorodiphenyltrichloroethane
Ενδοκρινικός Διαταράκτης	Endocrine Disrupting Chemical
Ενεργοποιημένος υποδοχέας γ των πολλαπλασιαστών των υπεροξεισωματίων	Peroxisome proliferator-activated receptor-γ
Θυρεοειδική εκκριτική χωρητικότητα	Thyroid incretory capacity
Λόγος πιθανοτήτων	Odds Ratio
Πολυβρωμιωμένους διαιθυλαιθέρες	Polybrominated diethyl ethers
Πολυχλωριωμένα διφαινύλια	Polychlorinated biphenyls
Σφαιρίνη που δεσμεύει τη θυροξίνη	Thyroxine-binding globulin
Τρανσθυρετίνη	Transthyretin

## **ΠΙΝΑΚΑΣ ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΩΝ**

### **Ελληνικοί όροι**

ΔΑΦ: Διαταραχή του φάσματος του αυτισμού

ΔΜΣ: Δείκτης Μάζας Σώματος

ΕΔ: Ενδοκρινικός Διαταράκτης

ΜΣ: Μεταβολικό σύνδρομο

ΣΔ: Σακχαρώδης διαβήτης

### **Ξερόγλωσσοι όροι**

BPA: Bisphenol A

CI: Confidence interval

DDT: Dichlorodiphenyltrichloroethane

DOHaD: developmental origins of health and disease

EDC: Endocrine Disrupting Chemical

EGFR: Epidermal growth factor receptor

ELISA: Enzyme-linked immunosorbent assay

EPA: Environmental Protection Agency

ER: Estrogen Receptor

Foxe1: Forkhead box E1

GC-MS: Gas Chromatography Mass Spectrometry

HAS: Human serum albumin

HPLC: High-performance liquid chromatography

LC-MS/MS: Liquid Chromatography Tandem Mass Spectrometry

LH: Luteinizing hormone

MS: Mass spectrometry

N-CoRs: nuclear receptor co-repressors

Nkx2-1: NK2 homeobox 1

Pax8: Paired box 8

PBDEs: Polybrominated diethyl ethers

PCBs: Polychlorinated biphenyls

PPAR $\gamma$ : Peroxisome proliferator-activated receptor

PRISMA: Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses

RIA: Radioimmunoassay

Slc5a5: Solute carrier family 5 member 5

TBG: Thyroxine-binding globulin

Tg: thyroglobulin

TPO: Thyroid-peroxidase

TSH: Thyroid stimulating hormone

TR: Thyroid Receptor

Treg: Regulatory T cells

TRH: Thyrotropin-releasing hormone

TSH-R: Thyroid stimulating hormone-receptor

TTR: Transthyretin

T3: Triiodothyronine

T4: Thyroxine

UGT: diphosphate-glucuronosyl transferase

VGSC: Voltage Gated Sodium Channel

WHO: World Health Organization

## **ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ**

Πίνακας 1. Κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού.....	(45)
Πίνακας 2. Γενικά χαρακτηριστικά των μελετών που συμπεριλήφθηκαν.....	(51)
Πίνακας 3. Μέσες συγκεντρώσεις της Βισφαινόλης και των θυρεοειδικών ορμονών .....	(52)
Πίνακας 4. Στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις (r), λόγοι πιθανοτήτων (ΛΠ), ή μοντέλα λογιστικής παλινδρόμησης (βήτα) της συσχέτισης της Βισφαινόλης με τις TSH, T4, και T3. .....	(54)

## **ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ**

Εικόνα 1. Δομική ομοιότητα ενδοκρινικών διαταρακτών με την 17-β-οιστραδιόλη.....	(18)
Εικόνα 2. Σχηματική αναπαράσταση της δράσης των ενδοκρινικών διαταρακτών. ....	(20)
Εικόνα 3. Μοντέλο των ενδοκρινικών συστημάτων που αποτελούν στόχο των ενδοκρινικών διαταρακτών .....	(23)
Εικόνα 4. Χημική δομή της Βισφαινόλης Α .....	(30)
Εικόνα 5. Τρισδιάστατη χημική δομή της Βισφαινόλης Α.....	(30)
Εικόνα 6. Βισφαινόλη Α ως ενδοκρινικός διαταράκτης .....	(37)
Εικόνα 7. Αλληλεπίδραση της Βισφαινόλης Α με τους υποτύπους των υποδοχέων οιστρογόνων. ....	(39)
Εικόνα 8. Διάγραμμα ροής της συστηματικής ανασκόπησης. ....	(46)

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΕΝΔΟΚΡΙΝΙΚΟΣ ΔΙΑΤΑΡΑΚΤΗΣ

### 1.1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα τελευταία χρόνια έχει σημειωθεί τεράστια αύξηση στην παραγωγή διαφορετικών τύπων χημικών ουσιών σε παγκόσμια κλίμακα. Αν και αυτές οι χημικές ουσίες έχουν αποδειχθεί να είναι χρήσιμες για πολλές πτυχές της σύγχρονης ζωής, όλο και περισσότερο αναγνωρίζεται ότι μπορεί να μολύνουν το περιβάλλον και να προκαλέσουν βλαπτικές επιδράσεις στους ανθρώπους σε διαφορετικό βαθμό. Όλο και περισσότερα δεδομένα καταδεικνύουν την επίδραση περιβαλλοντικών χημικών ουσιών στην ανθρώπινη υγεία, οι οποίες ονομάζονται ενδοκρινικοί διαταράκτες (ΕΔ) (1). Ιστορικά, ο όρος «ενδοκρινικός διαταράκτης» εφευρέθηκε στις αρχές της δεκαετίας του 1990 από τον Theo Colborn και τους συναδέλφους του, οι οποίοι εξέδωσαν μια δήλωση συναίνεσης σχετικά με τις επιπτώσεις των ενδοκρινικών διαταρακτών για την υγεία του ανθρώπου και του περιβάλλοντος και αργότερα, το 1996, ορίστηκαν από τον Οργανισμό Προστασίας του Περιβάλλοντος των ΗΠΑ (U.S. Environmental Protection Agency-EPA) (2,3). Σύμφωνα με τον Οργανισμό Προστασίας Περιβάλλοντος της Αμερικής, ως ενδοκρινικός διαταράκτης ορίζεται ένας εξωγενής παράγοντας ο οποίος παρεμβαίνει στη σύνθεση, την έκκριση, τη μεταφορά, τον μεταβολισμό, τη δεσμευτική δράση ή την αποβολή φυσικών ορμονών, οι οποίες είναι υπεύθυνες για την ομοίωση, την αναπαραγωγή και την ανάπτυξη (1). Αυτός ο παράγοντας ορίζεται περαιτέρω από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (WHO) ως μια εξωγενής ουσία ή μείγμα ουσιών που μεταβάλλει τη λειτουργία (ή λειτουργίες) του ενδοκρινικού συστήματος και συνεπώς προκαλεί δυσμενείς επιδράσεις σε έναν άθικτο οργανισμό ή στους απογόνους του ή (υπο) πληθυσμούς (4).

Πρόκειται για μια ετερογενή ομάδα ουσιών, οι οποίες μπορεί να ανιχνευθούν σε ένα ευρύ φάσμα προϊόντων καθημερινής χρήσης, όπως προϊόντα της χημικής βιομηχανίας, τα γεωργικά φάρμακα καθώς και σε φάρμακα και ουσίες που απαντώνται στη φύση, όπως τα φυτοοιστρογόνα. Τα πιο κοινά περιλαμβάνουν τα πολυχλωριωμένα διφαινύλια (polychlorinated biphenyls- PCBs), τους πολυβρωμιωμένους διαιθυλαιθέρες (polybrominated diethyl ethers-PBDEs), τις διοξίνες, τους πλαστικοποιητές (βισφαινόλη Α και φθαλικές ενώσεις), τα φυτοφάρμακα (δichλωροδιφαινυλτριχλωροαιθάνιο-dichlorodiphenyltrichloroethane-DDT), τα μυκητοκτόνα (βινκλοζολίνη) και τα ζιζανιοκτόνα

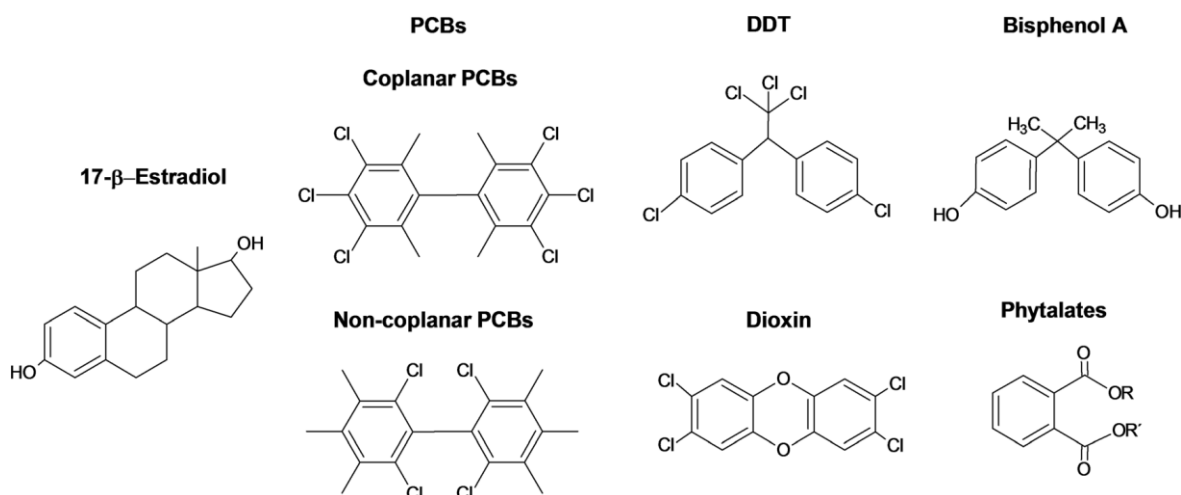


(5,6). Εκτιμάται ότι υπάρχουν πάνω από 1000 ουσίες που φέρουν ιδιότητες ενδοκρινικού διαταράκτη (7).

Εξαιτίας της πρωτοφανούς αύξησης της παραγωγής και χρήσης βιομηχανικών και γεωργικών χημικών προϊόντων τις τελευταίες δεκαετίες, οι άνθρωποι φαίνεται να είναι εκτεθειμένοι σε μια μεγάλη ποικιλία ΕΔ (1). Έχουν συσχετιστεί με πληθώρα δυσμενών επιπτώσεων στον ανθρώπινο οργανισμό, όπως την ανάπτυξη της παχυσαρκίας και του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (ΣΔ2), την καρδιαγγειακή νόσο, τη γυναικεία και την ανδρική αναπαραγωγή, τους ορμονοευαίσθητους καρκίνους, διαταραχές του θυρεοειδούς και διαταραχές στην νευροανάπτυξη και τον οστικό μεταβολισμό (7,8). Επιπρόσθετα, ο χρόνος της έκθεσης φαίνεται να είναι πολύ σημαντικός, καθώς, το αναπτυσσόμενο έμβρυο και τα νεογνά είναι τα πιο ευάλωτα σε ενδοκρινικές διαταραχές με μεγαλύτερο κίνδυνο όταν σχηματίζονται τα όργανα και τα νευρικά συστήματα. Πέρα, όμως, από τον χρόνο έκθεσης η επίδραση επηρεάζεται από τα πιθανά μίγματα ουσιών, καθώς σπάνια η μόλυνση οφείλεται αποκλειστικά σε έναν παράγοντα, από την απάντηση που μπορεί να μην είναι αναλογική, το χρόνο μεταξύ έκθεσης και απάντησης και τέλος από επιγενετικές επιδράσεις (1).

## 1.2. Μηχανισμοί δράσης των ενδοκρινικών διαταρακτών

Όταν εισήχθη ο ορισμός του ενδοκρινικού διαταράκτη το 1991, οι ερευνητές επικεντρώθηκαν κυρίως στις οιστρογονικές επιδράσεις των χημικών ουσιών που ρυπαίνουν το περιβάλλον και ως εκ τούτου αποκαλούνται και ως ξενο-οιστρογόνα (3). Πράγματι, αρκετές ενώσεις φάνηκε ότι παρουσίαζαν οιστρογονικές, αντι-οιστρογονικές, ανδρογονικές και αντι-ανδρογονικές επιδράσεις σε διάφορες μελέτες *in vivo* και *in vitro* (9–11). Ωστόσο, με το πέρασμα των ετών έγινε εμφανές ότι η ερμηνεία των μηχανισμών δράσης τους είναι μία πολύ πιο σύνθετη και πολύπλοκη διαδικασία, και ότι παρουσιάζουν πολλοί περισσότερους μηχανισμούς δράσης. Δεδομένου ότι οι ουσίες που περιλαμβάνονται στους ΕΔ είναι ποικίλες από πολλές απόψεις και δεν φαίνεται να έχουν συγκεκριμένες ομοιότητες στη δομή και τη φύση, είναι αρκετά δύσκολο να προβλεφθούν οι μηχανισμοί δράσης τους (Εικόνα 1).



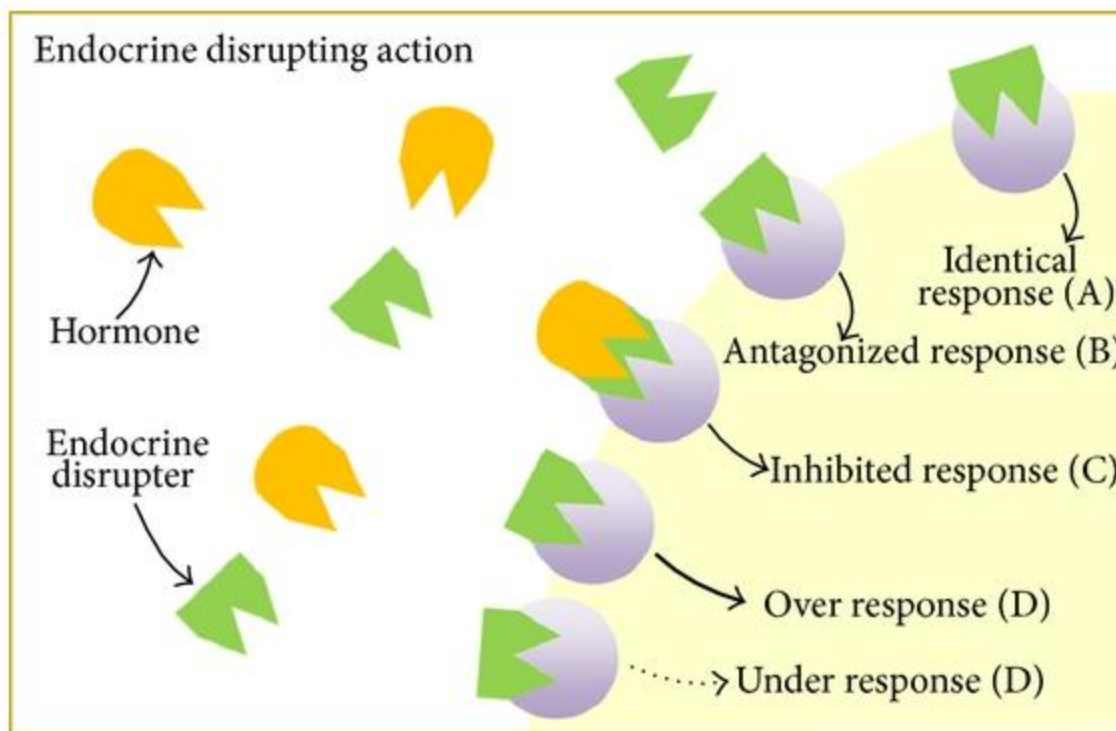
**Εικόνα 1.** Δομική ομοιότητα ενδοκρινικών διαταρακτών με την 17-β-οιστραδιόλη. Οι ενδοκρινικοί διαταράκτες περιλαμβάνουν διάφορες ομάδες χημικών ουσιών όπως βιομηχανικούς διαλύτες, φυτοφάρμακα, πλαστικοποιητές και φαρμακευτικούς παράγοντες. ( Yilmaz et al. 2019).

Για να κατανοήσουμε την έννοια της ενδοκρινικής διαταραχής, θα πρέπει πρώτα να έχουμε μια σαφή αντίληψη για το ενδοκρινικό σύστημα, ένα σύστημα που αποτελείται από πολλούς αλληλεπιδρώντες ιστούς που συνομιλούν μεταξύ τους και με το υπόλοιπο σώμα χρησιμοποιώντας σήματα που διαμεσολαβούνται από μόρια τα οποία ονομάζονται ορμόνες (12). Το σύστημα αυτό είναι υπεύθυνο για τον έλεγχο ενός αριθμού διαδικασιών στο σώμα που ξεκινούν από τις διαδικασίες της πρώιμης ανάπτυξης, όπως η κυτταρική διαφοροποίηση για την ανάπτυξη και τον σχηματισμό οστών μέχρι την ήβη και την ενηλικίωση, ελέγχοντας τις λειτουργίες των ιστών και των οργάνων. Το σύστημα δρα μέσω ορμονών που ταξιδεύουν μέσω του αίματος για να παράγουν αποτελέσματα σε μακρινά κύτταρα και ιστούς μέσω ολοκληρωμένων σύνθετων οδών επικοινωνίας που συνήθως περιλαμβάνουν υποδοχείς ορμονών. Υπάρχουν περίπου 50 διαφορετικές ορμόνες και μόρια που σχετίζονται με τις ορμόνες (κυτοκίνες και νευροδιαβιβαστές) στους ανθρώπους που ενσωματώνουν και ελέγχουν τις φυσιολογικές λειτουργίες του σώματος κατά μήκος και μεταξύ ιστών και οργάνων κατά τη διάρκεια της ζωής. Οι ορμόνες και οι οδοί σηματοδότησής τους είναι πολύ κρίσιμες για τη λειτουργία κάθε ιστού και οργάνου τόσο στα σπονδυλωτά όσο και στα ασπόνδυλα και είναι συχνά πολύ παρόμοιες σε όλα τα είδη. Έτσι, οι ενδοκρινικοί διαταράκτες μπορούν να δρουν με τους εξής τρόπους (Εικόνα 2):

- I. Μπορούν να μιμηθούν ορμόνες που υπάρχουν στο σώμα φυσιολογικά, όπως τα οιστρογόνα, τα ανδρογόνα και οι θυρεοειδικές ορμόνες, και ενδεχομένως με αυτόν τον τρόπο να προκαλούν υπερδιέγερση (13).
- II. Επιπλέον, μπορούν να δρουν ως ανταγωνιστές, όταν συνδέονται με τους υποδοχείς της ενδογενούς ορμόνης εντός του κυττάρου, με αποτέλεσμα η φυσιολογική ενδογενής ορμόνη δεν μπορεί να συνδεθεί με τους υποδοχείς και τελικά δεν παράγεται σήμα και το σώμα αποτυγχάνει να ανταποκριθεί σωστά. Παραδείγματα χημικών ουσιών που αναστέλλουν ή ανταγωνίζονται τις ορμόνες είναι τα αντιοιστρογόνα και τα αντι-ανδρογόνα.
- III. Τέλος, παρεμβαίνουν ή μπλοκάρουν τις φυσικές ορμόνες ή τους υποδοχείς τους, τροποποιώντας το μεταβολισμό τους στο ήπαρ, ή τροποποιούν την έκφραση συγκεκριμένων υποδοχέων.

Γενικά, η αλληλεπίδραση των ΕΔ με υποδοχείς μπορεί να ταξινομηθεί σε δύο μεγάλες κατηγορίες: τους μεμβρανικούς υποδοχείς και τους πυρηνικούς υποδοχείς. Αυτοί που δεσμεύουν τους μεμβρανικούς υποδοχείς μπορούν να διαταράξουν τις μη γενωμικές οδούς σηματοδότησης. Επιπρόσθετα, μπορούν να δρουν μέσω διαφόρων τύπων υποδοχέων όπως πυρηνικών υποδοχέων, μη πυρηνικών υποδοχέων στεροειδών ορμονών (π.χ. μεμβρανικών), μη στεροειδών υποδοχέων (π.χ. υποδοχέων νευροδιαβιβαστών όπως ο υποδοχέας σεροτονίνης, ο υποδοχέας ντοπαμίνης, ο υποδοχέας νορεπινεφρίνης), ορφανών υποδοχέων, ενζυμικών μονοπατιών που εμπλέκονται στη βιοσύνθεση και/ή στο μεταβολισμό των στεροειδών και πολυάριθμους άλλους μηχανισμούς που συγκλίνουν στο ενδοκρινικό και το αναπαραγωγικό σύστημα (1).

Αξίζει να αναφερθεί πως φαίνεται να δρουν σε πολύ μικρές δόσεις με ιστο-ειδική και διφασική, σχήματος U ή ανεστραμμένου U, καμπύλη δόσης-απόκρισης (δηλαδή, η καμπύλη δόσης-απόκρισης δεν είναι μονότονη). Επομένως, η έκθεση ακόμη και σε μικρές δόσεις μπορεί να σχετίζεται με ανεπιθύμητες επιπτώσεις στην υγεία (14). Τέλος, τα τελευταία χρόνια έγινε κατανοητό πως μπορούν να δρουν και μέσω γενωμικών μηχανισμών καθώς, επίσης, να πραγματοποιούν επιγενετικές αλλαγές, όπως η μεθυλίωση του DNA και/ή ακετυλίωση και τροποποιήσεις των ιστονών (15). Οι επιγενετικές τροποποιήσεις είναι ένας από τους πιο πιθανούς τρόπους μέσω από τους οποίους οι ΕΔ μπορεί να έχουν μακροπρόθεσμες επιπτώσεις.



**Εικόνα 2.** Σχηματική αναπαράσταση της δράσης των ενδοκρινικών διαταρακτών. Οι ενδοκρινικές και αναπαραγωγικές επιδράσεις των ενώσεων αυτών μπορεί να είναι συνέπεια της ικανότητάς τους (α) να μιμούνται φυσικές ορμόνες, (β) να ανταγωνίζονται τη δράση τους, (γ) να μεταβάλλουν τον τρόπο σύνθεσης και μεταβολισμού τους, ή (δ) να τροποποιούν τις εκφράσεις συγκεκριμένων υποδοχέων. (Sosa-Ferrera et al., 2013)

Αν και γνωρίζουμε όλο και περισσότερο τους μηχανισμούς με τους οποίους λειτουργούν οι ΕΔ στα βιολογικά συστήματα, δεν μπορούμε να πούμε με βεβαιότητα ότι εμπλέκονται σε μια συγκεκριμένη ασθένεια (1). Μια σειρά από προκλήσεις ανακύπτουν, όπως, ο μοναδικός ρυθμός έκθεσης του κάθε ατόμου σε μια ποικιλία γνωστών και άγνωστων ΕΔ, ατομικές διαφορές στο μεταβολισμό και τη σύνθεση του σώματος (που μπορεί να οδηγήσουν σε διακύμανση του χρόνου ημίσειας ζωής, η παραμονή και η αποικοδόμηση στα υγρά και τους ιστούς του σώματος κ.λπ.), καθώς και διαφορές σε επίπεδο γενετικών πολυμορφισμών. Όλα αυτά πρέπει να ξεπεραστούν για να εξακριβώσουμε την ακριβή συμμετοχή τους στην τελική επίδραση. Επιπλέον, οι ανθρώπινες διαταραχές είναι πιθανότερο να είναι αποτέλεσμα μίας χρόνιας έκθεσης σε χαμηλές ποσότητες μειγμάτων και ο λανθάνων χρόνος μεταξύ της έκθεσης και της εμφάνισης κλινικών διαταραχών δημιουργεί μια περαιτέρω πρόκληση όταν κάποιος προσπαθεί να μιλήσει για σχέση σε ατομικό επίπεδο.

### 1.3. Μετάδοση Ενδοκρινικών Διαταρακτών

Οι άνθρωποι εκτίθενται σε ένα ευρύ φάσμα χημικών ουσιών μέσω διαφόρων οδών. Η μετάδοση περιβαλλοντικών ρύπων στον ανθρώπινο οργανισμό εμφανίζεται κατά κανόνα με μη συνειδητό τρόπο κατά την διάρκεια συνήθων δραστηριοτήτων της καθημερινής ζωής (7). Η έκθεση των ανθρώπων στους ΕΔ εμφανίζεται κυρίως με την κατάποση και σε κάποιο βαθμό με την εισπνοή και δια μέσου του δέρματος (16).

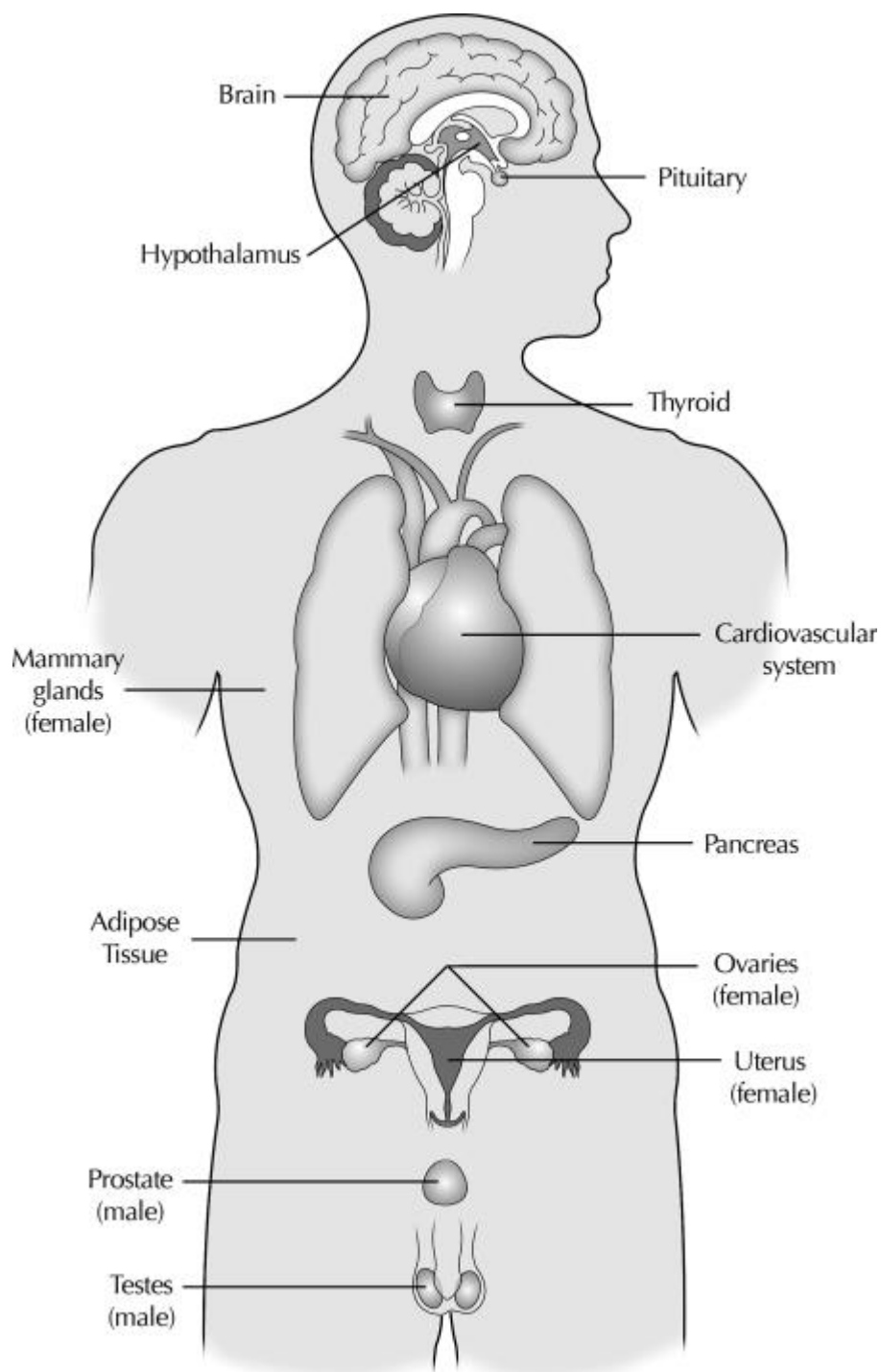
Πιο αναλυτικά, η από του στόματος πρόσληψη μέσω της διατροφής είναι η κύρια οδός εισόδου των επίμονων οργανοχλωρικών ρύπων και άλλων ΕΔ στο ανθρώπινο σώμα, και αντιπροσωπεύει περισσότερο από το 90% της συνολικής χημικής έκθεσης (17,18). Είναι γνωστό ότι οι οργανικές χημικές ουσίες, ιδιαίτερα οι επίμονοι οργανοχλωρικοί ρύποι αποτελούν λιπόφιλες ουσίες και, επομένως, μπορεί να συσσωρευτούν στον λιπώδη ιστό των οργανισμών. Μόλις αυτές οι χημικές ουσίες διαδοθούν στο περιβάλλον, μολύνουν εύκολα τα ψάρια, το κρέας, τα γαλακτοκομικά και τα πουλερικά και τελικά μεταφέρονται στον ανθρώπινο οργανισμό με κατάποση (18). Οι οργανοχλωρικοί ρύποι μπορεί να αποθηκευτούν στον λιπώδη ιστό του σώματος για μεγάλο χρονικό διάστημα και κατά αυτόν τον τρόπο να προκληθεί παρατεταμένη έκθεση σε αυτούς τους ρύπους. Πλαστικοποιητές, όπως η Βισφαινόλη Α, δεν συσσωρεύονται στο σώμα (19).

Άλλες περιβαλλοντικές χημικές ουσίες είναι πτητικές ή ημι-πτητικές και μπορούν να μεταφέρονται στον άνθρωπο δια μέσω της εισπνοής και της αναπνευστικής οδού (20). Η ανίχνευση ΕΔ στους ιστούς των θηλαστικών σε απομακρυσμένες περιοχές αποδεικνύει ότι αυτές οι χημικές ουσίες έχουν τη δυνατότητα να διασπείρονται σε μεγάλη απόσταση μέσω του αέρα (21,22).

Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, οι επίμονοι οργανοχλωρικοί ρύποι είναι λιποδιαλυτές ουσίες, επομένως, μπορούν να μεταφερθούν στο ανθρώπινο σώμα μέσω του δέρματος αν και σε μικρό ποσοστό της συνολικής έκθεσης (21). Ο κίνδυνος της διαδερμικής έκθεσης, ωστόσο, μπορεί να είναι σημαντικά μεγαλύτερος σε περιπτώσεις όπως ο χειρισμός μολυσμένων αντικειμένων ή η κολύμβηση σε μολυσμένα νερά (23,24). Τέλος, και το έμβryo/μωρό μπορεί να εκτεθεί σε ΕΔ μέσω του πλακούντα και του μητρικού γάλακτος, αντίστοιχα (25,26).

## 1.4 Επίδρασεις Ενδοκρινικών Διαταρακτών

Οι ενδοκρινικοί διαταράκτες αποτελούν ένα πρόβλημα παγκόσμιας κλίμακας για το περιβάλλον και τη δημόσια υγεία (1). Δεν υπάρχει ενδοκρινικό σύστημα που να έχει ανοσία σε αυτές τις ουσίες, λόγω των κοινών ιδιοτήτων των χημικών ουσιών και των ομοιοτήτων των υποδοχέων και των ενζύμων που εμπλέκονται στη σύνθεση, την απελευθέρωση και την αποδόμηση των ορμονών (Εικόνα 3). Η έκθεση σε ενδοκρινικούς διαταράκτες λαμβάνει χώρα πρακτικά παντού, στο σπίτι, στο γραφείο, στη φάρμα, στον αέρα που αναπνέουμε, το φαγητό μας και το νερό που καταναλώνουμε (7). Μελέτες παρακολούθησης δείχνουν ότι σχεδόν όλοι οι άνθρωποι έχουν χημική επιβάρυνση του σώματος από αυτές τις χημικές ουσίες στα βιολογικά τους δείγματα (λιπώδης ιστός, αίμα, ούρα, πλακούντα και εμβρυϊκό αίμα). Η απάντηση, ωστόσο, των ατόμων μπορεί να είναι διαφορετική. Κάποιοι μπορεί να εμφανίσουν τοξικότητα, άλλοι μπορεί να εμφανίσουν πιο ήπιες δυσλειτουργίες, και άλλοι πάλι να μην επηρεαστούν καθόλου (16). Αυτές οι διαφορές στην ανταπόκριση οφείλονται στο γενετικό υπόβαθρο, περιβαλλοντικούς, επαγγελματικούς και παράγοντες του τρόπου ζωής, ασθένειες, άλλους παράγοντες στρες, διατροφικές συνήθειες και την πηγή τροφής που καταναλώνεται. Στις ενότητες που ακολουθούν αναλύονται οι κυριότερα μελετημένες επιδράσεις των ενδοκρινικών διαταρακτών.



**Εικόνα 3.** Μοντέλο των ενδοκρινικών συστημάτων που αποτελούν στόχο των ενδοκρινικών διαταρακτών. Συμπεριλαμβάνονται τα νευροενδοκρινικά συστήματα του εγκεφάλου και του υποθαλάμου ; η υπόφυση; ο θυροειδής; Το καρδιαγγειακό σύστημα; Ο μαστικός αδένας; Ο λιπώδης ιστός; Το παγκρέας; Οι ωοθήκες και η μήτρα στις γυναίκες; Οι όρχεις και ο προστάτης στους άνδρες (Diamanti-Kandarakis et al., 2009).

### 1.4.1 Παχυσαρκία και Σακχαρώδης Διαβήτης Τύπου 2

Ο επιπολασμός της παχυσαρκίας και οι ασθένειες που σχετίζονται με την παχυσαρκία προοδευτικά αυξάνεται και πλέον έχει λάβει τη μορφή πανδημίας (27). Το ενδοκρινικό σύστημα παίζει θεμελιώδη ρόλο στη ρύθμιση του μεταβολισμού της ενέργειας. Τα τελευταία χρόνια, έχει προταθεί ότι οι ενδοκρινικοί διαταράκτες διεγείρουν τη λιπογένεση και προκαλούν παχυσαρκία. Αυτοί οι ΕΔ ονομάστηκαν ως εκ τούτου ως προκαλούντες την παχυσαρκία- «obesogens» (28). Σε ζωικά μοντέλα, αρκετοί από αυτούς οι οποίοι αναφέρονται πλέον ως obesogens και διαβητογόνα συσχετίστηκαν με την παχυσαρκία και το ΣΔ2, αντίστοιχα, με το αποτέλεσμα να εξαρτάται από τη χημική ουσία, τη δοσολογία και την ηλικία έκθεσης (29). Τα στοιχεία είναι ισχυρότερα για τον τριβουτυλοκασσίτερο, τους επίμονους οργανικούς ρύπους, τα φυτοφάρμακα, τις φθαλικές ενώσεις και τη ΒΡΑ (30–33). Ορισμένοι ΕΔ ασκούν δράσεις στη λιπογένεση, ή στα β- και α-κύτταρα του παγκρέατος (34). Έκθεση κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης οδήγησε, επίσης, σε αντίσταση στην ινσουλίνη και υπερινσουλιναμία, οι οποίες συσχετίστηκαν με μεταβολές στην αδιπνονεκτίνη και τη λεπτίνη του ορού. Παρόλο που οι μηχανισμοί διαφέρουν, περιλαμβάνουν επιδράσεις που μεσολαβούσαν μέσω τον υποδοχέα αρυλυδρογονάνθρακα, τον ενεργοποιημένο υποδοχέα πολλαπλασιασμού του υπεροξεισωματίου γ (peroxisome proliferator-activated receptor PPARγ), και τους υποδοχείς οιστρογόνων (34,35). Επιπλέον, περιορισμένα στοιχεία δείχνουν ότι ο υποθαλαμικός έλεγχος του ισοζυγίου ενέργειας μπορεί να διαταραχθεί (36). Επιδημιολογικά δεδομένα από συγχρονικές μελέτες έδειξαν συσχετίσεις μεταξύ των ΕΔ και της παχυσαρκίας και/ή ΣΔ2, αν και αιτιότητα δεν μπορεί να συναχθεί (37,38). Λιγότερα είναι γνωστά για τους ΕΔ και την παθολογία του καρδιαγγειακού, αλλά οι ολοένα αναδυόμενες εργασίες δείχνουν ότι αυτός ο τομέας αξίζει περαιτέρω έρευνα καθώς φαίνεται να προάγει την ανάπτυξη και την εξέλιξη των παθήσεων αυτών και των παραγόντων κινδύνου (39).

### 1.4.2 Γυναικεία και ανδρική αναπαραγωγή

Η σεξουαλική διαφοροποίηση των ανδρών εξαρτάται από τα ανδρογόνα, ενώ η διαφοροποίηση των γυναικών συμβαίνει σε μεγάλο βαθμό ανεξάρτητα από τα οιστρογόνα και τα ανδρογόνα. Ως εκ τούτου, αναμένεται ότι διαφορετικές διαταραχές εμφανίζονται σε άνδρες και γυναίκες ως αποτέλεσμα των επιδράσεων των ΕΔ που συνολικά μιμούνται τα οιστρογόνα ή/και ανταγωνίζονται τα ανδρογόνα.



Δεδομένα από ζωικά μοντέλα δείχνουν ότι η ανάπτυξη του γυναικείου αναπαραγωγικού συστήματος, συμπεριλαμβανομένων των ωοθηκών, της μήτρας, του κόλπου και της πρόσθιας υπόφυσης, διαταράσσονται από πρόωμη έκθεση σε ωικούς διαταράκτες όπως η Βισφαινόλη Α, τα πολυχλωριωμένα διφαινύλια, τις φθαλικές ενώσεις και τα φυτοφάρμακα (40–42). Οι ΕΔ βλάπτουν, επίσης, τη θυλακιογένεση και την ωορρηξία στα ζώα. Τόσο σε ζώα όσο και σε ανθρώπους, οι επιδημιολογικές μελέτες δείχνουν συσχετίσεις μεταξύ των ΕΔ και διαταραχών χρονισμού της εφηβείας, ακανόνιστη αναπαραγωγική κυκλικότητα, υπογονιμότητα, πρόωρο τοκετό και δυσμενή έκβαση του τοκετού, και ασθένειες όπως το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, η ενδομητρίωση, τα ινομυώματα ακόμα και καρκίνο του μαστού (43–46).

Στα άρρενα, ερευνητικά δεδομένα έχουν συσχετίσει τους ΕΔ με αναπτυξιακές διαταραχές που συλλογικά αναφέρονται ως σύνδρομο δυσγενεσίας των όρχεων, που περιλαμβάνει την κρυφορχία, τον υποσπαδία, την ελαττωματική σπερματογένεση και αλλαγές στους όρχεις που μπορεί να προδιαθέτουν σε καρκίνο και που προκύπτουν από διαταραχή της ανάπτυξης των όρχεων κατά την ενδομήτρια ζωή (47,48). Αν και οι περισσότερες εργασίες έχουν επικεντρωθεί στους ενδοκρινικούς διαταράκτες με αντι-ανδρογονικές ιδιότητες, υπάρχουν αυξανόμενες ενδείξεις ότι και αυτοί με οιστρογονικές ιδιότητες και οι διοξίνες μπορεί να εμπλέκονται (49,50).

### 1.4.3 Ορμονο-ευαίσθητοι καρκίνοι

Τα τελευταία χρόνια στις γυναίκες, η συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του μαστού, του ενδομητρίου και των ωοθηκών είναι αυξανόμενη και φαίνεται πως η υψηλότερη επιβάρυνση του οργανισμού με βιομηχανικούς επίμονους οργανικούς ρύπους και ζιζανιοκτόνα σχετίζονται με αυξημένες πιθανότητες για αυτές τις διαταραχές (51,52). Οι κακοήθειες του μαστού και της μήτρας είναι εξαρτώμενες από τα οιστρογόνα και η ανάπτυξη και η εξέλιξή τους οφείλεται, συνήθως, στην παρατεταμένη ή υπερβολική έκθεση σε οιστρογόνα (53). Ως επακόλουθο, όλο και περισσότερα επιδημιολογικά δεδομένα καταδεικνύουν συσχετίσεις των ΕΔ με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης γυναικολογικών καρκίνων καθώς παρουσιάζουν οιστρογονικές ιδιότητες (54).

Στα αρσενικά, μελέτες σε ζώα, εμφανίζουν ανώμαλη ανάπτυξη του προστάτη και επακόλουθο καρκίνο του προστάτη, ως απόκριση σε εκθέσεις κατά την ανάπτυξη σε ΕΔ

(55). Παρασιτοκτόνα, εντομοκτόνα, ζιζανιοκτόνα, τα πολυχλωριωμένα διφαινύλια και η ΒΡΑ έχουν ισχυρές συσχετίσεις με τον καρκίνο του προστάτη στους ανθρώπους (56).

#### 1.4.4 Διαταραχές της θυρεοειδικής λειτουργίας

Οι θυρεοειδικές ορμόνες είναι απαραίτητες για τη φυσιολογική ανάπτυξη του εγκεφάλου, για τον έλεγχο του μεταβολισμού και για πολλές πτυχές της φυσιολογίας των ενηλίκων. Επομένως, αλλαγές στη λειτουργία του θυρεοειδούς αδένου ή παρεμβολή στην ικανότητα των θυρεοειδικών ορμονών να ασκούν τη δράση τους μπορεί να έχει επιπτώσεις στην ανάπτυξη, το μεταβολισμό ή τη φυσιολογία των ενηλίκων και των παιδιών. Η λειτουργία του θυρεοειδούς ρυθμίζεται από μια πολύπλοκη αλληλεπίδραση μεταξύ του υποθαλάμου (ο οποίος απελευθερώνει την ορμόνη TRH), της υπόφυσης (που απελευθερώνει την TSH) και του θυρεοειδούς (που παράγει T4 και T3) (57). Ο θυρεοειδής εκκρίνει κυρίως την T4, η οποία μετατρέπεται σε T3 από τις αποϊωδινάσες τύπου 1 και 2. Ο θυρεοειδής αδένου αποτελεί έναν καθιερωμένο στόχο των περιβαλλοντικών ΕΔ (58).

Οι επίμονοι οργανικοί ρύποι, οι φθαλικές ενώσεις και το υπερχλωρικό έχουν συσχετίσεις με διαταραχές της ανάπτυξης του θυρεοειδούς, διαταραχές της απελευθέρωσης και μεταφοράς των θυρεοειδικών ορμονών, και παθήσεις του θυρεοειδούς (59–62). Οι μηχανισμοί για αυτές τις επιδράσεις περιλαμβάνουν δράση σε όλα τα επίπεδα του θυρεοειδικού συστήματος, συμπεριλαμβανομένης της σύνθεσης, του μεταβολισμού, των δράσεων των υποδοχέων και της λειτουργίας. Επιπλέον, ο μηχανισμός της παρεμβολής βασίζεται κυρίως στις δομικές ομοιότητες μεταξύ των ΕΔ και των θυρεοειδικών ορμονών. Σύμφωνα με την μεγάλη επίδραση των θυρεοειδικών ορμονών στην ανάπτυξη του εγκεφάλου όλο και περισσότερες μελέτες καταδεικνύουν πως οι υψηλότερες συγκεντρώσεις ΕΔ σε αίμα ομφάλιου λώρου ή σε ούρα και/ή σε ορό από έγκυες γυναίκες συνδέονται με χαμηλότερες επιδόσεις των παιδιών σε τεστ γνωστικής ικανότητας και νευρο-συμπεριφοράς, και χαμηλότερο πηλίκιο νοημοσύνης (63).

#### 1.4.5 Νευρο-ανάπτυξη

Τα κεντρικά νευρο-ενδοκρινικά συστήματα του σώματος χρησιμεύουν ως σύνδεσμος μεταξύ του εγκεφάλου και των ενδοκρινικών συστημάτων στο υπόλοιπο σώμα. Αυτά τα

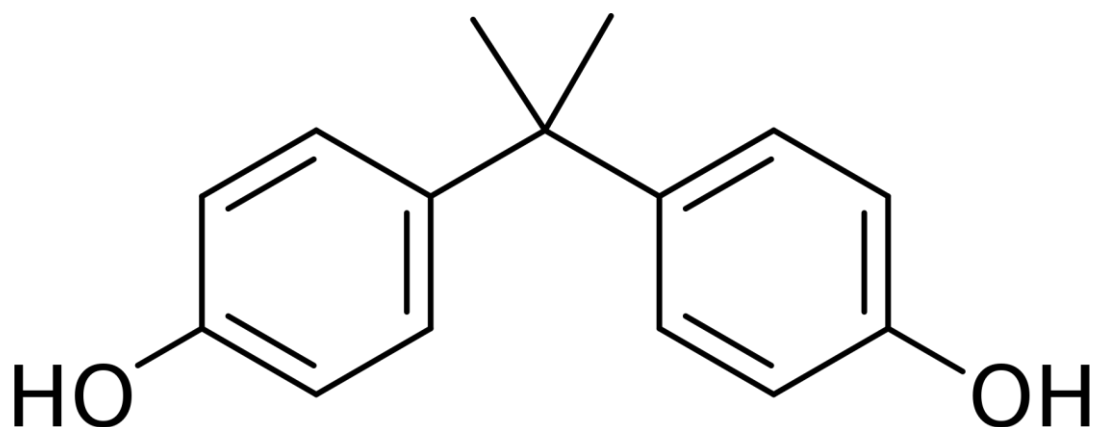
νευροενδοκρινικά συστήματα ελέγχουν διάφορες λειτουργίες όπως η αναπαραγωγή, το στρες, η ανάπτυξη, η γαλουχία, ο μεταβολισμός και η ενεργειακή ισορροπία (συμπεριλαμβανομένου του θυρεοειδούς), η ωσμωτική ρύθμιση και άλλες διαδικασίες που εμπλέκονται στην ομοίωση του ανθρώπινου οργανισμού (64). Λαμβάνοντας υπόψη ότι αυτά τα νευροενδοκρινικά συστήματα μεσολαβούν στην ικανότητα του οργανισμού να ανταποκρίνεται στο περιβάλλον του μέσω γρήγορων (νευρονικών) και πιο παρατεταμένων (ενδοκρινικών) αποκρίσεων, δεν αποτελεί έκπληξη το γεγονός ότι αποτελούν στόχο για τους περιβαλλοντικούς ΕΔ. Πειραματικές μελέτες σε ζώα δείχνουν ότι τα νευροενδοκρινικά συστήματα που ρυθμίζουν την αναπαραγωγή και το άγχος μεταβάλλονται από την έκθεση κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης σε πολυχλωριωμένα διφαινύλια, ΒΡΑ και φυτοφάρμακα, μέσω δράσης στους ορμονικούς υποδοχείς στον εγκέφαλο και σε οδούς των νευροδιαβιβαστών (65,66). Ο εγκέφαλος είναι, επίσης, ικανός να συνθέτει στεροειδείς ορμόνες από πρόδρομες ουσίες, και αυτή η διαδικασία διαταράσσεται από τους ΕΔ. Καθώς οι ορμόνες παίζουν τόσο κρίσιμους ρόλους στη διμορφική ανάπτυξη των νευρικών οδών, οι επιπτώσεις στους ενήλικες συνδέονται με αλλαγές συμπεριφοράς που πολύ συχνά διαφέρουν μεταξύ των φύλων (65).

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΒΙΣΦΑΙΝΟΛΗ Α

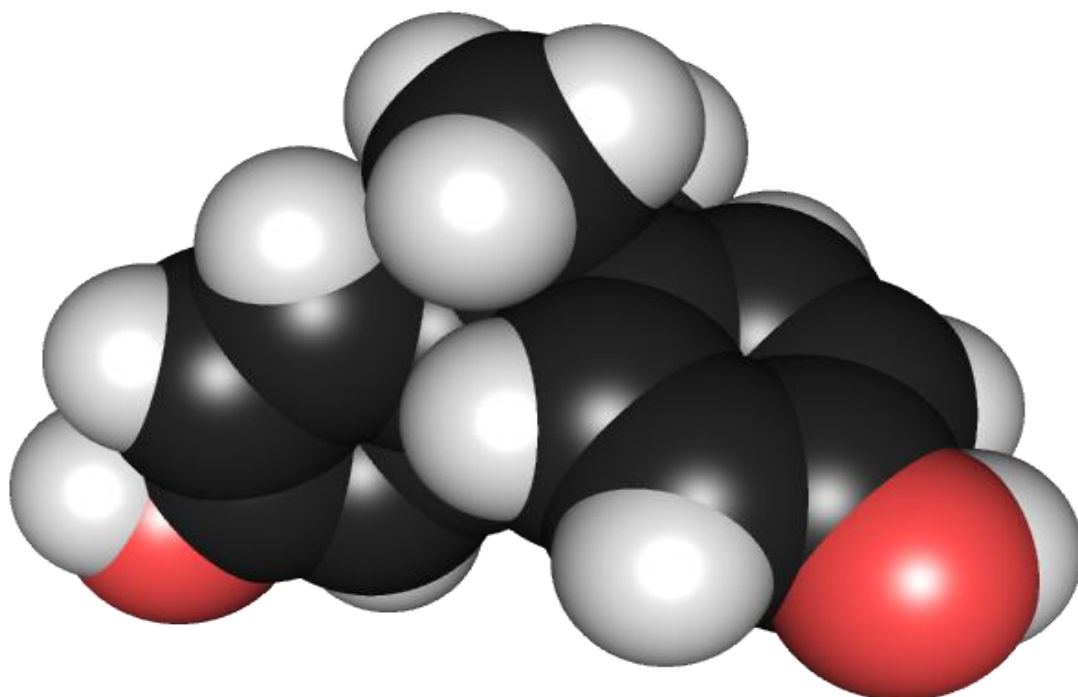
### 2.1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η Βισφαινόλη Α (bisphenol-A-BPA, 4,40-ισοπροπυλιδενοδιφαινόλη, CAS # 80-05-7,  $C_{15}H_{16}O_2$ ) είναι ένα άχρωμο στερεό που είναι διαλυτό στους περισσότερους κοινούς οργανικούς διαλύτες, αλλά έχει πολύ κακή διαλυτότητα στο νερό (67,68). Αποτελείται από ένα κεντρικό τετραεδρικό άτομο άνθρακα με 2 ομάδες μεθυλίου και 2 ομάδες φαινόλης ενώ το μοριακό της βάρος είναι 228,29 g/mol (Εικόνα 4,5). Το σημείο τήξης της είναι στους 153-159 °C και το σημείο βρασμού της είναι στους 220 °C (69). Ιστορικά, αναπτύχθηκε το 1891 ως συνθετικό οιστρογόνο και τέθηκε σε γενική χρήση τη δεκαετία του 1950. Δεν εμφανίζεται φυσικά στο περιβάλλον αλλά υπάρχει πια άφθονα σε αυτό ως αποτέλεσμα της υψηλής παραγωγής της, της κατανάλωσης και της επακόλουθης περιβαλλοντικής εισαγωγής της (70). Οι περιβαλλοντικές πηγές της βισφαινόλης μπορούν να ταξινομηθούν ως προκαταναλωτικά και μετα-καταναλωτικά προϊόντα (1). Πιο συγκεκριμένα, οι πηγές προκαταναλωτικών προϊόντων περιλαμβάνουν εκείνες που αποδίδονται στην κατασκευή της βισφαινόλης και προϊόντων που την περιέχουν, όπου η πρώτη πηγή απελευθέρωσης είναι αυτή από την απόρριψη λυμάτων των εργοστασίων παραγωγής (71,72). Η μεταφορά και η επεξεργασία προϊόντων της αποτελούν πρόσθετες πηγές για την απελευθέρωση προκαταναλωτικά (71,73). Οι μετα-καταναλωτικές πηγές περιλαμβάνουν εκείνες που σχετίζονται με τη διάθεση ή τα απόβλητα, συμπεριλαμβανομένης της απόρριψης λυμάτων από εγκαταστάσεις επεξεργασίας αστικών λυμάτων, την έκπλυση από χωματερές, την καύση οικιακών απορριμμάτων και την υποβάθμιση των πλαστικών στο περιβάλλον (73,74). Πρόκειται για ένα μονομερή ενδοκρινικό διαταράκτη με ευρεία χρήση στην κατασκευή πολυανθρακικών πλαστικών τα οποία αντιπροσωπεύουν περίπου το 65-70% της παγκόσμιας ζήτησης, ακολουθούμενο από τις εποξειδικές ρητίνες (25-30%) (75). Τα πολυανθρακικά πλαστικά που κατασκευάζονται από BPA έχουν εξαιρετικές χημικές και φυσικές ιδιότητες, μεταξύ των οποίων η καλή αντοχή και σκληρότητα, η θερμική σταθερότητα και η αντοχή σε οξέα και έλαια. Οι εποξειδικές ρητίνες προστατεύουν τα δοχεία και τα μπουκάλια στο εσωτερικό τους και ως εκ τούτου, μπορούν να αποτελέσουν σημαντική πηγή μεταφοράς της BPA σε είδη διατροφής μέσω άμεσης επαφής (73). Άλλες χρήσεις της σε μικρότερο βαθμό περιλαμβάνουν τα επιβραδυντικά φλόγας, τις ακόρεστες πολυεστερικές ρητίνες και πολυακρυλικές, τις πολυαιθεριμιδικές και τις πολυσουλφονικές ρητίνες (76). Γίνεται, λοιπόν, κατανοητό πως χρησιμοποιείται σε μεγάλο βαθμό σε

καταναλωτικά προϊόντα, όπως σε μπιμπερό, στα πλαστικά μπουκάλια και παιχνίδια, ως προστατευτική επικάλυψη σε δοχεία τροφίμων, στους σωλήνες παροχής νερού, στο θερμικό χαρτί, όπως χρησιμοποιείται σε αποδείξεις, καθώς, επίσης, ως πρόσθετο που βελτιώνει τις ιδιότητες των πλαστικών (77,78). Η έκθεση είναι αναπόφευκτη δεδομένου ότι η ΒΡΑ είναι μία από τις χημικές ενώσεις που χρησιμοποιείται σε τεράστιες ποσότητες στην παραγωγή συνθετικών πολυμερών και θερμικού χαρτιού, με ετήσια παραγωγή τουλάχιστον 8 εκατομμυρίων τόνων παγκοσμίως (79). Σύμφωνα με την Παγκόσμια Έκθεση Αγοράς της ΒΡΑ, η παγκόσμια αγορά ΒΡΑ ήταν 10,92 δισεκατομμύρια δολάρια το 2020, ενώ, σύμφωνα με την έκθεση Πρόβλεψης 2021–2026 ο αναμενόμενος ετήσιος ρυθμός ανάπτυξης προβλέπεται να είναι 7,8% μεταξύ 2021 και 2026 (80). Ωστόσο, ένας μεγάλος όγκος ερευνών καταδεικνύει την τοξικότητά της ως χημική ουσία που προκαλεί ενδοκρινικές διαταραχές με οιστρογονικές ιδιότητες. Η έκθεση σε ΒΡΑ φαίνεται να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο καρκίνου, μειωμένη ανοσοποιητική λειτουργία, πρόωμη ήβη, παχυσαρκία, διαβήτη και υπερκινητικότητα (81). Για αυτόν τον λόγο η Ευρωπαϊκή Ένωση έχει περιορίσει τη χρήση της ΒΡΑ σε θερμικό χαρτί σε συγκέντρωση ίση ή μεγαλύτερη από 0,02% κατά βάρος (82). Επιπλέον, η χρήση της για την παραγωγή μπιμπερό έχει απαγορευτεί στην Ευρώπη και στις ΗΠΑ από το 2011 και το 2012, αντίστοιχα (83).



Εικόνα 4. Χημική δομή της Βισφαινόλης Α. Η Βισφαινόλη Α περιέχει δύο λειτουργικές φαινολικές ομάδες, οι οποίες σχηματίζονται με συμπύκνωση δύο μορίων φαινόλης και ενός μορίου ακετόνης. (Πηγή <https://en.wikipedia.org>)



Εικόνα 5. Τρισδιάστατη χημική δομή της Βισφαινόλης Α. (Πηγή <https://en.wikipedia.org>)

## 2.2 Μεταβολισμός Βισφαινόλης Α

Λόγω της μαζικής παραγωγής της και των εκτεταμένων εφαρμογών της, η παρουσία της ΒΡΑ είναι πανταχού παρούσα στο περιβάλλον, ενώ, μελέτες την ανιχνεύουν στο ανθρώπινο σώμα στο αίμα, τα ούρα, το μητρικό γάλα και άλλα υγρά και ιστούς (84). Όσον αφορά τον μεταβολισμό της Βισφαινόλης Α, η από του στόματος θεωρείται ότι είναι η κύρια οδός μετάδοσής της στον ανθρώπινο οργανισμό και ακολουθείται από τη διαδερμική οδό, ενώ υπάρχουν επίσης αναφορές που υποδηλώνουν την πιθανότητα μετάδοσης αερογενώς σε εσωτερικούς χώρους (85). Η μετακίνηση της ΒΡΑ από τα πλαστικά στα τρόφιμα επιτελείται κυρίως όταν τα δοχεία κονσερβοποιημένων τροφίμων θερμαίνονται για αποστείρωση (86). Εκτός από τους ενήλικες, τα παιδιά εκτίθενται, επίσης, σε μεγάλο βαθμό σε ΒΡΑ, ενώ, μπορεί να περάσει και από τον πλακούντα και το αμνιακό υγρό εκθέτοντας έτσι το αναπτυσσόμενο έμβρυο (86,87). Κατά την αξιολόγηση της συσσώρευσης της ΒΡΑ φαίνεται ότι εξαλείφεται γρήγορα, καθώς σε αντίθεση με τους επίμονους οργανικούς ρύπους, οι πλαστικοποιητές δεν είναι λιπόφιλοι και δεν συσσωρεύονται στον οργανισμό. Η εξάλειψη πραγματοποιείται κυρίως μέσω γλυκουρονιδίωσης στο έντερο και στο ήπαρ μέσω του ενζύμου ουριδινό διφωσφορικής γλυκοτρανσφεράσης (diphosphate-glucuronosyl transferase-UGT), με ένα χρόνο ημίσειας ζωής ( $t_{1/2}$ ), στις 5,3 ώρες (88). Ωστόσο, δεν πρέπει να λησμονείται το γεγονός ότι αυτή η χημική ουσία χρησιμοποιείται ευρέως και έτσι η έκθεση παραμένει εκτεταμένη σε αυτή σε καθημερινή βάση. Μετά τη σύζευξη, η ΒΡΑ απομακρύνεται γρήγορα μέσω της κυκλοφορίας του αίματος από τα νεφρά και απεκκρίνεται στα ούρα. Περισσότερο από το 90% της ΒΡΑ απεκκρίνεται στα ούρα μέσα στις πρώτες 6 ώρες μετά την πρόσληψη, με την πλειονότητα της ένωσης να απελευθερώνεται ως ΒΡΑ-G (88). Παρόλο που η ποσότητα της ΒΡΑ από τη δερματική οδό είναι πολύ μικρότερη από αυτή από τη διατροφική οδό, αξίζει να αναφερθεί ότι ο μεταβολισμός της ΒΡΑ από τη δερματική οδό απαιτεί σημαντικά μεγαλύτερο χρονικό διάστημα, ενώ παράγονται και λιγότεροι συζευγμένοι μεταβολίτες μέσω της δερματικής οδού. Σε μία μελέτη στην οποία η ΒΡΑ σημάνθηκε με ισότοπο ΒΡΑ-d16 και παραλήφθηκε από το δέρμα και από το στόμα, βρέθηκε ότι η συνολική ΒΡΑ-d16 στα ούρα καθαιρέθηκε εντός 24 ωρών μετά τη διατροφική έκθεση, ενώ η ΒΡΑ-d16 μετά από δερματική επαφή μπορούσε να ανιχνευθεί μετά από 1 εβδομάδα στα μισά δείγματα ούρων (89). Επιπλέον, η αναλογία της ελεύθερης ΒΡΑ-d16 στα ούρα μετά από δερματική επαφή ήταν υψηλότερη από αυτή της διατροφικής έκθεσης, υποδεικνύοντας ότι η ΒΡΑ μέσω της δερματικής οδού τείνει να έχει παρατεταμένη περίοδο έκθεσης και επιπλέον να παράγει λιγότερο συζευγμένο ΒΡΑ. Για αυτούς τους λόγους, οι πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες του ΒΡΑ μέσω της δερματικής οδού στον άνθρωπο θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με προσοχή, ειδικά για τον επαγγελματικό πληθυσμό.

Πολλές μέθοδοι μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την ανίχνευση της συγκέντρωσης BPA στα ούρα, συμπεριλαμβανομένης της φασματομετρίας μάζας (MS), υγρής χρωματογραφίας υψηλής πίεσης (HPLC), υγρής χρωματογραφίας συζευγμένης με διαδοχική φασματομετρία μάζας (LC-MS/MS), αέριας χρωματογραφίας και φασματομετρίας μάζας (GC-MS), ενζυμικής ανοσοδοκιμασίας (ELISA) και ραδιοανοσοδοκιμασίας (RIA) (90). Μεταξύ αυτών των μεθόδων, οι LC-MS/MS και GC-MS έχουν την καλύτερη ευαισθησία από τις υπόλοιπες μεθόδους και έχουν γίνει οι πιο δημοφιλείς αναλυτικές μέθοδοι για την ανίχνευση BPA, ενώ η ELISA θεωρείται λιγότερο ειδική.

## 2.3 Επιδράσεις Βισφαινόλης Α

Ως ενδοκρινικός διαταράκτης, η BPA μπορεί να προκαλέσει επιπτώσεις στην υγεία του ανθρώπου ακόμη και σε πολύ χαμηλές συγκεντρώσεις (91). Η BPA έχει παρόμοια δομή με αυτή της οιστραδιόλης και διαιθυλοστυλβεστρόλης (DES), και έτσι μπορεί να διεγείρει την κυτταρική απόκριση με σύνδεση με τους υποδοχείς οιστρογόνου (92).

Το 2003-2004 πραγματοποιήθηκε μια μεγάλη μελέτη από το Κέντρο Ελέγχου Νοσημάτων, η μελέτη NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey), σ' έναν πληθυσμό 2517 ατόμων ηλικίας ίσης ή μεγαλύτερης των 6 ετών και η οποία είχε ως στόχο την καταγραφή της έκθεσης σε BPA του γενικού πληθυσμού στην Αμερική (93). Η έκθεση αξιολογήθηκε με βάση τις συγκεντρώσεις στα ούρα. Η BPA ανιχνεύθηκε στο 92,6% του πληθυσμού, ενώ, τα παιδιά είχαν σημαντικά υψηλότερες συγκεντρώσεις της BPA σε σύγκριση με τους ενήλικες, οι οποίες σε συνδυασμό με την αναφερόμενη ανίχνευση της παρουσίας BPA στο αμνιακό υγρό υποδηλώνουν μία πολύ πρώιμη έκθεση σε BPA (93,94). Οι επιπτώσεις της BPA στην υγεία έχουν αποτελέσει αντικείμενο παρατεταμένης δημόσιας και επιστημονικής συζήτησης. Κατά αυτόν τον τρόπο έχουν εισαχθεί πλαστικά χωρίς BPA, τα οποία κατασκευάζονται με τη χρήση εναλλακτικών βισφαινολών, όπως η βισφαινόλη S και η βισφαινόλη F, αλλά παραμένει αναπάντητο το ερώτημα σχετικά με το εάν αυτά είναι πραγματικά ασφαλέστερα ειδικά αν ληφθεί υπόψη το γεγονός ότι είναι δομικά παρόμοιες (95,96).



Διάφορες επιπτώσεις της BPA στην υγεία του ανθρώπου και στην πανίδα έδειξαν ότι ακόμη και σε χαμηλές δόσεις μπορεί να έχει δυσμενείς επιπτώσεις στις λειτουργίες του σώματος. Αυτές οι διαταραχές έχουν ως αποτέλεσμα κινδύνους για το αναπαραγωγικό σύστημα, το νευρικό σύστημα, τη μεταβολική λειτουργία, τη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος, την ανάπτυξη κακοηθειών καθώς και για την ανάπτυξη των απογόνων.

### **2.3.1 Βισφαινόλη Α και ενδοκρινικό σύστημα**

Το ενδοκρινικό σύστημα αποτελεί ένα από τα πιο πολύπλοκα συστήματα του ανθρώπινου οργανισμού. Η BPA είναι μια χημική ουσία που μπορεί να διαταράσσει το ενδοκρινικό σύστημα μέσω καταστολής ή μεταβολής στη σύνθεση, την έκκριση, την απελευθέρωση και τη μεταφορά ορμονών. Αυτή η αλλαγή αλλάζει τις συγκεντρώσεις των ελεύθερων και δεσμευμένων ορμονών στο πλάσμα. Επηρεάζει, επίσης, τη νευροενδοκρινική λειτουργία. Μελέτες έχουν δείξει αυξημένες συγκεντρώσεις οιστραδιόλης στον ορό στις γυναίκες και μειωμένες συγκεντρώσεις τεστοστερόνης στους άνδρες λόγω της BPA (97,98). Επιπρόσθετα, σε μία μελέτη διαπιστώθηκε ότι οι συγκεντρώσεις της BPA συσχετίστηκαν με την ιδιοπαθή κεντρική πρώιμη ήβη σε 341 κορίτσια σχολικής ηλικίας (99). Ωστόσο, σε μια άλλη μελέτη φάνηκε ότι οι υψηλότερες συγκεντρώσεις BPA μπορεί να προκαλέσουν καθυστερημένη ήβη στα κορίτσια και πρώιμη ήβη στα αγόρια, δείχνοντας μια επίδραση που εξαρτάται από το φύλο (100). Στον άνθρωπο, αυξημένες συγκεντρώσεις της BPA σε έφηβες και ενήλικες γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών συσχετίζονται θετικά με την υπερανδρογοναιμία, υποδηλώνοντας τον πιθανό ρόλο της χημικής αυτής ουσίας στην παθοφυσιολογία του συνδρόμου, αν και δεν μπορεί να τεκμηριωθεί αιτιολογική συσχέτιση (101).

### **2.3.2 Βισφαινόλη Α και αναπαραγωγικό σύστημα**

Επιδημιολογικά στοιχεία έχουν αποδείξει ότι το αναπαραγωγικό σύστημα είναι ένα σημαντικό όργανο-στόχος της BPA. Οι πρωταρχικές επιδράσεις περιλαμβάνουν τη διακοπή της δράσης των ορμονών του φύλου και την εμπλοκή στην ανάπτυξη και τη λειτουργία του αναπαραγωγικού συστήματος. Μελέτες έχουν δείξει ότι η BPA μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις οιστραδιόλης (E2), προγεστερόνης, ωχρινοτρόπου ορμόνης (LH) και τεστοστερόνης (T) και επίσης μπορεί να μειώσει τις συγκεντρώσεις ορού της κορτιζόλης (98). Είναι γνωστό ότι οι εναλλαγές των ορμονών του φύλου σχετίζονται με το πάχος του

τοιχώματος του ενδομητρίου. Οι Minguez et al. παρατήρησαν μια σχέση μεταξύ των αλλαγών του πάχους του τοιχώματος του ενδομητρίου και των συγκεντρώσεων της BPA με τα αποτελέσματα να τροποποιούνται ανάλογα με την ηλικία (102). Πιο συγκεκριμένα, διαπίστωσαν ότι το πάχος του ενδομητρίου των γυναικών <37 ετών είχε θετική συσχέτιση με τα επίπεδα BPA στα ούρα, ενώ το πάχος του ενδομητρίου των γυναικών  $\geq 37$  ετών συσχετίστηκε αρνητικά με τις συγκεντρώσεις BPA στα ούρα. Επιπλέον, γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών εμφάνισαν υψηλότερες συγκεντρώσεις BPA στον ορό από τις υγιείς γυναίκες και έφηβες (103,104). Οι ερευνητές εντόπισαν, επίσης, τον πιθανό ρόλο της BPA και στις δυσμενείς εκβάσεις της εγκυμοσύνης, όπως ο πρόωρος τοκετός και η αποβολή (105).

Στους άντρες, η BPA συσχετίστηκε με μείωση της ποιότητας του σπέρματος, μειωμένη σεξουαλική λειτουργία και ακόμη χαμηλότερη γονιμότητα. Οι συγκεντρώσεις BPA συσχετίστηκαν σημαντικά με τη γραμμικότητα, τη δύναμη, το πλάτος πλευρικής μετατόπισης της κεφαλής, τη μέση γωνιακή μετατόπιση και τη συγκέντρωση σπέρματος, υποδηλώνοντας ότι η BPA θα μπορούσε να μειώσει τα χαρακτηριστικά ταλάντευσης και τον ρυθμό ταχύτητας, με αποτέλεσμα την εξασθένηση της αναπαραγωγικής λειτουργίας (106). Οι Li et al. διαπίστωσαν, επίσης, ότι οι εργαζόμενοι που εκτέθηκαν σε BPA είχαν μειωμένα επίπεδα λίμπινο, αυξημένη στυτική δυσκολία, δυσκολία εκσπερμάτωσης και μειωμένη ικανοποίηση από τη σεξουαλική ζωή (107). Επιπλέον, υπάρχουν πολλές μελέτες που δείχνουν ότι οι άνδρες με υπογονιμότητα είχαν υψηλότερες συγκεντρώσεις BPA στα ούρα και στο πλάσμα (108). Συνολικά, η BPA μπορεί να είναι επιβλαβής για τη φυσιολογική αναπαραγωγική λειτουργία, διαταράσσοντας την έκκριση και τη δράση των ορμονών του φύλου και οδηγώντας σε υπογονιμότητα.

### 2.3.3 Βισφαινόλη Α και ανοσοποιητικό σύστημα

Το οξειδωτικό στρες, η λειτουργία του ανοσοποιητικού και η φλεγμονή σχετίζονται άμεσα με την έκθεση σε BPA. Η BPA συσχετίστηκε με την πρόκληση μιτοχονδριακής βλάβης και κυτταρικής απόπτωσης, ενώ, μπορεί να προκαλέσει εναλλαγή στους πληθυσμούς των ανοσοκυττάρων και στη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος, συμπεριλαμβανομένης της μείωσης των ρυθμιστικών κυττάρων T (Treg) και της επαγωγής των προφλεγμονωδών και αντιφλεγμονωδών κυτοκινών και χημειοκινών (109,110). Μπορεί, επίσης, να διαταράξει τη λειτουργία του ανοσοποιητικού και να προάγει την εμφάνιση

ορισμένων ασθενειών που σχετίζονται με αλλεργίες, όπως το άσθμα, η βρογχική υπερανταπόκριση και ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1 (ΣΔ1) (111,112). Επιπλέον, διαπιστώθηκε ότι η ΒΡΑ ρυθμίζει την ανοσολογική λειτουργία και το μικροβίωμα του εντέρου, το οποίο συνδέεται στενά με αυξημένη συχνότητα ΣΔ τύπου Ι. Μάλιστα, παρατηρήθηκε ένα διμορφικό αποτέλεσμα, καθώς, η ΒΡΑ προκάλεσε μια στροφή προς προ-φλεγμονώδεις παράγοντες στις γυναίκες, ενώ στους άνδρες η έκθεση σε ΒΡΑ είχε ως αποτέλεσμα αυξημένες συγκεντρώσεις αντιφλεγμονωδών ανοσολογικών παραγόντων (113). Ως προς τις βλάβες από οξειδωτικό στρες, η ΒΡΑ μπορεί να μειώσει τα αντιοξειδωτικά ένζυμα και να αυξήσει τη δημιουργία ελεύθερων ριζών και την υπεροξειδωση των λιπιδίων (114). Μια άλλη μελέτη έδειξε ότι η ΒΡΑ προκαλεί οξειδωτικό στρες στους όρχεις μειώνοντας το υπεροξειδίο του υδρογόνου (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) κυρίως μέσω της διεγερτικής δραστηριότητας της καταλάσης (115).

### 2.3.4 Βισφαινόλη Α και καρκινογένεση

Η συχνότητα πολλών τύπων καρκίνου αυξάνεται σημαντικά και φαίνεται να συνδέεται με την ΒΡΑ. Περιλαμβάνει τον καρκίνο του μαστού, των ωθηκών, της μήτρας, του προστάτη και των όρχεων (116). Τα ευρήματα των διαφόρων *in vivo* μελετών σε ζώα (ποντίκια, αρουραίοι, κ.λπ.) κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η καρκινογόνος μηχανιστική δράση της ΒΡΑ οφείλεται στην αυξημένη οιστρογονική δραστηριότητα της (117). Η ενεργοποίηση της ογκογένεσης από τη ΒΡΑ και η ανάπτυξη καρκινικών κυττάρων βρίσκονται ακόμη υπό πειραματισμό. Η ΒΡΑ διεγείρει τις κυτταρικές αποκρίσεις μέσω της δέσμευσης στον οιστρογονικό υποδοχέα, αν και με ασθενή συγγένεια μεταξύ τους. Η ΒΡΑ μπορεί να προκαλέσει αποκρίσεις σε επίπεδο γονιδίων σε συγκεντρώσεις χαμηλότερες από τα επίπεδα στα οποία αναμένεται για να συνδεθεί με τους πυρηνικούς οιστρογονικούς υποδοχείς (118).

### 2.3.5 Βισφαινόλη Α και νευρική ανάπτυξη

Όλο και περισσότερα δεδομένα συσχετίζουν τη ΒΡΑ με δυσμενή νευρική ανάπτυξη. Οι Chen et al. διερεύνησαν τις επιπτώσεις της έκθεσης σε ΒΡΑ κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης στην ψυχική υγεία και συμπεριφορά σε παιδιά προσχολικής ηλικίας (119). Διαπίστωσαν ότι η υψηλότερη έκθεση της μητέρας σε ΒΡΑ μπορεί να είναι ένας πιθανός παράγοντας κινδύνου για ασυνήθιστη συμπεριφορά σε παιδιά προσχολικής ηλικίας, ειδικά

στα αγόρια. Σε άλλη μελέτη διαπιστώθηκε ότι η προγεννητική έκθεση σε BPA συσχετίστηκε σημαντικά με κατάθλιψη και άγχος στα αγόρια, ενώ η μεταγεννητική έκθεση σε BPA δεν είχε συσχέτιση με αυτά τα συμπτώματα (120). Ως εκ τούτου, η έκθεση σε BPA κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, ένα κρίσιμο παράθυρο ανάπτυξης, θα μπορούσε να διαταράξει την ανάπτυξη του εγκεφάλου των απογόνων και να αυξήσει τον κίνδυνο προβλημάτων συμπεριφοράς. Επιπλέον, η BPA αναφέρθηκε ότι σχετίζεται με διαταραχή υπερκινητικότητας, προβλήματα στην κοινωνική συμπεριφορά, προβλήματα που σχετίζονται με τον ύπνο και την ανάπτυξη της ομιλίας (119,121,122). Αρκετές μελέτες έχουν αποδείξει ότι τα επίπεδα της BPA σχετίζονται σημαντικά με τον κίνδυνο ορισμένων νευροαναπτυξιακών ασθενειών, όπως η διαταραχή του φάσματος του αυτισμού (ΔΑΦ) (123).

### 2.3.6 Βισφαινόλη Α και μεταβολισμός

Η BPA πιθανόν να σχετίζεται στενά με ορισμένες μεταβολικές ασθένειες, διαταράσσοντας τη νευροενδοκρινική λειτουργία, ενώ μπορεί να αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη χρόνιων παθήσεων. Οι Terrala et al. διαπίστωσαν ότι τα επίπεδα BPA στα ούρα συσχετίστηκαν θετικά με το μεταβολικό σύνδρομο (ΜΣ) (124). Μια προοπτική μελέτη κοόρτης έδειξε ότι η συγκέντρωση της BPA στον ορό συσχετίστηκε θετικά με τη γλυκόζη πλάσματος νηστείας (125). Η μελέτη πρότεινε ότι η BPA μπορεί να συμβάλλει στην παχυσαρκία και στο ΣΔ2 μέσω της αντίστασης στην ινσουλίνη. Σε μία άλλη μελέτη παρατηρήθηκε ότι τα επίπεδα BPA στα ούρα συσχετίστηκαν με τον σακχαρώδη διαβήτη ανεξάρτητα από τους παραδοσιακούς παράγοντες κινδύνου, όπως η ηλικία, ο Δείκτης Μάζας Σώματος (ΔΜΣ) και οι συγκεντρώσεις χοληστερόλης ορού (126), ενώ, σύμφωνα με τα αποτελέσματα μίας άλλης μελέτης φάνηκε ότι η BPA θα μπορούσε να αυξήσει την περίμετρο της μέσης και να οδηγήσει σε κοιλιακή παχυσαρκία (127). Επιπλέον, ο μεταβολισμός των οστών θα μπορούσε να επηρεαστεί από τη BPA μέσω της διακοπής του μεταβολισμού του ασβεστίου-φωσφόρου και της μείωσης της οστικής πυκνότητας (128).

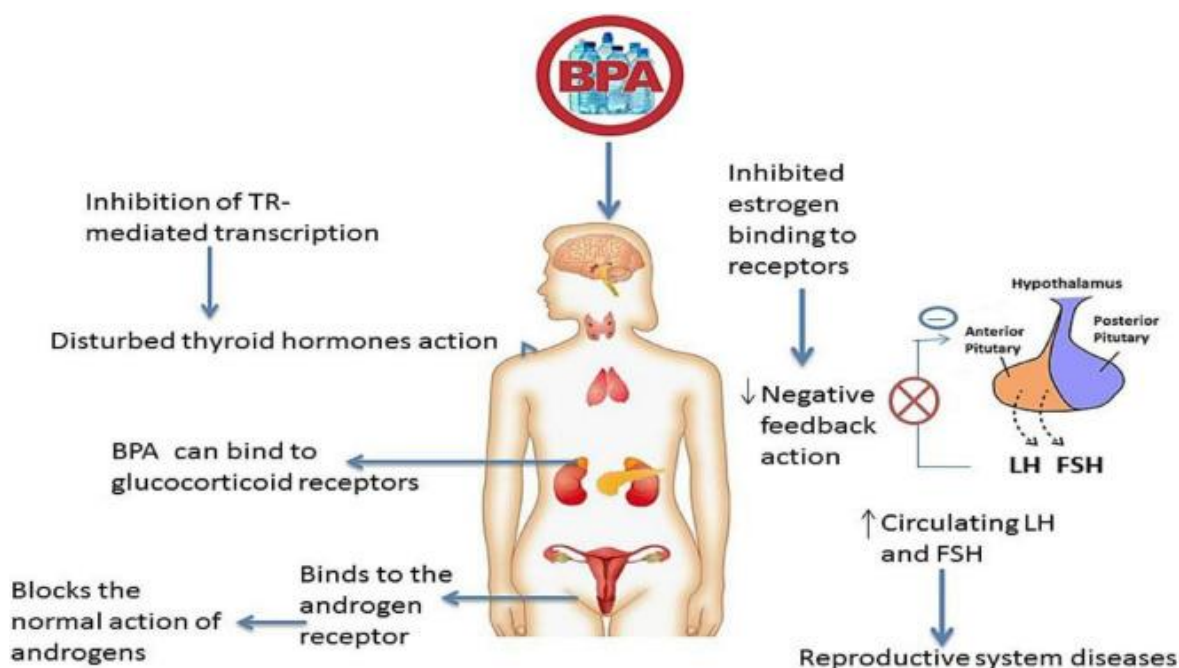
Ως προς την αρτηριακή πίεση, οι υψηλότερες συγκεντρώσεις της BPA στα ούρα συσχετίστηκαν με υψηλότερη αρτηριακή πίεση, η οποία συνέβαλε στην υπερτασική νόσο και στις παθήσεις του καρδιαγγειακού (129). Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, τα επίπεδα BPA στον ορό συσχετίστηκαν θετικά με την πιθανότητα εμφάνισης προεκλαμψίας (130). Μια άλλη μελέτη έδειξε, ωστόσο, ένα αντίθετο συμπέρασμα, όπου η υψηλότερη BPA του ορού θα μπορούσε να μειώσει τη συστολική αρτηριακή πίεση (131). Ως εκ τούτου, απαιτείται

περισσότερη έρευνα για την κατανόηση της σχέσης μεταξύ της συγκέντρωσης BPA και της αρτηριακής πίεσης. Επιπλέον, τα αποτελέσματα της συγχρονικής ανάλυσης των NHANES στις ΗΠΑ έδειξαν ότι οι υψηλότερες συγκεντρώσεις BPA στα ούρα συσχετίστηκαν με στεφανιαία νόσο στον γενικό ενήλικο πληθυσμό (132). Τέλος, η περιφερική αρτηριακή νόσος η οποία αποτελεί υποκλινικό μέτρο της αθηροσκληρωτικής αγγειακής νόσου σχετίστηκε θετικά με τα επίπεδα BPA στα ούρα (133).

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΔΡΑΣΗΣ ΒΙΣΦΑΙΝΟΛΗΣ Α

### 3.1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ως ενδοκρινικός διαταράκτης, η BPA έχει συσχετιστεί με πολυάριθμες επιπτώσεις στην υγεία σχεδόν κάθε οργάνου του ανθρώπινου οργανισμού, συμπεριλαμβανομένης της λειτουργίας του αναπαραγωγικού και του καρδιαγγειακού συστήματος, της γνωστικής και συμπεριφορικής ανάπτυξης και της παθογένεσης της παχυσαρκίας (134–136). Επιπλέον, μελέτες σε πειραματόζωα και ανθρώπους παρέχουν ενδείξεις για την αλληλεπίδραση της BPA με τον άξονα υπόφυσης-θυρεοειδούς (137). Από παθοφυσιολογικής πλευράς, η BPA δρα σε ποικίλα μοριακά μονοπάτια σε πολλαπλούς ιστούς (εικόνα 6). Μπορεί να αλληλεπιδράσει με πολλούς υποδοχείς, συμπεριλαμβανομένων των πυρηνικών και μεμβρανικών υποδοχέων, καθώς και μεταγραφικούς παράγοντες, ενώ μπορεί επίσης να επτάγει επιγενετικές τροποποιήσεις (138–140).

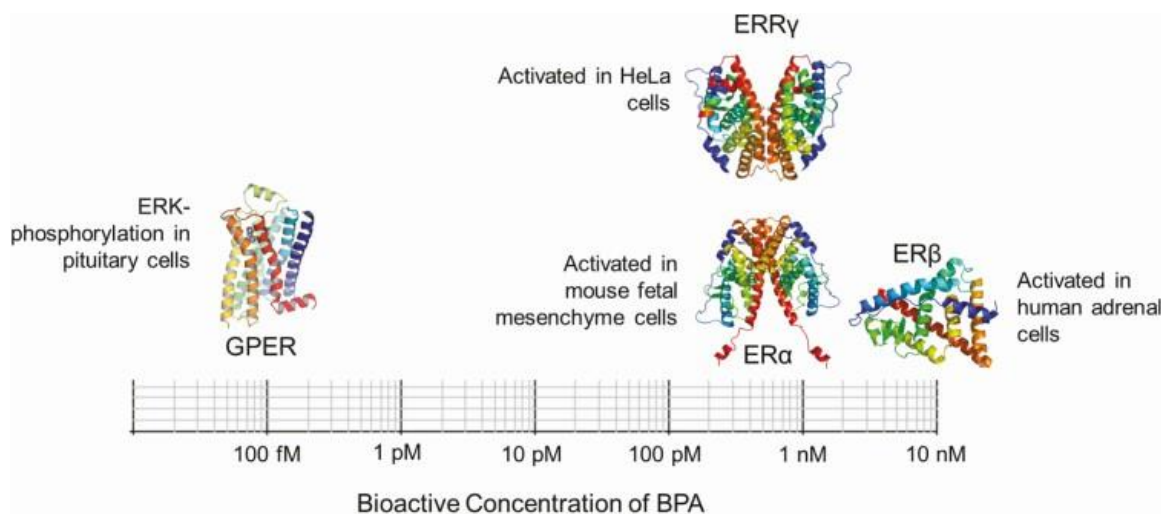


**Εικόνα 6.** Βισφαινόλη Α ως ενδοκρινικός διαταράκτης. Τα οιστρογόνα επηρεάζουν αρνητικά την απελευθέρωση της ωοθυλακιοτρόπου ορμόνης (FSH) και της ωχρινοτρόπου ορμόνης (LH). Η BPA μπορεί να αναστείλει τη σύνδεση των οιστρογόνων με τους υποδοχείς τους σε επίπεδο υπόφυσης, με αποτέλεσμα υψηλά επίπεδα ορμονών FSH και LH στην κυκλοφορία. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε προβλήματα του αναπαραγωγικού συστήματος όπως το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών. Η BPA

δρα ως αντι-ανδρογόνο δεσμεύοντας τους υποδοχείς ανδρογόνων και γλυκοκορτικοειδών επηρεάζοντας τη δράση τους. Η BPA μπορεί να διαταράξει τη δράση των θυρεοειδικών ορμονών αναστέλλοντας τη διαμεσολαβούμενη από τους θυρεοειδικούς υποδοχείς μεταγραφή των γονιδίων απόκρισης T3. (Manzoor et al. 2022)

### 3.2 Μηχανισμοί δράσης

Η πρώτη αλληλεπίδραση της BPA, η οποία έχει περιγραφεί πολύ καλά, είναι αυτή με τους πυρηνικούς στεροειδικούς υποδοχείς οιστρογόνων άλφα (ER-α) και βήτα (ER-β) (92). Η Βισφαινόλη-Α συνδέεται, επίσης, με ισχυρή συγγένεια με τους σχετιζόμενους με τα οιστρογόνα υποδοχείς γάμμα (ERRγ) (141). Εν συνεχεία, συνδεόμενη με τον υποδοχέα, η BPA μπορεί να δρα σαν οιστρογόνο, αν και με χαμηλότερη δραστικότητα από τη 17-β-οιστραδιόλη (E2) (142). Η δεσμευτική ικανότητα της BPA με τους ERs είναι 1.000-10.000 φορές χαμηλότερη από εκείνη της E2 αν και μπορεί να προκαλεί ενδοκρινική διαταραχή ακόμη και σε χαμηλές δόσεις (143). Επιπλέον, οι οιστρογονικές της ιδιότητες επηρεάζονται από την αναλογία των υποτύπων των υποδοχέων οιστρογόνων (ER) σε ένα συγκεκριμένο κύτταρο/ιστό, υποδηλώνοντας διαφορετική ανταπόκριση (92) (Εικόνα 7). Επιπρόσθετα, η BPA μπορεί όχι μόνο να μεσολαβήσει στην έκφραση γονιδίων μέσω των κλασικών ERs, αλλά να ενεργοποιήσει γρήγορα τις οδούς σηματοδότησης που δεν εξαρτώνται από τους ERs μέσω του μεμβρανικού υποδοχέα οιστρογόνων (mER), του υποδοχέα συζευγμένου με πρωτεΐνη G 30 (GPR30/GPER) (144). Σε υψηλή δόση, η BPA τείνει να δρα ως ανταγωνιστής των ERs ρυθμίζοντας άμεσα τη γονιδιωματική μεταγραφή, ενώ, σε χαμηλή δόση γενικά θεωρείται ότι διαταράσσει τη βιολογική λειτουργία μέσω μη γενωμικού μηχανισμού που διαμεσολαβείται από το mER (145).



**Εικόνα 7.** Αλληλεπίδραση της Βισφαινόλης Α με τους υποτύπους των υποδοχέων οιστρογόνων. Απεικονίζονται, η δραστική συγκέντρωση της Βισφαινόλης Α, που δρα μέσω καθενός από τους υποτύπους, τον μεμβρανικό υποδοχέα GPER, τον υποδοχέα  $\gamma$  που σχετίζεται με οιστρογόνα (ERR $\gamma$ ), τον υποδοχέα οιστρογόνων  $\alpha$  (ER $\alpha$ ) και  $\beta$  (ER $\beta$ ), μαζί με τον κυτταρικό τύπο στον οποίο το αποτέλεσμα έχει παρατηρηθεί. (Saal et al., 2021)

Η BPA εμφανίζει, επίσης, αντι-ανδρογονικές ιδιότητες, όντας ανταγωνιστής της 5 $\alpha$ -διυδροτεστοστερόνης, για τη σύνδεση της με τον υποδοχέα των ανδρογόνων (146,147). Σε αντίθεση με τα ανδρογόνα, η BPA δεσμεύεται στον υποδοχέα των ανδρογόνων και σχηματίζει το σύμπλεγμα συνδέτη-υποδοχέα, το οποίο δεν μπορεί να επάγει τη γονιδιακή μεταγραφή, γεγονός που προκαλεί δυσλειτουργία της αναπαραγωγικής λειτουργίας και της ανάπτυξης (148). Ακόμη, η BPA μπορεί να αλληλοεπιδρά με τον υποδοχέα του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (EGFR), ο οποίος μεταβάλλει την ανάπτυξη των ωαρίων, και με τη σειρά του επηρεάζει το ενδοκρινικό και αναπαραγωγικό σύστημα στις γυναίκες (149). Άλλοι μηχανισμοί περιλαμβάνουν τη μεγάλη αγωγιμότητα του καναλιού που ενεργοποιείται από ασβέστιο (Maxi-K), με αποτέλεσμα να διαταράσσεται η λειτουργία των  $\beta$  κυττάρων του παγκρέατος και των λείων μυϊκών καρδιακών κυττάρων, και το κανάλι μεταφοράς ιόντων νατρίου (VGSC) (150–152). Ορισμένες μελέτες, τέλος, έχουν δείξει ότι η BPA μπορεί να δρα ως αγωνιστής του υποδοχέα των γλυκοκορτικοειδών (GR) (153,154).

Όλο και περισσότερα δεδομένα υποδεικνύουν την αλληλεπίδραση της BPA με μεταγραφικούς παράγοντες. Η BPA αναστέλλει τον μεταγραφικό παράγοντα PPAR $\gamma$ , ο οποίος είναι υπεύθυνος για τη διαφοροποίηση των προγονικών κυττάρων σε ώριμα λιποκύτταρα και κατά συνέπεια την λιπογένεση σε διάφορα (ζωικά) μοντέλα (155).



Επιπρόσθετα, επηρεάζει την έκφραση γονιδίων τα οποία είναι απαραίτητα για την ομαλή αύξηση και ανάπτυξη, όπως τα γονίδια HOXC1 και HOXC6, WNT5A, FZD5, TGFb2 και SOCS2 (156). Σε επιγενετικό επίπεδο, μπορεί να προκαλέσει αλλαγές, όπως αλλαγή του προτύπου μεθυλίωσης και αλληλεπίδραση με την έκφραση ποικίλων microRNA (miRNAs) (157–159).

Τέλος, είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι ένα μεγάλος αριθμός των μελετών έδειξε ότι οι χαμηλές δόσεις BPA (0,001–0,1 μM) εμφανίζουν μη μονοτονική καμπύλη δόσης-απόκρισης σε σχήμα U και ανεστραμμένο σχήμα U, παρόμοια με αυτά ορμονών που εμφανίζουν διφασικές αποκρίσεις δόσης με 3 σημαντικά σημεία κατώφλια. Για παράδειγμα, μία ποσότητα 0,0001 μM BPA παρήγαγε παρόμοιο εύρος διαρροής ασβεστίου στα καρδιομυοκυττάρα όπως 1 μM BPA, υποδεικνύοντας ότι χαμηλότερες συγκεντρώσεις BPA μπορεί να έχουν παρόμοια αποτελέσματα στην υγεία με τις υψηλότερες συγκεντρώσεις BPA (160).

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΒΙΣΦΑΙΝΟΛΗ Α ΚΑΙ ΘΥΡΕΟΕΙΔΗΣ

### 4.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι θυρεοειδικές ορμόνες είναι απαραίτητες για την ανάπτυξη και τον μεταβολισμό, και παίζουν ιδιαίτερα σημαντικό ρόλο στη νευροανάπτυξη. Επομένως, αλλαγές στη λειτουργία των θυρεοειδικών ορμονών μπορεί να επηρεάσουν αυτές τις ζωτικές λειτουργίες. Παράλληλα, τα ποσοστά επίπτωσης του καρκίνου του θυρεοειδούς αυξάνονται σε πολλές δυτικές χώρες και ειδικότερα ο θηλώδης καρκίνος του θυρεοειδούς, είναι ο πιο συχνός υπότυπος με τυπικά εξαιρετική πρόγνωση, αντιπροσωπεύοντας το 70% έως 90% των καλά διαφοροποιημένων κακοηθειών του θυρεοειδούς, και αν και η υπερδιάγνωση μικρών όγκων θεωρείται ότι συμβάλλει σημαντικά στην αύξηση σε επίπτωση, η επίπτωσή του έχει αυξηθεί σημαντικά για κάθε στάδιο και κατηγορία μεγέθους όγκου (161). Η αιτιολογία του είναι πολυπαραγοντική και οι προτεινόμενοι παράγοντες κινδύνου περιλαμβάνουν το φύλο, το οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του θυρεοειδούς, την έκθεση σε ακτινοβολία, το υπερβολικό βάρος, την πρόσληψη ιωδίου και τις διατροφικές συνήθειες (162). Αν και ο θυρεοειδής χαρακτηρίζεται από χαμηλό δείκτη πολλαπλασιασμού, είναι ιδιαίτερα ευαίσθητος σε περιβαλλοντικές χημικές ουσίες που μπορεί να συμβάλουν στην αυξανόμενη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του θυρεοειδούς.

Έτσι, λοιπόν, είναι σημαντικό να αναγνωριστεί η επίδραση των ΕΔ και συγκεκριμένα της ΒΡΑ στην ομαλή θυρεοειδική λειτουργία, δεδομένου ότι μπορεί να έχει επιδράσεις από την νευροανάπτυξη ως και την καρκινογένεση. Η ΒΡΑ μπορεί να διαταράξει τη φυσιολογική λειτουργία του θυρεοειδούς με ποικίλους τρόπους, συμπεριλαμβανομένης της αλληλεπίδρασης με την κυτταρική σηματοδότηση και τη γονιδιακή έκφραση (μεταγραφή) (62).

### 4.2 Μηχανισμοί δράσης

Η πλειοψηφία των *in vitro* μελετών προτείνουν ότι η ΒΡΑ μπορεί να συνδέεται με τους υποδοχείς των θυρεοειδικών ορμονών (TR)-άλφα και TR-βήτα και να ανταγωνίζεται τη δράση της τριιωδοθυρονίνης (T3) αναστέλλοντας κατά αυτόν τον τρόπο τη μεταγραφική της δραστηριότητα (62,163–165). Ορισμένες μελέτες, ωστόσο, έδειξαν ότι η ΒΡΑ μπορεί να δράσει και ως αγωνιστής του υποδοχέα των θυρεοειδικών ορμονών, ειδικά σε πολύ χαμηλές συγκεντρώσεις, που θα μπορούσε ενδεχομένως να υποδηλώνει μη μονότονη

απόκριση δόσης και να αντιβαίνει σε προβλέψιμα ή τυπικά πρότυπα δόσης-απόκρισης (166,167). Επιπλέον, σε χαμηλή συγκέντρωση καταστέλλει την T3 επαγόμενη μεταγραφή στρατολογώντας συγκαταστολείς (nuclear receptor co-repressors-N-CoRs) στον θυρεοειδικό υποδοχέα (62). Αυτή η στρατολόγηση των N-CoRs προκαλείται μέσω ενός μη γενωμικού μηχανισμού που περιλαμβάνει το μονοπάτι β3 ιντεγκρίνη/c-Src/MAPK/TR-β1 (168).

Παρά τη δομική ομοιότητα της BPA με τη θυροξίνη (T4) και την T3, στις συνήθεις συγκεντρώσεις στον ανθρώπινο ορό, η BPA δεν ανταγωνίζεται τη σύνδεση με τις πρωτεΐνες μεταφοράς των θυρεοειδικών ορμονών (αλβουμίνη ανθρώπινου ορού (human serum albumin/HSA), τρανσθυρετίνη (transthyretin/TTR), και σφαιρίνη που δεσμεύει τη θυροξίνη (thyroxine-binding globulin/TBG) (169).

Σε επίπεδο γονιδίων, η BPA μπορεί να αλληλεπιδράσει με την έκφραση πολλών γονιδίων που σχετίζονται με την ομοιόσταση του θυρεοειδούς, συμπεριλαμβανομένων των γονιδίων που σχετίζονται με την αναστολή διαφορετικών τύπων των αποϊωδινάσων (170,171). Επιπλέον, διαταράσσει την έκφραση των γονιδίων που εμπλέκονται στη δραστηριότητα και τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων του θυρεοειδούς και στη σύνθεση των θυρεοειδικών ορμονών (*Thyroid stimulating hormone-receptor/TSH-R*, *solute carrier family 5 member 5/Slc5a5*, *Thyroid-peroxidase/Tpo*, *thyroglobulin/Tg* *Paired box 8/ Pax8*, *Forkhead box E1/Foxe1* και *NK2 homeobox 1/Nkx2-1*) μέσω απευθείας δράσης στα θυλακίωδη κύτταρα του θυρεοειδούς αλλά όχι στη δραστηριότητα της θυρεοειδικής υπεροξειδάσης (171–173). Τέλος, αναστέλλει την πρόσληψη ιωδίου που διαμεσολαμβάνεται από τον συμμεταφορέα νατρίου/ιωδίου σε μετα-μεταφραστικό επίπεδο (171).

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

### 5.1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ-ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ ΚΕΝΟ

Η έκθεση σε BPA σχετίζεται με έκπτωση της λειτουργίας πολλαπλών συστημάτων, συμπεριλαμβανομένων της λειτουργίας του ενδοκρινικού συστήματος, της λειτουργίας του αναπαραγωγικού συστήματος, της λειτουργίας του ανοσοποιητικού συστήματος, καθώς και αναπτυξιακές διαταραχές και ανάπτυξη καρκίνου.

Αποτελέσματα από μια συγχρονική μελέτη κοόρτης (National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) σε 1346 ενήλικες έδειξαν αντίστροφη σχέση μεταξύ της συγκέντρωσης BPA ούρων και της ολικής θυροξίνης και της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης (TSH) (174). Αυτό είναι ιδιαίτερα ανησυχητικό δεδομένου ότι η φυσιολογική λειτουργία του θυρεοειδούς είναι σημαντική για τον αναπτυσσόμενο εγκέφαλο του εμβρύου (175). Πρέπει να σημειωθεί ότι η BPA μπορεί να μεταφέρεται δια μέσου του πλακούντα και κατά αυτόν τον τρόπο να επηρεάσει το αναπτυσσόμενο έμβρυο (176). Επιπλέον, υπάρχουν ενδείξεις ότι ακόμη και η ήπια μητρική υποθυροξιναιμία κατά τη διάρκεια της κύησης μπορεί να επηρεάσει την εμβρυϊκή νευροανάπτυξη, τη συμπεριφορά και την αντίληψη στους απογόνους (175,177,178). Εκτός από τους βραχυπρόθεσμους κινδύνους για την υγεία, εξακολουθεί να παραμένει ασαφές εάν αυτή η ουσία μπορεί να επηρεάσει τη λειτουργία του θυρεοειδούς αργότερα στη ζωή, δεδομένης της υπόθεσης της αναπτυξιακής προέλευσης της υγείας και της νόσου (developmental origins of health and disease-DOHaD) (179). Αν και η BPA φαίνεται να έχει μακροχρόνιες δυσμενείς επιπτώσεις σε πολλές λειτουργίες και μπορεί να οδηγήσει σε διαγενεακές αλλαγές στη συμπεριφορά των παιδιών, δεν είναι σαφές εάν επηρεάζει την θυρεοειδική λειτουργία (180,181). Επιδημιολογικές μελέτες αποκαλύπτουν μία πιθανή επίδραση της BPA στη λειτουργία του θυρεοειδούς σε ενήλικες πληθυσμούς, ωστόσο, λίγα δεδομένα υπάρχουν σχετικά με την επίδραση της σε παιδιά και εφήβους.

### 5.2. ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Σκοπός της παρούσας ερευνητικής μελέτης είναι να συνοψίσει την τρέχουσα γνώση σχετικά με την επίδραση του ενδοκρινικού διαταράκτη, Βισφαινόλη Α, στη θυρεοειδική λειτουργία κατά τη νεογνική, παιδική και εφηβική ηλικία.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6: ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

### 6.1 Σχεδιασμός της μελέτης

Η παρούσα μελέτη ακολούθησε τις κατευθυντήριες οδηγίες του πρωτοκόλου PRISMA για συστηματικές ανασκοπήσεις (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) (Παράρτημα Α) (182). Το πρωτόκολλο της μελέτης περιέλαβε τα ακόλουθα διαδοχικά στάδια:

- (i) Πρωτογενής αναζήτηση της βιβλιογραφίας με τη βοήθεια μηχανών αναζήτησης
- (ii) Επιλογή των μελετών που θα συμπεριληφθούν σύμφωνα με τα κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού μας
- (iii) Εξαγωγή δεδομένων
- (iv) Σύνθεση δεδομένων και ανάλυσή τους.

### 6.2 Κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού

Τα κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού ήταν προκαθορισμένα από τους συγγραφείς. Προκειμένου να αποτραπεί η δημιουργία σφάλματος λόγω της γλώσσας συγγραφής, η αναζήτησή μας δεν περιορίστηκε από τη γλώσσα συγγραφής των μελετών. Επιπλέον, δεν υπήρχε περιορισμός ως προς την ημερομηνία ή τη χώρα. Συμπεριλήφθηκαν μελέτες ασθενών-μαρτύρων, συγχρονικές μελέτες και μελέτες κοόρτης που αξιολογούν τη σχέση μεταξύ της ΒΡΑ και της λειτουργίας του θυρεοειδούς σε νεογνά και παιδιά μικρότερα των 18 ετών. Ανασκοπήσεις, επιστολές, περιλήψεις, case-reports, γνώμες εμπειρογνομόνων και *in vitro* μελέτες ή πειράματα σε ζώα θα εξαιρεθούν από την επιλογή των δεδομένων μας. Όλα τα κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού όσον αφορά τον τύπο της μελέτης, τους συμμετέχοντες, τη γλώσσα, τη γεωγραφική θέση και τα αποτελέσματα περιγράφονται στον Πίνακα 1.

## Πίνακας 1. Κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού

Κριτήρια ένταξης	Κριτήρια αποκλεισμού
<ul style="list-style-type: none"><li>• &lt;18 ετών</li><li>• Μελέτες από οποιαδήποτε γεωγραφική περιοχή</li><li>• Οποιαδήποτε ημερομηνία δημοσίευσης</li><li>• Οποιαδήποτε γλώσσα δημοσίευσης</li><li>• Μελέτες παρατήρησης και παρέμβασης</li><li>• Αξιολόγηση της σχέσης μεταξύ ΒΡΑ (μητρική ή νεογνική) και θυρεοειδικής λειτουργίας σε νεογνά, παιδιά και έφηβους</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• &gt;18 ετών</li><li>• Ανασκοπήσεις, επιστολές, περιλήψεις, case-reports, γνώμες εμπειρογνομόνων</li><li>• In vitro μελέτες ή πειράματα σε ζώα</li></ul>

## 6.3 Αναζήτηση της βιβλιογραφίας

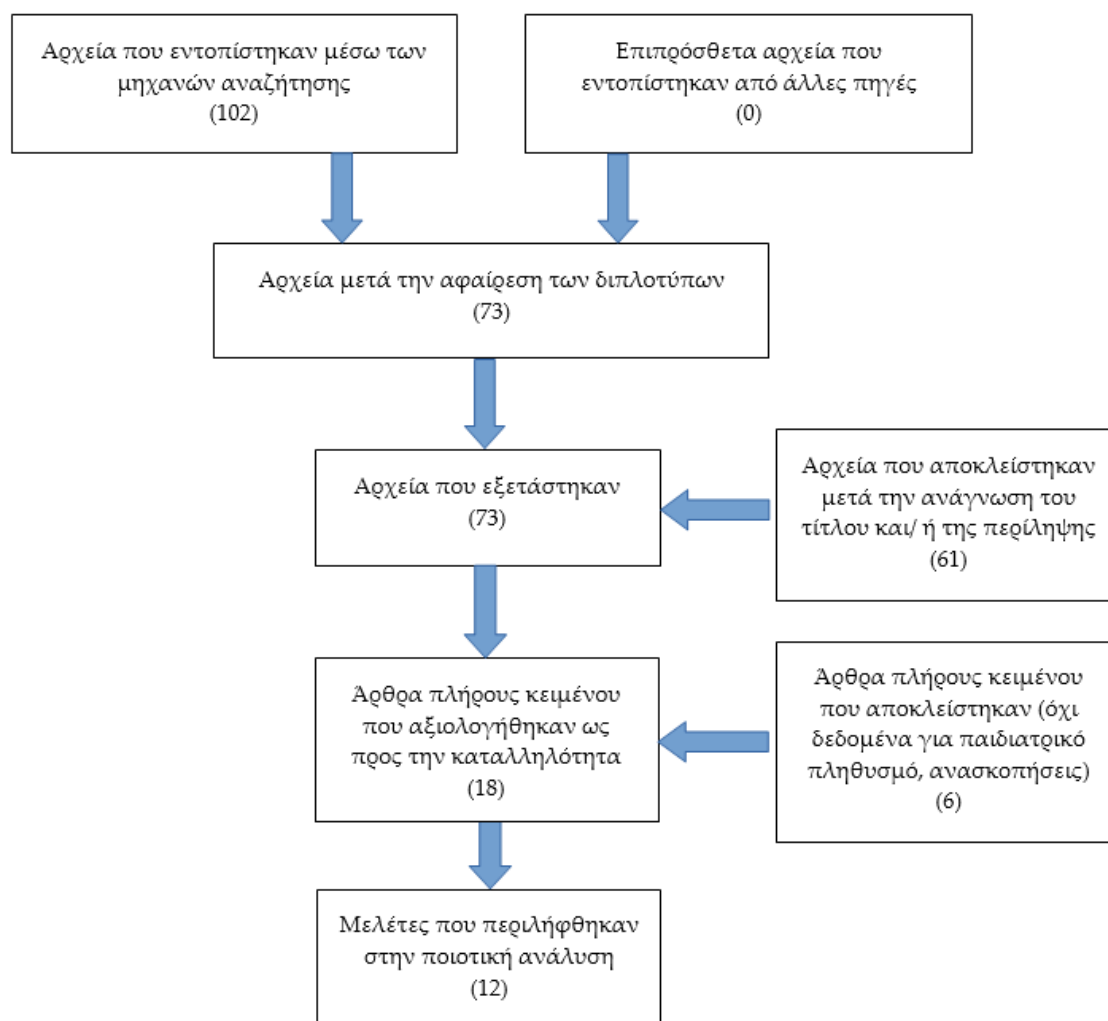
Η αναζήτηση της βιβλιογραφίας πραγματοποιήθηκε από δύο ανεξάρτητους ερευνητές στις ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων Medline (2005–2021), Scopus (2005–2020), Clinical Trials.gov (2008–2021), Cochrane Central Register of Controlled Trials CENTRAL (2011–2021), Google Scholar (2005–2021) καθώς και στις βιβλιογραφικές αναφορές των σχετικών με το ερώτημα της παρούσας εργασίας άρθρων. Η αναζήτηση αφορούσε στη χρονική περίοδο έως και την μέρα πραγματοποίησης της αναζήτησης στις βάσεις δεδομένων. Τυχόν διαφωνίες επιλύθηκαν με τη βοήθεια ενός τρίτου ερευνητή.

Ο αλγόριθμος αναζήτησης περιλάμβανε τις λέξεις κλειδιά: “thyroid\*” [All Fields] AND (“bisphenol\*” [All Fields] OR “bisphenol a” [All Fields] OR “BPA” [All Fields]) AND (“child\*” [All Fields] OR “adolescen\*” [All Fields] OR “neonat\*” [All Fields]).

## 6.4 Επιλογή των μελετών

Μετά την αρχική έρευνα, όλα τα αρχεία που ανακτήθηκαν εξετάστηκαν ανεξάρτητα από δύο ερευνητές. Με τη βοήθεια του λογισμικού Mendelely αποκλείστηκαν όλα τα διπλότυπα και εξετάστηκε η επιλεξιμότητα για τις μελέτες με βάση τη συνάφεια του τίτλου τους και της περίληψης (πρώτος έλεγχος επιλεξιμότητας). Για τα σχετικά άρθρα αξιολογήθηκε το πλήρες κείμενο με βάση τα κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού (δεύτερος έλεγχος επιλεξιμότητας). Κατά τη διάρκεια του συνόλου της διαδικασίας, κάθε ερευνητής παρέμεινε τυφλός ως προς την επιλογή του άλλου ερευνητή. Όταν προέκυψε σύγκρουση μεταξύ των δύο συγγραφέων, επιλύθηκε μέσω ενός τρίτου συγγραφέα.

Ακολουθώντας τους όρους που αναφέρθηκαν ανωτέρω, η αναζήτηση στις ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων κατέληξε σε 102 άρθρα, τα οποία στη συνέχεια ελέγχθηκαν για διπλότυπα. Μετά την εξαίρεση των διπλότυπων, η λίστα μας περιορίστηκε σε 73 άρθρα. Δεν προέκυψαν επιπρόσθετα αρχεία από άλλες πηγές (χειροκίνητη έρευνα, αναφορά λίστες άλλων εγγράφων). Συνολικά 73 άρθρα αξιολογήθηκαν διεξοδικά από δύο ανεξάρτητους ερευνητές με βάση τον τίτλο/περίληψη και τα κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού. Σύμφωνα με τα κριτήρια επιλεξιμότητας, 18 άρθρα πλήρους κειμένου παρέμειναν για περαιτέρω αξιολόγηση. Μεταξύ αυτών των άρθρων πλήρους κειμένου, 6 αποκλείστηκαν για τους εξής λόγους: λάθος τύπος μελέτης, συγκεκριμένα ανασκοπήσεις/συστηματικές ανασκοπήσεις ή περιεχόμενο που δεν πληρούσε τα κριτήρια επιλεξιμότητας και τον σκοπό αυτής της συστηματικής ανασκόπησης (τρίτο βήμα). Τέλος, εξετάστηκαν 12 άρθρα πλήρους κειμένου τα οποία θεωρήθηκαν επιλέξιμα και συμπεριλήφθηκαν στην ποιοτική μας σύνθεση. Η διαδικασία επιλογής της μελέτης περιγράφεται αναλυτικά στο αντίστοιχο διάγραμμα ροής.



**Εικόνα 8.** Διάγραμμα ροής της συστηματικής ανασκόπησης. Περιγράφεται η σταδιακή επιλογή (προσδιορισμός, έλεγχος, καταλληλότητας, επιλογή) των μελετών που περιλαμβάνονται στην ποιοτική ανάλυση

## 6.5 Ανάσυρση δεδομένων

Η ανάσυρση δεδομένων πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας μια τυποποιημένη φόρμα εξαγωγής δεδομένων excel από τους ίδιους δύο ερευνητές, οι οποίοι εργάστηκαν τυφλά ο ένας ως προς τον άλλον και ξεχωριστά. Αναλυτικά τα ακόλουθα δεδομένα εξήχθησαν: συγγραφέας, έτος συγγραφής, τύπος της μελέτης, χαρακτηριστικά του δείγματος και συγκεντρώσεις της BPA και των θυρεοειδικών ορμονών, χρονική στιγμή και μέθοδος μέτρησης της BPA.



## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

### 7.1 Επίδρασεις Βισφαινόλης Α στις θυρεοειδικές ορμόνες

Το 2013 μια μελέτη από το Κέντρο Αξιολόγησης Υγείας Μητέρων και Παιδιών του Salinas (Center for the Health Assessment of Mothers and Children of Salinas-CHAMACOS) διερεύνησε σε έναν μεξικανό-αμερικανικό πληθυσμό την επίδραση της μητρικής έκθεσης σε BPA κατά το πρώτο και δεύτερο ήμισυ της εγκυμοσύνης στην TSH των απογόνων (183). Οι ερευνητές κατέδειξαν μια στατιστικά σημαντική ( $p = 0,01$ ) αντίστροφη σχέση σε άρρενα νεογνά (-9,9% ανά μονάδα  $\log_2$ · 95% CI: -15,9%, -3,5%) αλλά όχι στα θήλεα (4,4% για κάθε διπλασιασμό στη μέση BPA, 95% CI: -2,4%, 11,7). Επιπλέον, μεταξύ των αγοριών, η συσχέτιση ήταν ισχυρότερη όταν οι συγκεντρώσεις της μητρικής BPA στα ούρα μετρήθηκαν στο τρίτο τρίμηνο της κύησης, υποδηλώνοντας ένα αναπτυξιακό παράθυρο ευαλωτότητας. Επιπλέον, στη μελέτη Αποτελέσματα Υγείας και Μετρήσεις του Περιβάλλοντος (Health Outcomes and Measures of the Environment-HOME), μία 10πλάσια αύξηση του μέσου όρου της BPA συσχετίστηκε με χαμηλότερες συγκεντρώσεις της TSH στον ομφάλιο λώρο στα κορίτσια (ποσοστό μεταβολής -36,0%; 95%(CI): -58,4, -1,7%) (184). Παρόμοια με τη μελέτη CHAMACOS, η επίδραση αυτή ήταν πιο εμφανής κατά την όψιμη κύηση. Μια υποδηλωτική θετική συσχέτιση παρατηρήθηκε, επίσης, μεταξύ των συγκεντρώσεων της BPA στα ούρα της μητέρας και της TT3 των νεογέννητων θηλυκών ( $p = 0,11$ ). Η αντίστροφη σχέση μεταξύ BPA-TSH στα κορίτσια ήταν ισχυρότερη αλλά λιγότερο ακριβής στις μητέρες με έλλειψη ιωδίου. Αρνητική συσχέτιση μεταξύ των συγκεντρώσεων της BPA και της TSH ( $r = -0,25$ ,  $p = 0,077$ ) παρατηρήθηκε και σε μια άλλη κοόρτη 53 νεογέννητων αρσενικών παρόμοια με τις προηγούμενες μελέτες (185).

Οι Fen Li et al. αξιολόγησαν την επίδραση της έκθεσης στην BPA κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης στη νευρο-συμπεριφορική ανάπτυξη των παιδιών στα 2 και στα 4 έτη. Μία στατιστικά σημαντική αντίστροφη συσχέτιση παρατηρήθηκε μεταξύ των συγκεντρώσεων της BPA και της TSH τόσο στα αγόρια όσο και στα κορίτσια ( $\beta_{\text{highest}} = -1.91$ , 95%CI: -3.32, -0.50; για τα αγόρια,  $\beta_{\text{highest}} = -1.89$ , 95%CI: -3.70, -0.50; για τα κορίτσια,  $\beta_{\text{middle}} = -2.34$ , 95%CI: -4.61, -0.07). Τα παιδιά στο μέσο ή στο υψηλότερο τεταρτημόριο συγκέντρωσης της BPA είχαν, επίσης, χαμηλότερη TT3 ( $\beta_{\text{highest}} = -0,05$ , 95% CI: -0,10, -0,01) και FT3 ( $\beta_{\text{highest}} = -0,12$ , 95% CI: -0,22, -0,02,  $\beta_{\text{middle}} = -0,11$ , 95% CI: -0,21, -0,01). Ως εκ τούτου,

προτάθηκε ότι η προγεννητική έκθεση σε BPA μπορεί να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο νευροσυμπεριφορικών προβλημάτων, ιδιαίτερα στα αγόρια (186).

Παρόμοια στρατηγική ακολουθήθηκε σε μια διαχρονική μελέτη κοόρτης σε έναν ασιατικό πληθυσμό, όπου οι συγκεντρώσεις της BPA στα ούρα της μητέρας συσχετίστηκαν με αυξημένο κίνδυνο ολικών δυσκολιών σε παιδιά ηλικίας 10 ετών κατά φύλο-εξαρτώμενο τρόπο, με τα αγόρια να εμφανίζονται πιο ευάλωτα. Όσον αφορά τις θυρεοειδικές ορμόνες, τα επίπεδα BPA συσχετίστηκαν σημαντικά με 1,00% (95%CI: 0,20%, 1,92%) αυξήσεις στη συγκέντρωση της FT4 στον ορό του ομφάλιου λώρου (187).

Ωστόσο, ορισμένες μελέτες δεν ανέφεραν καμία συσχέτιση μεταξύ της BPA και των συγκεντρώσεων των θυρεοειδικών ορμονών, όπως η μελέτη Hokaido (P= 0,819 για την TSH και P= 0,969 για την FT4) (188), και μια συγχρονική μελέτη στην οποία οι έγκυες γυναίκες στρωματοποιήθηκαν ανάλογα με τον ΔΜΣ (ΔΜΣ < 18,5, 18,5–22,9 ή >23 kg/m<sup>2</sup>) (189). Πιο αναλυτικά, δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση μεταξύ της προγεννητικής συγκέντρωσης BPA στα ούρα και των συγκεντρώσεων των FT4, FT3, TSH του ομφάλιου λώρου των νεογνών, καθώς και της πιθανότητας θετικότητας των anti-TPO αντισωμάτων (>5,61 IU/mL). Ωστόσο, στις μητέρες με υψηλότερο ΔΜΣ και υψηλότερη έκθεση σε BPA, η FT4 του ομφάλιου λώρου ήταν 2,96 (95% CI 0,12–5,80) pmol/L υψηλότερη στα άρρενα νεογνήτα και 2,22 (95% CI 0,67–3,78) pmol/L υψηλότερη στα θήλεα νεογνά σε σύγκριση με εκείνα στα οποία υπήρχε χαμηλότερη έκθεση της μητέρας σε BPA. Σε μία άλλη αναφορά, καμία σημαντική συσχέτιση δεν ανιχνεύθηκε μεταξύ των συγκεντρώσεων των T4, TSH, SPINA-GT (θυρεοειδική εκκριτική χωρητικότητα- thyroid incretory capacity) στο αίμα του ομφάλιου λώρου, τον δείκτη TSHI (TSHI), τον τυποποιημένο TSHI (sTSHI) νεογνών και της BPA του αίματος ομφάλιου λώρου και στα δύο φύλα (190). Τέλος, σε μία πρόσφατη δημοσίευση, η BPA μετρήθηκε δύο φορές (κατά τη διάρκεια της κύησης και στα 6 έτη), ωστόσο, δεν υπήρξε καμία σημαντική συσχέτιση εκτός από μια σχέση μεταξύ της προγεννητικής BPA και της T3 μόνο όταν στρωματοποιήθηκαν ανά φύλο (191).

Μόνο μία μελέτη αναφέρει θετική συσχέτιση μεταξύ της BPA και την TSH (192). Σε αυτήν τη κοόρτη, λήφθηκαν δείγματα ούρων για την ανίχνευση του ξενοβιοτικού κατά την πρώιμη, μέση, και όψιμη εγκυμοσύνη (<18, 18-25, > 25 εβδομάδες ηλικία κύησης) και αξιολογήθηκε η λειτουργία του θυρεοειδούς τόσο βραχυπρόθεσμα μετά τη γέννηση όσο και μακροπρόθεσμα στην παιδική ηλικία (5,9 έτη). Οι υψηλότερες συγκεντρώσεις της BPA κατά την όψιμη εγκυμοσύνη συσχετίστηκαν με υψηλότερη TSH στο αίμα του ομφάλιου λώρου

στα νεογνά, ειδικά στα κορίτσια, αλλά όχι στην αρχή ή στα μέσα της εγκυμοσύνης ( $\beta$ (95% CI): 0,04 (0,007 έως 0,07)), και χαμηλότερη συγκέντρωση FT4 στην παιδική ηλικία ( $\beta$ (95% CI): -0,11 ( -0,21 έως -0,01).

## 7.2 Επιδράσεις Βισφαινόλης Α στον όγκο του θυρεοειδούς

Περιορισμένα δεδομένα υπάρχουν σχετικά με τις επιδράσεις της BPA στον όγκο του θυρεοειδούς, την παρουσία όζων θυρεοειδούς και θυρεοειδίτιδας Hashimoto. Η συγκέντρωση της BPA στα ούρα συσχετίστηκε αρνητικά με τον όγκο του θυρεοειδούς (όπως εκτιμήθηκε με υπερηχογράφημα θυρεοειδούς) σε 718 παιδιά ηλικίας 9–11 ετών (= ~ 0,033, 95% CI: ~ 0,053, ~ 0,013) και τον κίνδυνο για πολλαπλά οζίδια αλλά όχι με τον κίνδυνο μεμονωμένων όζων ( $n = 100$ , OR = 0,78; 95% CI: 0,63, 0,97) (193). Πιο συγκεκριμένα, κάθε αύξηση στη μονάδα  $\log$  unit στο επίπεδο της BPA συσχετίστηκε με 0,088 SD μονάδα μείωση στον όγκο του θυρεοειδούς. Ο διάμεσος όγκος του θυρεοειδούς των συμμετεχόντων ήταν 3,14 mL και ήταν παρόμοιος για τα αγόρια (3,05 mL) και για τα κορίτσια (3,21 mL). Οι συγγραφείς απέδωσαν αυτή τη μείωση του όγκου του θυρεοειδούς σε μία πιθανή αρνητική συσχέτιση μεταξύ της BPA και την TSH.

## 7.3 Επιδράσεις Βισφαινόλης Α στη θυρεοειδική αυτοανοσία

Οι Sur et al. εξέτασαν τη σχέση μεταξύ της BPA και της θυρεοειδίτιδας Hashimoto (HT) (η διάγνωση έγινε με i. αυξημένες συγκεντρώσεις των anti-TPO αυτοαντισωμάτων έναντι της θυρεοειδικής περοξειδάσης στο πλάσμα (anti-TPO); ii. Ύπαρξη ετερογενούς ηχογένειας σε υπερηχογράφημα θυρεοειδούς) (194). Τα επίπεδα της BPA στα ούρα δεν ήταν σημαντικά διαφορετικά στην ομάδα με θυρεοειδίτιδα Hashimoto και την ομάδα ελέγχου. Υπήρξε μια αρνητική συσχέτιση μεταξύ της συγκέντρωσης BPA και των συγκεντρώσεων FT4 ( $r = -0,483$ ,  $p < 0,02$ ), ενώ δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση μεταξύ των συγκεντρώσεων BPA στα ούρα και των επιπέδων anti-TPO ( $p = 0,063$ ).

Οι λεπτομέρειες των μελετών που συζητήθηκαν παρουσιάζονται στους Πίνακες 2-4. Πιο συγκεκριμένα, τα χαρακτηριστικά κάθε μελέτης σχετικά με το σχεδιασμό, τον αριθμό των συμμετεχόντων, το δείγμα των θυρεοειδικών ορμονών, το δείγμα της BPA και το χρόνο μέτρησης της BPA παρουσιάζονται στον Πίνακα 2. Οι μέσες/διάμεσες τιμές της BPA και των

Θυρεοειδικών ορμονών (TSH, FT4, TT4, Ft3, TT3) για κάθε μελέτη παρουσιάζονται στον Πίνακα 3. Οι στατιστικά σημαντικοί λόγοι πιθανοτήτων (Odds Ratio-OR), συσχετίσεις (r), ή μοντέλα λογιστικής παλινδρόμησης (β) της σχέσης της BPA με τις TSH, T4 και T3 όπου ήταν διαθέσιμα παρουσιάζονται στον Πίνακα 4.

**Πίνακας 2. Γενικά χαρακτηριστικά των μελετών που συμπεριλήφθηκαν**

Συγγραφείς	Αριθμός παιδιών	Μέθοδος μέτρησης της BPA	Δείγμα της BPA	Δείγμα της TSH	Χαρακτηριστικά μελέτης	Χρονική στιγμή μέτρηση της BPA
Brucker-Davis et al. (2011)(185)	53 (αγόρια)	Χρωματογραφία-φασματομετρία μάζας	Ομφάλιου λώρου	Ομφάλιου λώρου	Προοπτική-κόορτη	Στη γέννηση
Chevrier et al. (2013) (183)	364	Υψηλής απόδοσης υγρή χρωματογραφία-φασματομετρία μάζας	Ούρα	Αίμα	Κόορτη	12.4 ± 3.8 και 26.2 ± 2.2 εβδομάδες κύησης
Romano et al. (2015)(184)	249	Υψηλής απόδοσης υγρή χρωματογραφία-φασματομετρία μάζας	Ούρα	Ομφάλιου λώρου	Προοπτική	16 (13.0–20.9) και 26 (23.1-34.6) εβδομάδες κύησης
Wang et al. (2015)(193)	718	Υψηλής απόδοσης υγρή χρωματογραφία-φασματομετρία μάζας	Ούρα		Συγχρονική	9—11 ετών
Minatoya et al. (2017)(188)	283	Αραίωση ισοτόπων υγρή χρωματογραφία-φασματομετρία μάζας	Ομφάλιου λώρου	Σταγόνες αίματος από τη φτέρνα	Προοπτική-Κοόρτη	Στη γέννηση
Sanlidag et al. (2018)(190)	88	Ενζυμική ανοσοδοκιμασία ELISA	Ομφάλιου λώρου	Ομφάλιου λώρου	Συγχρονική	Στη γέννηση
Sur et al. (2019)(194)	29 και 29 στην ομάδα ελέγχου	Υψηλής πίεσης υγρή χρωματογραφία	Ούρα		Ασθενών-Μαρτύρων	8-16 ετών
Wang et al. (2020)(189)	398	Υγρή χρωματογραφία-φασματομετρία μάζας	Ούρα	Ομφάλιου λώρου	Κόορτη	38.8 +- 1.1 εβδομάδες κύησης
Fen Li et al. (2020)(186)	348	Υψηλής απόδοσης υγρή χρωματογραφία	Ούρα	Ομφάλιου λώρου	Προοπτική	12-16 εβδομάδες κύησης
Guo et al. (2020)(187)	386	Χρωματογραφία αερίων-φασματομετρία μάζας	Ούρα	Ομφάλιου λώρου	Προοπτική-Κοόρτη	Στη γέννηση
Derakhshan et al. (2020)(192)	853 νεογνά	Υψηλής απόδοσης υγρή χρωματογραφία-φασματομετρία μάζας	Ούρα	Ομφάλιου λώρου	Προοπτική	<18, 18-25, >25 εβδομάδες κύησης
	882 παιδιά		Ούρα	Ορού		

Επίδραση της Βισφαινόλης Α στη θυρεοειδική λειτουργία κατά την νεογνική, παιδική και εφηβική ηλικία: Συστηματική Ανασκόπηση  
ΠΜΣ "Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα"

---

Jang et al., 2021(191)	574	Υψηλής απόδοσης υγρή χρωματογραφία-φασματομετρία μάζας	Ούρα	Αίμα	Προοπτική-Κόορτη	20 εβδομάδων κύησης και 6 ετών
------------------------	-----	--	------	------	------------------	--------------------------------

Συντμήσεις: TSH: thyroid-stimulating hormone; BPA: bisphenol A.

**Επίδραση της Βισφαινόλης Α στη θυρεοειδική λειτουργία κατά την νεογνική, παιδική και εφηβική ηλικία: Συστηματική Ανασκόπηση**  
**ΠΜΣ "Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα"**

**Πίνακας 3. Μέσες συγκεντρώσεις της Βισφαινόλης Α και των θυρεοειδικών ορμονών**

Συγγραφείς	TSH	T3	T4	BPA	Άλλα
Brucker-Davis et al. (2011)(185)	Μέση: 7.67mIU/L (ΣΑ: 5.04) R = -0.25, ρ = 0.077 ↓	Μέση: FT3 = 2.04pmol/L (ΣΑ: 0.44) (-)	Μέση: FT4 = 13.04 (pmol/L) (ΣΑ: 1.54) (-)	Διάμεση: 0.9 ng/mL (Εύρος: 0.2–3.3)	
Chevrier et al. (2013) (183)	Γεωμετρική μέση: 5.6 mIU/L (ΓΣΑ:1.8) ↓ (αγόρια)			Διάμεση: 1.2 mg/g κρεατινίνης (ΕΕ: 0.8–1.9)	
Romano et al. (2015) (184)	Μέση: 7.2 mIU/L (95% ΔΕ: 6.7, 7.8) ↓ (κορίτσια)	Μέση ± ΣΑ FT3 = 1.7 ± 0.3 pg/mL TT3 = 52 ± 19 ng/dL ↑	Μέση ± ΣΑ FT4 = 1.0 ± 0.2 ng/dL TT4 = 9.6 ± 1.8 mg/dL (-)	Διάμεση (mg/g Cr) = 2.2 (ΕΕ:1.5–3.4)	
Wang et al. (2015)(193)				Διάμεση: 2.45 (ΕΕ: 1.09–5.97) µg/g Cr	Διάμεσος θυρεοειδικός όγκος: 3.14 mL (IQR: 2.44–4.11)
Minatoya et al. (2017)(188)	Διάμεση Αγόρια (127): 2.2 (IQR: 1.2–4.0) Διάμεση Κορίτσια (156): 2.2 (IQR:1.4–3.9) (µU/mL) (-)		Διάμεση Αγόρια (127): FT4 = 2.0 (IQR: 1.9–2.3) (ng/dl) Διάμεση Κορίτσια (156): FT4 = 2.0 (IQR: 1.8–2.3) (ng/dl) (-)	Μέση ± ΣΑ: 0.057 ± 0.036 ng/ml	
Sanlidag et al. (2018)(190)	Μέση ± ΣΑ: 4.85 ± 1.73 ulu/mL (-)		Μέση ± ΣΑ: FT4 = 0.95 ± 0.2 ng/dL (-)	Μέση ± ΣΑ: 4.934 ± 2.33 ng/mL	SPINA-GT sTSHI
Sur et al. (2019)(194)				Μέση ± ΤΣΜ: 7.72 ± 1.74 στην ομάδα ελέγχου και Μέση ± ΤΣΜ:7.31 ± 1.46 στην ομάδα Hashimoto (µg/g creatinine) (-)	Hashimoto
Wang et al. (2020)(189)	Γεωμετρική Μέση: 5.48(95%ΔΕ: 5.22,5.77) mIU/L (-)	FT3 (pmol/L) Μέση ±ΣΑ: Χαμηλό τριτημόριο: 1.87 ±0.34 Μέσο τριτημόριο: 1.81 ±0.32 Υψηλό τριτημόριο: 1.85 ±0.38 (-)	FT4 (pmol/L) Μέση ±ΣΑ: Χαμηλό τριτημόριο: 13.75 ± 1.45 Μέσο τριτημόριο: 13.84 ± 1.35 Υψηλό τριτημόριο: 13.82 ±1.38 (-)	Γεωμετρική Μέση: 1.32 ng/mL (95%ΔΕ: 1.17–1.49)	Θετικότητα των ΤΡΟAb Μέση ±ΣΑ: Χαμηλό τριτημόριο: 11 (8.3) Μέσο τριτημόριο: 15 (11.4) Υψηλό τριτημόριο: 8 (5.9) (-)
Fen Li et al. (2020)(186)	Δάμεση: 6.43 µIU/L ↓	Διάμεση: TT3 = 0.85 nmol/L Διάμεση: FT3 = 1.78 pmol/L ↓	Διάμεση: FT4 = 14.18 pmol/L Διάμεση: TT4 = 92.90 nmol/L	Μητρική διάμεση: 1.30 µg/g Cr Διάμεση παιδιών: 0.51 µg/g Cr	Νευροανάπτυξη

**Επίδραση της Βισφαινόλης Α στη θυρεοειδική λειτουργία κατά την νεογνική, παιδική και εφηβική ηλικία: Συστηματική Ανασκόπηση**

ΠΜΣ “Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα”

Guo et al. (2020)(187)	Διάμεση: 6.88 pmol/L (EE: 4.93 –9.49) (-)	Διάμεση: FT3 = 2.5 (EE:2.3–2.7) pmol/L Διάμεση: TT3 = 0.89 (EE:0.78–1.00) nmol/L (-)	Διάμεση: FT4 = 16.0 (EE: 14.8–17.2) pmol/L Διάμεση: TT4 = 126 (EE: 110–140) nmol/L ↑	Μητρική διάμεσος: 1.75 µg/L (EE: 0.60–16.1) Διάμεσος παιδιών: 1.29 µg/L (EE:0.56–2.40)	Διάμεσος: TPOAb = 14.7 (EE: 12.5–17.4) IU/mL
Derakhshan et al. (2020)(192)	Διάμεσος (95% εύρος) Νεογέννητο: 9.57 mU/L (3.13–34.7) ↑ Παιδί: 2.33 mU/L (0.92–4.87)		Διάμεσος (95% εύρος) FT4 Νεογέννητο= 20.6 pmol/L (14.8–31.0) FT4 Παιδιά = 16.8 pmol/L(13.7–20.9) ↓	Διάμεσος (95% εύρος) της Αρχή εγκυμοσύνης: 1.61(<OA-21.0) ng/mL Μέσο εκυμοσύνης: 1.47(<OA-21.2) ng/mL Τέλη εγκυμοσύνης: 1.65(<OA-20.5) ng/ml	
Jang et al. (2021)(191)	Μέση ± ΣΑ: 2.55 ± 1.36 µIU/mL (-)	Μέση ± ΣΑ: TT3 = 148.00 ± 18.47 ng/dL	Μέση ± ΣΑ FT4 = 1.15 ± 0.11 ng/dL (-)	Μέση ± ΣΑ: Παιδιά 2.73 ± 7.15 µg/L Μέση ± ΣΑ: Προγεννητικά 2.15 ± 2.85 µg/g Cr	
Συντμήσεις: TSH: thyroid-stimulating hormone; BPA: bisphenol A; T4: θυροξίνη; T3: Τριωδοθυρονίνη, ΣΑ: Σταθερή Απόκλιση, EE: Ενδοτεταρτημοριακό εύρος, ΓΜ: Γεωμετρικός Μέσος, ΓΣΑ: Γεωμετρική Σταθερή Απόκλιση, ΤΣΜ: Τυπικό Σφάλμα Μέσης τιμής, ΔΕ: Διάστημα Εμπιστοσύνης, OA: Όριο Ανίχνευσης.					

**Πίνακας 4. Στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις (r), λόγοι πιθανοτήτων (ΛΠ), ή μοντέλα λογιστικής παλινδρόμησης (βήτα) της συσχέτισης της Βισφαινόλης Α με τις TSH, T4, και T3**

<b>TSH</b>	
Brucker-Davis et al. (2011)(185)	Αρνητική συσχέτιση μεταξύ των συγκεντρώσεων BPA και TSH ( $r = -0.25, p = 0.077$ )
Chevrier et al. (2013)(183)	Αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ μητρικών συγκεντρώσεων BPA και της TSH στα αγόρια ( $-9.9\%$ per log2 unit; 95% ΔΕ: $-15.9\%, -3.5\%$ )
Romano et al. (2015)(184)	Αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ μητρικών συγκεντρώσεων BPA και της TSH στα κορίτσια (ποσοστό αλλαγής = $-36.0\%$ ; 95% ΔΕ: $-58.4, -1.7\%$ )
Fen Li et al. (2020)(186)	Σημαντική αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ των συγκεντρώσεων BPA και TSH ( $\beta$ highest = $-1.91, 95\% \Delta\text{E}: -3.32, -0.50$ ); για τα αγόρια: ( $\beta$ highest = $-1.89, 95\% \Delta\text{E}: -3.70, -0.50$ ) και για τα κορίτσια: ( $\beta$ middle = $-2.34, 95\% \Delta\text{E}: -4.61, -0.07$ )
Derakhshan et al. (2020)(192)	Θετική συσχέτιση της BPA με την TSH στα νεογνήνητα, ειδικά στα κορίτσια [ $\beta$ [95% ΔΕ]: $0.04 (0.007)$ ]
<b>T4</b>	
Sur et al. (2019)(194)	Αρνητική συσχέτιση ανάμεσα στα επίπεδα BPA και τις συγκεντρώσεις FT4 ( $r = -0.483, p < 0.02$ )
Wang et al. (2020)(189)	Στις μητέρες με υψηλότερο ΔΜΣ και υψηλότερη έκθεση BPA, η FT4 του ομφάλιου λώρου ήταν $2.96 (95\% \Delta\text{E} 0.12-5.80)$ pmol/L υψηλότερη στα αρσενικά νεογνήνητα και $2.22 (95\% \text{CI} 0.67-3.78)$ pmol/L υψηλότερη στα θηλυκά νεογνήνητα συγκριτικά με αυτές στο χαμηλότερο τριτημόριο BPA.
Guo et al. (2020)(187)	Οι μητρικές συγκεντρώσεις BPA συσχετίστηκαν θετικά με $1.00\% (95\% \Delta\text{E}: 0.20\%, 1.92\%)$ αυξήσεις στις συγκεντρώσεις FT4 του ομφάλιου λώρου.
Derakhshan et al. (2020)(192)	Χαμηλότερες συγκεντρώσεις FT4 στην παιδική ηλικία ( $\beta (95\% \Delta\text{E}): -0.11 (-0.21 \text{ to } -0.01)$ )
<b>T3</b>	
Fen Li et al. (2020)(186)	Παιδιά στο μέσο ή υψηλό τριτημόριο συγκέντρωσης BPA είχαν χαμηλότερη TT3 ( $\beta$ highest = $-0.05, 95\% \text{CI}: -0.10, -0.01$ ), FT3 ( $\beta$ highest = $-0.12, 95\% \text{CI}: -0.22, -0.02$ ; $\beta$ middle = $-0.11, 95\% \text{CI}: -0.21, -0.01$ ).
Jang et al. (2021)(191)	Εξαρτώμενη από το φύλο επίδραση μεταξύ της προγεννητικής BPA και της συγκέντρωσης T3 (Αγόρια $p = 0.025$ ; Κορίτσια $p = 0.028$ )
<b>Όγκος θυρεοειδούς και κίνδυνος πολλαπλών όζων</b>	
Wang et al. (2015)(193)	Αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ της συγκέντρωσης BPA ούρων και του όγκου του θυρεοειδούς ( $\beta = -0.033, 95\% \Delta\text{E}: -0.053, -0.013$ ) Αρνητική συσχέτιση με τον κίνδυνο πολλαπλών όζων (ΛΠ = $0.78; 95\% \Delta\text{E}: 0.63, 0.97$ )
Συντμήσεις: TSH: thyroid stimulating hormone; BPA: bisphenol A; T4: Θυροξίνη (T4); T3: Τριωδοθυρονίνη; ΛΠ: Λόγος Πιθανοτήτων; ΔΕ: Διάστημα Εμπιστοσύνης	



## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8: ΣΥΖΗΤΗΣΗ

### 8.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η Βισφαινόλη Α παρουσιάζει τις ιδιότητες ενδοκρινικού διαταράκτη και μπορεί να αλληλοεπιδράσει με σχεδόν κάθε σύστημα του ανθρώπινου οργανισμού. Στον σύγχρονο κόσμο, οι άνθρωποι εκτίθενται αναπόφευκτα καθημερινά σε πλαστικά προϊόντα (195). Τα τελευταία χρόνια, διαφαίνεται ένα όλο και πιο αυξημένο ενδιαφέρον της επιστημονικής κοινότητας προκειμένου να ερευνηθούν τον αντίκτυπο της ΒΡΑ στη θυρεοειδική λειτουργία (137,196). Επιπλέον, πολλοί ερευνητές προσπάθησαν να αξιολογήσουν το αποτύπωμα της έκθεσης σε ξενοβιοτικά, όπως η ΒΡΑ, στη λειτουργία του θυρεοειδούς και συγκεκριμένα στον παιδιατρικό πληθυσμό.

### 8.2 Συζήτηση

Βρήκαμε ότι πολλά από τα δεδομένα που συλλέχθηκαν σε παιδιά υποδηλώνουν αρνητική συσχέτιση των επιπέδων της ΒΡΑ με την ΤSH. Ωστόσο, τα αποτελέσματα είναι ασαφή όσον αφορά τις συγκεντρώσεις των θυρεοειδικών ορμονών. Ομοίως, σε μελέτες ενηλίκων με μεγάλα δείγματα, η ΒΡΑ συσχετίστηκε αντιστρόφως με τις συγκεντρώσεις της ΤSH (174,197,198). Αυτή η παρατήρηση μπορεί, ενδεχομένως, να αποδοθεί στη δομική ομοιότητα της ΒΡΑ με τις θυρεοειδικές ορμόνες, τη θυροξίνη (T4) και την τριιωδοθυρονίνη (T3), και στη δράση της ως ανταγωνιστής ή αγωνιστής του υποδοχέα των θυρεοειδικών ορμονών (166,167). Πειραματικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι η ΒΡΑ μπορεί να καταστέλλει την επαγόμενη από την TRH απελευθέρωση τόσο της ΤSH όσο και της προλακτίνης (199). Η καταστολή της έκκρισης της ΤSH από την υπόφυση ήταν ανεξάρτητη από την αρνητική ανάδραση των θυρεοειδικών ορμονών και την οιστρογονική δραστηριότητα της ΒΡΑ (199). Επιπλέον, αυτή η συσχέτιση είναι συμβατή με την αναφερόμενη μείωση του όγκου του θυρεοειδούς αδένου (193). Η έκθεση σε υψηλές συγκεντρώσεις της ΒΡΑ μπορεί να οδηγήσει σε χαμηλότερες συγκεντρώσεις της ΤSH και κατά συνέπεια σε μειωμένο όγκο του θυρεοειδούς αδένου (193). Αποτελεί γενική γνώση ότι η ΤSH διεγείρει την υπερτροφία και την υπερπλασία των θυλακιωδών κυττάρων του θυρεοειδούς, που οδηγεί σε αύξηση του μεγέθους του θυρεοειδούς, και αυξάνει, επίσης, τη ροή του αίματος στον θυρεοειδή αδένου (200). Αν και η εμβρυογένεση του θυρεοειδούς αναφέρεται ότι είναι ανεξάρτητη από την ΤSH μέχρι την 14η εβδομάδα κύησης (201), μπορεί να υποτεθεί ότι οι χαμηλότερες συγκεντρώσεις της εμβρυϊκής ΤSH κατά την όψιμη κύηση θα οδηγούσαν σε μειωμένο όγκο

του θυρεοειδούς αδένος λόγω της απώλειας της τροφικής επίδρασης της TSH, όπως έχει αναφερθεί σε ευρήματα αυτοψίας σε ασθενείς με συγγενή υποουποφυσισμό (202).

Αρκετές μελέτες υποστηρίζουν την άποψη ότι η BPA μπορεί να δρα κατά φύλο-εξαρτώμενο τρόπο (183,184) λόγω της ικανότητάς της να αλληλοεπιδρά με τους υποδοχείς οιστρογόνων και ανδρογόνων (139). Αυτή η διαφορετική ανταπόκριση της BPA γίνεται εμφανής κατά την αξιολόγηση των οιστρογονικών της ιδιοτήτων και στον τρόπο με τον οποίο αυτές επηρεάζονται από την αναλογία των υποτύπων των οιστρογονικών υποδοχέων σε ένα συγκεκριμένο κύτταρο/ιστό (92). Μελέτες τρωκτικών έχουν, επίσης, προσπαθήσει να αξιολογήσουν της BPA κατά φύλο-εξαρτώμενο τρόπο με αντικρουόμενα αποτελέσματα (203,204). Ενώ μια πειραματική μελέτη διαπίστωσε ότι η έκθεση στη BPA κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και μετά τον τοκετό σχετίζεται με αλλαγές στην FT4 μεταξύ άρρενων τρωκτικών με δόσοεξαρτώμενο τρόπο (204), άλλη μελέτη έδειξε παρόμοιες αποκρίσεις των θυρεοειδικών ορμονών στη BPA τόσο σε άρρενα όσο και σε θήλεα τρωκτικά (203). Μια φύλο-εξαρτώμενη επίδραση της BPA παρατηρήθηκε, επίσης, στο βάρος των οργάνων του εμβρύου, το προφίλ των στεροειδών και την πορεία ανάπτυξης (205).

Επιπλέον, αρκετές μελέτες αξιολόγησαν την επίδραση της BPA στη θυρεοειδική λειτουργία των νεογνών, δεδομένου ότι οι θυρεοειδικές ορμόνες είναι απαραίτητες για τη σωστή ανάπτυξη του εγκεφάλου κατά τα πρώτα στάδια της ζωής και ότι η BPA μπορεί να διασχίσει τον πλακούντα (206,207). Επιπλέον, η ενδομήτρια έκθεση μπορεί να οδηγήσει σε τοξικότητα καθώς τα έμβρυα δεν διαθέτουν το ένζυμο UDP-γλυκουρονοσυλτρανσφεράση (UDPGT), το οποίο απαιτείται για τον μεταβολισμό της BPA και επομένως τα κάνει περισσότερο ευαίσθητα (208). Επιπρόσθετα, έχει αξιολογηθεί η πιθανότητα ύπαρξης ενός ευάλωτου χρονικού παραθύρου κατά την περιγεννητική έκθεση και τη μετέπειτα λειτουργία του θυρεοειδούς των απογόνων καθώς φάνηκε ότι η έκθεση στην όψιμη κύηση πριν από τη γέννηση μπορεί να έχει πιο εμφανείς επιδράσεις στη λειτουργία του θυρεοειδούς (183,184). Αυτό το αποτέλεσμα έρχεται σε συμφωνία και με την οργανογένεση του θυρεοειδούς αδένος, καθώς ο εμβρυϊκός θυρεοειδής αδένος γίνεται ώριμος και αρχίζει να παράγει θυρεοειδικές ορμόνες μετά την 20η εβδομάδα κύησης. Επομένως, η έκθεση σε BPA μετά το δεύτερο τρίμηνο της εγκυμοσύνης θα μπορούσε να έχει μεγαλύτερη επίδραση στη λειτουργία του θυρεοειδούς αδένος του εμβρύου (209). Ωστόσο, αυτή η διαφορετική επίδραση της BPA στη λειτουργία του θυρεοειδούς μετά το δεύτερο τρίμηνο μπορεί να συγχέεται και από τη δυνητικά μικρότερη περίοδο μεταξύ της μέτρησης της BPA και των θυρεοειδικών ορμονών κατά τη γέννηση.

Όλο και περισσότερα στοιχεία υποδηλώνουν ότι ο αυξημένος επιπολασμός της αυτοανοσίας σε βιομηχανικές περιοχές μπορεί να αποδοθεί μόνο στην έκθεση σε «χημικές ουσίες που προκαλούν ενδοκρινικές διαταραχές» (210). Η ΒΡΑ έχει συνδεθεί με την παθοφυσιολογία αυτοάνοσων νοσημάτων (211). Η περιγεννητική έκθεση σε ΒΡΑ προδιαθέτει νεογνά των ποντικών στην ανάπτυξη άσθματος (212). Ο αυτοάνοσος υποθυρεοειδισμός στην παιδική ηλικία έχει εκτιμώμενο επιπολασμό από 1% έως 2% και χαρακτηρίζεται από διμορφισμό του φύλου με επικράτηση 4:1 των γυναικών (213). Όταν αξιολογήθηκε η ύπαρξη αυτοανοσίας του θυρεοειδούς σε παιδιά και εφήβους, δεν υπήρχε σημαντική συσχέτιση μεταξύ της ΒΡΑ και των anti-TPO αντισωμάτων καθώς και της ύπαρξης ετερογένειας σε υπερηχογράφημα θυρεοειδούς (189,194). Ωστόσο, μια άλλη μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε ένα πληθυσμό 2361 ενηλίκων, ηλικίας >15 ετών, διαπίστωσε ότι η ΒΡΑ συσχετίστηκε ανεξάρτητα με θετικά anti-TPO αντισώματα (214). Μία πληθώρα μηχανισμών με τους οποίους η ΒΡΑ θα μπορούσε να αποτελεί μια χημική ένωση που προκαλεί την αυτοανοσία έχουν περιγραφεί, συμπεριλαμβανομένης της επίδρασής της στην υπερπρολακτιναιμία, την οιστρογονική συμμετοχή στο ανοσοποιητικό, την έκφραση κυτοκινών και την ενεργοποίηση των μακροφάγων, τη διαταραχή του ενζύμου του κυτοχρώματος P450, τη μοριακή μίμηση της τριωδοθυρονίνης και την παθοφυσιολογία των ανοσοσφαιρινών με αυξημένη παραγωγή IgA και IgG2a (211).

Αυτή η διαταραχή των θυρεοειδικών ορμονών στην πρώιμη ζωή μπορεί να σχετίζεται με παθολογική νευρο-συμπεριφορική εξέλιξη αργότερα στη ζωή, ειδικά στα αγόρια (186,187). Δεδομένα από μελέτες παρατήρησης δείχνουν μια συσχέτιση μεταξύ τόσο της προγεννητικής έκθεσης στην ΒΡΑ όσο και της έκθεσης κατά τη διάρκεια της παιδικής ηλικίας και δυσμενούς συμπεριφορικής έκβασης σε παιδιά με υψηλότερα επίπεδα καταγραφόμενου άγχους, κατάθλιψης και υπερκινητικότητας (215). *In vitro* δεδομένα, επίσης, υποδηλώνουν ότι η ΒΡΑ αναστέλλει την προκαλούμενη από τις θυρεοειδικές ορμόνες διαφοροποίηση των πρόδρομων ολιγοδενδροκυττάρων (216) και η περιγεννητική έκθεση σε χαμηλές συγκεντρώσεις της ΒΡΑ αναστέλλει τη συναπτογένεση και επηρεάζει τη δομική τροποποίηση των συνάψεων μετά τη γέννηση (217). Επιπλέον, *in vivo* μελέτες που πραγματοποιήθηκαν στο είδος *Xenopus laevis*, έδειξαν ότι η ΒΡΑ παρεμβαίνει στη σηματοδότηση των θυρεοειδικών ορμονών και επηρεάζει την εξαρτώμενη από τις θυρεοειδικές ορμόνες ανάπτυξη του εγκεφάλου (218). Τέλος, οι φύλο-εξαρτώμενες επιδράσεις μεταξύ της έκθεσης σε φαινόλες και της συμπεριφοράς των παιδιών μπορεί εν μέρει να αποδοθεί στο γεγονός ότι η έκθεση της μητέρας σε φαινόλες μπορεί να διαταράξει την ανάπτυξη του διμορφικών δομών του εγκεφάλου του εμβρύου (219).

Συνοπτικά, οι μελέτες που παρουσιάστηκαν δείχνουν ότι η πρόωμη έκθεση σε ΒΡΑ κατά τη διάρκεια της εμβρυϊκής, της περιγεννητικής περιόδου και της παιδικής ηλικίας μπορεί να προγραμματίσει μοριακές αλλαγές με εκδηλώσεις στην ενήλικη ζωή, οι οποίες μπορεί να μεταβιβάζονται στις επόμενες γενιές (220). Τα έμβρυα είναι εξαιρετικά επιρρεπή στο περιβαλλοντικό στρες και σε διαταράκτες λόγω της έμφυτης ανωριμότητάς τους, ενώ οι αναφερόμενες επιδράσεις της ΒΡΑ στη νευροσυμπεριφορική ανάπτυξη μπορεί να οφείλονται εν μέρει σε διαταραχή της θυρεοειδικής λειτουργίας. Επομένως, η διατήρηση της φυσιολογικής λειτουργίας του θυρεοειδούς κατά την περιγεννητική περίοδο, τη βρεφική και την παιδική ηλικία είναι εξαιρετικά σημαντική για τη διασφάλιση της φυσιολογικής πνευματικής ανάπτυξης και νευροσυμπεριφοράς στη μετέπειτα ζωή (221).

### 8.3 Περιορισμοί της μελέτης

Η παρούσα μελέτη παρουσιάζει ορισμένους περιορισμούς. Πρώτον, λόγω του σχεδιασμού της, δεν είμαστε σε θέση να βγάλουμε συμπεράσματα σχετικά με την αιτιότητα στις συσχετίσεις, ιδιαίτερα δεδομένου των μεθοδολογικών διαφορών στις παρουσιαζόμενες μελέτες, παρά την προσπάθεια για να ελαχιστοποιηθεί αυτή η διακύμανση. Αυτό παρεμποδίζεται περαιτέρω από το γεγονός ότι η ΒΡΑ επηρεάζει τη λειτουργία του θυρεοειδούς μέσω διαφόρων φυσιολογικών μηχανισμών, αλληλοεπιδρώντας με ένα περίπλοκο τρόπο με τα εμπλεκόμενα μοριακά μονοπάτια. Τέλος, πρέπει να σημειωθεί ότι η ΒΡΑ έχει ένα σχετικά σύντομο χρονικό ημίσειας ζωής, 6 ώρες, στον ανθρώπινο οργανισμό, καθώς υφίσταται γλυκουρονιδίωση στο ήπαρ και απεκκρίνεται στα ούρα, επομένως, ένα δείγμα ούρων μπορεί να μην είναι αξιόπιστη μέτρηση (137,222).

### 8.4 Πλεονεκτήματα της μελέτης

Το κύριο πλεονέκτημα της μελέτης μας βασίζεται στη μεθοδολογία της, η οποία ακολουθεί αυστηρά τις κατευθυντήριες οδηγίες του PRISMA για συστηματικές ανασκοπήσεις. Επιπρόσθετα η καινοτομία της αποτελεί ένα ακόμα πλεονέκτημα καθώς, όπως όσο γνωρίζουμε, αυτή αποτελεί την πρώτη συστηματική ανασκόπηση που συνοψίζει τις

πιθανές επιδράσεις του BPA στη λειτουργία του θυρεοειδούς των παιδιών στη διεθνή βιβλιογραφία.

## 8.5 Συμπεράσματα και προτάσεις

Συμπερασματικά, τα παραπάνω δεδομένα υποδηλώνουν αρνητική συσχέτιση της BPA με τις συγκεντρώσεις της TSH στα παιδιά σε συνδυασμό με έναν εξαρτώμενο από το φύλο τρόπο δράσης που μπορεί να επηρεάσει την ομαλή νευροανάπτυξη. Η παρουσιαζόμενη πιθανή επίδραση της BPA στον αναπτυσσόμενο θυρεοειδή αδένα των παιδιών, ιδιαίτερα στην όψιμη κύηση, ενισχύει τη συμβουλή για περιορισμό της χρήσης μολυσμένων με BPA προϊόντων, όπως τα πλαστικά μπιμπερό. Περαιτέρω προοπτικά σχεδιασμένες μελέτες απαιτούνται για να αποσαφηνιστεί καλύτερα η συσχέτιση μεταξύ ενδοκρινικών διαταρακτών, όπως η BPA, και των μηχανισμών που διαταράσσουν τη λειτουργία και την οργανογένεση του θυρεοειδούς.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 9: ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Diamanti-Kandarakis E, Bourguignon JP, Giudice LC, Hauser R, Prins GS, Soto AM, et al. Endocrine-Disrupting Chemicals: An Endocrine Society Scientific Statement. *Endocr Rev.* 2009 Jun;30(4):293–342.
2. Special report on environmental endocrine disruption an effects assessment and analysis : prepared for the Risk Assessment Forum, U.S. Environmental Protection Agency. DIANE Publishing; 1997. 120 p.
3. Colborn T, Clement C. Chemically-induced alterations in sexual and functional development: the wildlife/human connection. *Adv Mod Environ Toxicol USA* [Internet]. 1992 [cited 2022 Nov 17]; Available from: [https://scholar.google.com/scholar\\_lookup?title=Chemically-induced+alterations+in+sexual+and+functional+development%3A+the+wildlife%2Fhuman+connection&author=Colborn%2C+T.&publication\\_year=1992](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Chemically-induced+alterations+in+sexual+and+functional+development%3A+the+wildlife%2Fhuman+connection&author=Colborn%2C+T.&publication_year=1992)
4. Solecki R, Kortenkamp A, Bergman Å, Chahoud I, Degen GH, Dietrich D, et al. Scientific principles for the identification of endocrine-disrupting chemicals: a consensus statement. *Arch Toxicol.* 2017;91(2):1001–6.
5. Gore AC. Environmental toxicant effects on neuroendocrine function. *Endocrine.* 2001 Mar;14(2):235–46.
6. McKinlay R, Plant JA, Bell JNB, Voulvoulis N. Endocrine disrupting pesticides: implications for risk assessment. *Environ Int.* 2008 Feb;34(2):168–83.
7. Yilmaz B, Terekeci H, Sandal S, Kelestimur F. Endocrine disrupting chemicals: exposure, effects on human health, mechanism of action, models for testing and strategies for prevention. *Rev Endocr Metab Disord.* 2020 Mar;21(1):127–47.
8. Gore AC. Endocrine-Disrupting Chemicals. *JAMA Intern Med.* 2016 Nov 1;176(11):1705–6.
9. Uslu U, Sandal S, Cumbul A, Yildiz S, Aydin M, Yilmaz B. Evaluation of estrogenic effects of polychlorinated biphenyls and organochlorinated pesticides using immature rat uterotrophic assay. *Hum Exp Toxicol.* 2013 Dec;32(5):476–82.
10. Marty MS, O'Connor JC. Key Learnings from the Endocrine Disruptor Screening Program (EDSP) Tier 1 Rodent Uterotrophic and Hershberger Assays. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol.* 2014 Feb;101(1):63–79.
11. Pinto CL, Mansouri K, Judson R, Browne P. Prediction of Estrogenic Bioactivity of Environmental Chemical Metabolites. *Chem Res Toxicol.* 2016 Sep 19;29(9):1410–27.
12. Kabir ER, Rahman MS, Rahman I. A review on endocrine disruptors and their possible impacts on human health. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2015 Jul;40(1):241–58.

13. Sosa-Ferrera Z, Mahugo-Santana C, Santana-Rodríguez JJ. Analytical Methodologies for the Determination of Endocrine Disrupting Compounds in Biological and Environmental Samples. *BioMed Res Int*. 2013 May 8;2013:e674838.
14. Kawa IA, Akbar Masood null, Fatima Q, Mir SA, Jeelani H, Manzoor S, et al. Endocrine disrupting chemical Bisphenol A and its potential effects on female health. *Diabetes Metab Syndr*. 2021;15(3):803–11.
15. Egalini F, Marinelli L, Rossi M, Motta G, Prencipe N, Rossetto Giaccherino R, et al. Endocrine disrupting chemicals: effects on pituitary, thyroid and adrenal glands. *Endocrine*. 2022;78(3):395–405.
16. Gore AC, Chappell VA, Fenton SE, Flaws JA, Nadal A, Prins GS, et al. Executive Summary to EDC-2: The Endocrine Society’s Second Scientific Statement on Endocrine-Disrupting Chemicals. *Endocr Rev*. 2015 Dec;36(6):593–602.
17. Cornelis C, D’Hollander W, Roosens L, Covaci A, Smolders R, Van Den Heuvel R, et al. First assessment of population exposure to perfluorinated compounds in Flanders, Belgium. *Chemosphere*. 2012 Jan;86(3):308–14.
18. Rashid H, Alqahtani SS, Alshahrani S. Diet: A Source of Endocrine Disruptors. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2020;20(5):633–45.
19. Chapin RE, Adams J, Boekelheide K, Gray LE, Hayward SW, Lees PSJ, et al. NTP-CERHR expert panel report on the reproductive and developmental toxicity of bisphenol A. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol*. 2008 Jun;83(3):157–395.
20. Y T, G S, Nk S, A B. Air-soil exchange of PCBs: seasonal variations in levels and fluxes with influence of equilibrium conditions. *Environ Pollut Barking Essex 1987 [Internet]*. 2012 Oct [cited 2022 Nov 23];169. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22694974/>
21. Carpenter DO. Polychlorinated biphenyls (PCBs): routes of exposure and effects on human health. *Rev Environ Health*. 2006;21(1):1–23.
22. Brown TM, Macdonald RW, Muir DCG, Letcher RJ. The distribution and trends of persistent organic pollutants and mercury in marine mammals from Canada’s Eastern Arctic. *Sci Total Environ*. 2018 Mar 15;618:500–17.
23. Lourencetti C, Grimalt JO, Marco E, Fernandez P, Font-Ribera L, Villanueva CM, et al. Trihalomethanes in chlorine and bromine disinfected swimming pools: air-water distributions and human exposure. *Environ Int*. 2012 Sep 15;45:59–67.
24. Weschler CJ, Nazaroff WW. Dermal uptake of organic vapors commonly found in indoor air. *Environ Sci Technol*. 2014 Jan 21;48(2):1230–7.
25. Kim S, Lee J, Park J, Kim HJ, Cho G, Kim GH, et al. Concentrations of phthalate metabolites in breast milk in Korea: estimating exposure to phthalates and potential risks among breast-fed infants. *Sci Total Environ*. 2015 Mar 1;508:13–9.
26. Rolfo A, Nuzzo AM, De Amicis R, Moretti L, Bertoli S, Leone A. Fetal-Maternal Exposure to Endocrine Disruptors: Correlation with Diet Intake and Pregnancy Outcomes. *Nutrients*. 2020 Jun 11;12(6):1744.

27. Meldrum DR, Morris MA, Gambone JC. Obesity pandemic: causes, consequences, and solutions-but do we have the will? *Fertil Steril*. 2017 Apr;107(4):833–9.
28. Heindel JJ, Newbold R, Schug TT. Endocrine disruptors and obesity. *Nat Rev Endocrinol*. 2015 Nov;11(11):653–61.
29. Spalding KL, Arner E, Westermark PO, Bernard S, Buchholz BA, Bergmann O, et al. Dynamics of fat cell turnover in humans. *Nature*. 2008 Jun 5;453(7196):783–7.
30. Bertuloso BD, Podratz PL, Merlo E, de Araújo JFP, Lima LCF, de Miguel EC, et al. Tributyltin chloride leads to adiposity and impairs metabolic functions in the rat liver and pancreas. *Toxicol Lett*. 2015 Dec 19;235(1):45–59.
31. Ariemma F, D'Esposito V, Liguoro D, Oriente F, Cabaro S, Liotti A, et al. Low-Dose Bisphenol-A Impairs Adipogenesis and Generates Dysfunctional 3T3-L1 Adipocytes. *PloS One*. 2016;11(3):e0150762.
32. Stahlhut RW, van Wijngaarden E, Dye TD, Cook S, Swan SH. Concentrations of urinary phthalate metabolites are associated with increased waist circumference and insulin resistance in adult U.S. males. *Environ Health Perspect*. 2007 Jun;115(6):876–82.
33. Yang C, Kong APS, Cai Z, Chung ACK. Persistent Organic Pollutants as Risk Factors for Obesity and Diabetes. *Curr Diab Rep*. 2017 Nov 2;17(12):132.
34. Darbre PD. Endocrine Disruptors and Obesity. *Curr Obes Rep*. 2017 Mar;6(1):18–27.
35. Janesick A, Blumberg B. Minireview: PPAR $\gamma$  as the target of obesogens. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2011 Oct;127(1–2):4–8.
36. Nadal A, Quesada I, Tudurí E, Nogueiras R, Alonso-Magdalena P. Endocrine-disrupting chemicals and the regulation of energy balance. *Nat Rev Endocrinol*. 2017 Sep;13(9):536–46.
37. Ruiz D, Becerra M, Jagai JS, Ard K, Sargis RM. Disparities in Environmental Exposures to Endocrine-Disrupting Chemicals and Diabetes Risk in Vulnerable Populations. *Diabetes Care*. 2018 Jan;41(1):193–205.
38. García-Arevalo M, Alonso-Magdalena P, Rebelo Dos Santos J, Quesada I, Carneiro EM, Nadal A. Exposure to bisphenol-A during pregnancy partially mimics the effects of a high-fat diet altering glucose homeostasis and gene expression in adult male mice. *PloS One*. 2014;9(6):e100214.
39. Fonseca MI, Lorigo M, Cairrao E. Endocrine-Disrupting Effects of Bisphenol A on the Cardiovascular System: A Review. *J Xenobiotics*. 2022 Jul 13;12(3):181–213.
40. Colón I, Caro D, Bourdony CJ, Rosario O. Identification of phthalate esters in the serum of young Puerto Rican girls with premature breast development. *Environ Health Perspect*. 2000 Sep;108(9):895–900.
41. Muñoz-de-Toro M, Markey CM, Wadia PR, Luque EH, Rubin BS, Sonnenschein C, et al. Perinatal exposure to bisphenol-A alters peripubertal mammary gland development in mice. *Endocrinology*. 2005 Sep;146(9):4138–47.



42. Rasier G, Parent AS, Gérard A, Lebrethon MC, Bourguignon JP. Early maturation of gonadotropin-releasing hormone secretion and sexual precocity after exposure of infant female rats to estradiol or dichlorodiphenyltrichloroethane. *Biol Reprod.* 2007 Oct;77(4):734–42.
43. McLachlan JA, Simpson E, Martin M. Endocrine disrupters and female reproductive health. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2006 Mar;20(1):63–75.
44. Darbre PD. Environmental oestrogens, cosmetics and breast cancer. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2006 Mar;20(1):121–43.
45. Fenton SE. Endocrine-disrupting compounds and mammary gland development: early exposure and later life consequences. *Endocrinology.* 2006 Jun;147(6 Suppl):S18–24.
46. Newbold RR, Jefferson WN, Padilla-Banks E. Long-term adverse effects of neonatal exposure to bisphenol A on the murine female reproductive tract. *Reprod Toxicol Elmsford N.* 2007;24(2):253–8.
47. Bay K, Asklund C, Skakkebaek NE, Andersson AM. Testicular dysgenesis syndrome: possible role of endocrine disrupters. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2006 Mar;20(1):77–90.
48. Sharpe RM. Pathways of endocrine disruption during male sexual differentiation and masculinization. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2006 Mar;20(1):91–110.
49. Parks LG, Ostby JS, Lambright CR, Abbott BD, Klinefelter GR, Barlow NJ, et al. The plasticizer diethylhexyl phthalate induces malformations by decreasing fetal testosterone synthesis during sexual differentiation in the male rat. *Toxicol Sci Off J Soc Toxicol.* 2000 Dec;58(2):339–49.
50. Atanassova N, McKinnell C, Williams K, Turner KJ, Fisher JS, Saunders PT, et al. Age-, cell- and region-specific immunoexpression of estrogen receptor alpha (but not estrogen receptor beta) during postnatal development of the epididymis and vas deferens of the rat and disruption of this pattern by neonatal treatment with diethylstilbestrol. *Endocrinology.* 2001 Feb;142(2):874–86.
51. Cohn BA, La Merrill M, Krigbaum NY, Yeh G, Park JS, Zimmermann L, et al. DDT Exposure in Utero and Breast Cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015 Aug;100(8):2865–72.
52. Albin A, Rosano C, Angelini G, Amaro A, Esposito AI, Maramotti S, et al. Exogenous hormonal regulation in breast cancer cells by phytoestrogens and endocrine disruptors. *Curr Med Chem.* 2014;21(9):1129–45.
53. Key TJ. Hormones and cancer in humans. *Mutat Res.* 1995 Dec;333(1–2):59–67.
54. Rachoń D. Endocrine disrupting chemicals (EDCs) and female cancer: Informing the patients. *Rev Endocr Metab Disord.* 2015;16:359–64.
55. Bornman MS, Aneck-Hahn NH. EDCs and male urogenital cancers. *Adv Pharmacol San Diego Calif.* 2021;92:521–53.

56. De Falco M, Laforgia V. Combined Effects of Different Endocrine-Disrupting Chemicals (EDCs) on Prostate Gland. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Sep 16;18(18):9772.
57. Fekete C, Lechan RM. Central regulation of hypothalamic-pituitary-thyroid axis under physiological and pathophysiological conditions. *Endocr Rev*. 2014 Apr;35(2):159–94.
58. Brucker-Davis F. Effects of environmental synthetic chemicals on thyroid function. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc*. 1998 Sep;8(9):827–56.
59. Blount BC, Pirkle JL, Osterloh JD, Valentin-Blasini L, Caldwell KL. Urinary perchlorate and thyroid hormone levels in adolescent and adult men and women living in the United States. *Environ Health Perspect*. 2006 Dec;114(12):1865–71.
60. Wolff J. Perchlorate and the thyroid gland. *Pharmacol Rev*. 1998 Mar;50(1):89–105.
61. Chauhan KR, Kodavanti PR, McKinney JD. Assessing the role of ortho-substitution on polychlorinated biphenyl binding to transthyretin, a thyroxine transport protein. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2000 Jan 1;162(1):10–21.
62. Moriyama K, Tagami T, Akamizu T, Usui T, Saijo M, Kanamoto N, et al. Thyroid hormone action is disrupted by bisphenol A as an antagonist. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002 Nov;87(11):5185–90.
63. Kahn LG, Philippat C, Nakayama SF, Slama R, Trasande L. Endocrine-disrupting chemicals: implications for human health. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020 Aug;8(8):703–18.
64. Walker DM, Gore AC. Endocrine-Disrupting Chemicals and the Brain. In: Gore AC, editor. *Endocrine-Disrupting Chemicals: From Basic Research to Clinical Practice* [Internet]. Totowa, NJ: Humana Press; 2007 [cited 2022 Nov 24]. p. 63–109. (Contemporary Endocrinology). Available from: [https://doi.org/10.1007/1-59745-107-X\\_4](https://doi.org/10.1007/1-59745-107-X_4)
65. Gore AC. Developmental programming and endocrine disruptor effects on reproductive neuroendocrine systems. *Front Neuroendocrinol*. 2008 Jun;29(3):358–74.
66. Gore AC, Wu TJ, Oung T, Lee JB, Woller MJ. A novel mechanism for endocrine-disrupting effects of polychlorinated biphenyls: direct effects on gonadotropin-releasing hormone neurones. *J Neuroendocrinol*. 2002 Oct;14(10):814–23.
67. Shareef A, Angove MJ, Wells JD, Johnson BB. Aqueous Solubilities of Estrone, 17β-Estradiol, 17α-Ethynylestradiol, and Bisphenol A. *J Chem Eng Data*. 2006 May 11;51(3):879–81.
68. Fiege H, Voges HW, Hamamoto T, Umemura S, Iwata T, Miki H, et al. Phenol Derivatives. In: *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry* [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2000 [cited 2022 Nov 17]. Available from: [https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/14356007.a19\\_313](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/14356007.a19_313)
69. Muhamad MS, Salim MR, Lau WJ, Yusop Z. A review on bisphenol A occurrences, health effects and treatment process via membrane technology for drinking water. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2016 Jun;23(12):11549–67.

70. Tsai WT. Human health risk on environmental exposure to Bisphenol-A: a review. *J Environ Sci Health Part C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev.* 2006;24(2):225–55.
71. Staples CA, Dorn PB, Klecka GM, O'Block ST, Harris LR. A review of the environmental fate, effects, and exposures of bisphenol A. *Chemosphere.* 1998 Apr;36(10):2149–73.
72. Klecka GM, Staples CA, Clark KE, Van der Hoeven N, Thomas DE, Hentges SG. Exposure analysis of bisphenol A in surface water systems in North America and Europe. *Environ Sci Technol.* 2009 Aug 15;43(16):6145–50.
73. Flint S, Markle T, Thompson S, Wallace E. Bisphenol A exposure, effects, and policy: a wildlife perspective. *J Environ Manage.* 2012 Aug 15;104:19–34.
74. Teuten EL, Saquing JM, Knappe DRU, Barlaz MA, Jonsson S, Björn A, et al. Transport and release of chemicals from plastics to the environment and to wildlife. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2009 Jul 27;364(1526):2027–45.
75. Kang JH, Kondo F, Katayama Y. Human exposure to bisphenol A. *Toxicology.* 2006 Sep 21;226(2–3):79–89.
76. Burrige E. European chemical profile: Bisphenol A [Internet]. ICIS Explore. [cited 2022 Nov 17]. Available from: <https://www.icis.com/explore/resources/news/2011/05/08/9457899/european-chemical-profile-bisphenol-a>
77. Olea N, Pulgar R, Pérez P, Olea-Serrano F, Rivas A, Novillo-Fertrell A, et al. Estrogenicity of resin-based composites and sealants used in dentistry. *Environ Health Perspect.* 1996 Mar;104(3):298–305.
78. Ali M, Jaghbir M, Salam M, Al-Kadamany G, Damsees R, Al-Rawashdeh N. Testing baby bottles for the presence of residual and migrated bisphenol A. *Environ Monit Assess.* 2018 Dec 7;191(1):7.
79. Michałowicz J. Bisphenol A--sources, toxicity and biotransformation. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2014 Mar;37(2):738–58.
80. Manzoor MF, Tariq T, Fatima B, Sahar A, Tariq F, Munir S, et al. An insight into bisphenol A, food exposure and its adverse effects on health: A review. *Front Nutr.* 2022 Nov 3;9:1047827.
81. Konieczna A, Rutkowska A, Rachoń D. Health risk of exposure to Bisphenol A (BPA). *Rocz Panstw Zakl Hig.* 2015;66(1):5–11.
82. Frankowski R, Zgoła-Grześkowiak A, Grześkowiak T, Sójka K. The presence of bisphenol A in the thermal paper in the face of changing European regulations - A comparative global research. *Environ Pollut Barking Essex 1987.* 2020 Oct;265(Pt A):114879.
83. Jeon GW. Bisphenol A leaching from polycarbonate baby bottles into baby food causes potential health issues. *Clin Exp Pediatr.* 2022 Jul 25;65(9):450–2.

84. Mendonca K, Hauser R, Calafat AM, Arbuckle TE, Duty SM. Bisphenol A concentrations in maternal breast milk and infant urine. *Int Arch Occup Environ Health*. 2014 Jan;87(1):13–20.
85. Rudel RA, Brody JG, Spengler JD, Vallarino J, Geno PW, Sun G, et al. Identification of selected hormonally active agents and animal mammary carcinogens in commercial and residential air and dust samples. *J Air Waste Manag Assoc* 1995. 2001 Apr;51(4):499–513.
86. Corrales J, Kristofco LA, Steele WB, Yates BS, Breed CS, Williams ES, et al. Global Assessment of Bisphenol A in the Environment. Dose-Response. 2015 Jul 29;13(3):1559325815598308.
87. Wang B, Wang H, Zhou W, He Y, Zhou Y, Chen Y, et al. Exposure to bisphenol A among school children in eastern China: a multicenter cross-sectional study. *J Expo Sci Environ Epidemiol*. 2014 Nov;24(6):657–64.
88. Völkel W, Colnot T, Csanády GA, Filser JG, Dekant W. Metabolism and kinetics of bisphenol a in humans at low doses following oral administration. *Chem Res Toxicol*. 2002 Oct;15(10):1281–7.
89. Liu J, Martin JW. Prolonged Exposure to Bisphenol A from Single Dermal Contact Events. *Environ Sci Technol*. 2017 Sep 5;51(17):9940–9.
90. Vandenberg LN, Chahoud I, Heindel JJ, Padmanabhan V, Paumgarten FJR, Schoenfelder G. Urinary, circulating, and tissue biomonitoring studies indicate widespread exposure to bisphenol A. *Environ Health Perspect*. 2010 Aug;118(8):1055–70.
91. Abraham A, Chakraborty P. A review on sources and health impacts of bisphenol A. *Rev Environ Health*. 2020 Jun 25;35(2):201–10.
92. Pennie WD, Aldridge TC, Brooks AN. Differential activation by xenoestrogens of ER alpha and ER beta when linked to different response elements. *J Endocrinol*. 1998 Sep;158(3):R11-14.
93. Calafat AM, Ye X, Wong LY, Reidy JA, Needham LL. Exposure of the U.S. population to bisphenol A and 4-tertiary-octylphenol: 2003-2004. *Environ Health Perspect*. 2008 Jan;116(1):39–44.
94. Manzan-Martins C, Paulesu L. Impact of bisphenol A (BPA) on cells and tissues at the human materno-fetal interface. *Tissue Cell*. 2021 Dec;73:101662.
95. Thoene M, Dzika E, Gonkowski S, Wojtkiewicz J. Bisphenol S in Food Causes Hormonal and Obesogenic Effects Comparable to or Worse than Bisphenol A: A Literature Review. *Nutrients*. 2020 Feb 19;12(2):532.
96. Chen D, Kannan K, Tan H, Zheng Z, Feng YL, Wu Y, et al. Bisphenol Analogues Other Than BPA: Environmental Occurrence, Human Exposure, and Toxicity—A Review. *Environ Sci Technol*. 2016 Jun 1;50:5438–53.
97. Xi W, Lee CKF, Yeung WSB, Giesy JP, Wong MH, Zhang X, et al. Effect of perinatal and postnatal bisphenol A exposure to the regulatory circuits at the hypothalamus-

- pituitary-gonadal axis of CD-1 mice. *Reprod Toxicol* Elmsford N. 2011 Dec;31(4):409–17.
98. Wisniewski P, Romano RM, Kizys MML, Oliveira KC, Kasamatsu T, Giannocco G, et al. Adult exposure to bisphenol A (BPA) in Wistar rats reduces sperm quality with disruption of the hypothalamic-pituitary-testicular axis. *Toxicology*. 2015 Mar 2;329:1–9.
99. Chen Y, Wang Y, Ding G, Tian Y, Zhou Z, Wang X, et al. Association between bisphenol a exposure and idiopathic central precocious puberty (ICPP) among school-aged girls in Shanghai, China. *Environ Int*. 2018 Jun;115:410–6.
100. Berger K, Eskenazi B, Kogut K, Parra K, Lustig RH, Greenspan LC, et al. Association of Prenatal Urinary Concentrations of Phthalates and Bisphenol A and Pubertal Timing in Boys and Girls. *Environ Health Perspect*. 2018 Sep;126(9):97004.
101. Palioura E, Diamanti-Kandarakis E. Polycystic ovary syndrome (PCOS) and endocrine disrupting chemicals (EDCs). *Rev Endocr Metab Disord*. 2015 Dec;16(4):365–71.
102. Mínguez-Alarcón L, Gaskins AJ, Chiu YH, Williams PL, Ehrlich S, Chavarro JE, et al. Urinary bisphenol A concentrations and association with in vitro fertilization outcomes among women from a fertility clinic. *Hum Reprod Oxf Engl*. 2015 Sep;30(9):2120–8.
103. Akın L, Kendirci M, Narin F, Kurtoglu S, Saraymen R, Kondolot M, et al. The endocrine disruptor bisphenol A may play a role in the aetiopathogenesis of polycystic ovary syndrome in adolescent girls. *Acta Paediatr Oslo Nor 1992*. 2015 Apr;104(4):e171-177.
104. Vahedi M, Saeedi A, Poorbaghi SL, Sepehrimanesh M, Fattahi M. Metabolic and endocrine effects of bisphenol A exposure in market seller women with polycystic ovary syndrome. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2016 Dec;23(23):23546–50.
105. Shen Y, Zheng Y, Jiang J, Liu Y, Luo X, Shen Z, et al. Higher urinary bisphenol A concentration is associated with unexplained recurrent miscarriage risk: evidence from a case-control study in eastern China. *PloS One*. 2015;10(5):e0127886.
106. Ji H, Miao M, Liang H, Shi H, Ruan D, Li Y, et al. Exposure of environmental Bisphenol A in relation to routine sperm parameters and sperm movement characteristics among fertile men. *Sci Rep*. 2018 Dec 3;8(1):17548.
107. Li D, Zhou Z, Qing D, He Y, Wu T, Miao M, et al. Occupational exposure to bisphenol-A (BPA) and the risk of self-reported male sexual dysfunction. *Hum Reprod Oxf Engl*. 2010 Feb;25(2):519–27.
108. Vitku J, Sosvorova L, Chlupacova T, Hampel R, Hill M, Sobotka V, et al. Differences in bisphenol A and estrogen levels in the plasma and seminal plasma of men with different degrees of infertility. *Physiol Res*. 2015;64(Suppl 2):S303-311.
109. Park JC, Lee MC, Yoon DS, Han J, Kim M, Hwang UK, et al. Effects of bisphenol A and its analogs bisphenol F and S on life parameters, antioxidant system, and response of defensome in the marine rotifer *Brachionus koreanus*. *Aquat Toxicol Amst Neth*. 2018 Jun;199:21–9.

110. Xu J, Huang G, Guo TL. Developmental Bisphenol A Exposure Modulates Immune-Related Diseases. *Toxics*. 2016 Sep 26;4(4):23.
111. Zhou A, Chang H, Huo W, Zhang B, Hu J, Xia W, et al. Prenatal exposure to bisphenol A and risk of allergic diseases in early life. *Pediatr Res*. 2017 Jun;81(6):851–6.
112. Donohue KM, Miller RL, Perzanowski MS, Just AC, Hoepner LA, Arunajadai S, et al. Prenatal and postnatal bisphenol A exposure and asthma development among inner-city children. *J Allergy Clin Immunol*. 2013 Mar;131(3):736–42.
113. Xu J, Huang G, Nagy T, Teng Q, Guo TL. Sex-dependent effects of bisphenol A on type 1 diabetes development in non-obese diabetic (NOD) mice. *Arch Toxicol*. 2019 Apr;93(4):997–1008.
114. Olukole SG, Lanipekun DO, Ola-Davies EO, Oke BO. Melatonin attenuates bisphenol A-induced toxicity of the adrenal gland of Wistar rats. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2019 Feb;26(6):5971–82.
115. Yuan C, Wang L, Zhu L, Ran B, Xue X, Wang Z. N-acetylcysteine alleviated bisphenol A-induced testicular DNA hypermethylation of rare minnow (*Gobiocypris rarus*) by increasing cysteine contents. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2019 Dec 30;173:243–50.
116. Hirao-Suzuki M. [Mechanisms of Cancer Malignancy Elicited by Environmental Chemicals: Analysis Focusing on Cadmium and Bisphenol A]. *Yakugaku Zasshi*. 2022;142(11):1161–8.
117. Rubin BS. Bisphenol A: an endocrine disruptor with widespread exposure and multiple effects. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2011 Oct;127(1–2):27–34.
118. Wv W, Sc N, Fs vom S. Large effects from small exposures. III. Endocrine mechanisms mediating effects of bisphenol A at levels of human exposure. *Endocrinology* [Internet]. 2006 Jun [cited 2022 Nov 30];147(6 Suppl). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16690810/>
119. Chen X, Bao HH, Wu WK, Yan SQ, Sheng J, Xu YY, et al. [Exposure to bisphenol A during maternal pregnancy and the emotional and behavioral impact on their preschool children]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi Zhonghua Liuxingbingxue Zazhi*. 2018 Feb 10;39(2):188–93.
120. Perera F, Nolte ELR, Wang Y, Margolis AE, Calafat AM, Wang S, et al. Bisphenol A exposure and symptoms of anxiety and depression among inner city children at 10-12 years of age. *Environ Res*. 2016 Nov;151:195–202.
121. Jensen TK, Mustieles V, Bleses D, Frederiksen H, Trecca F, Schoeters G, et al. Prenatal bisphenol A exposure is associated with language development but not with ADHD-related behavior in toddlers from the Odense Child Cohort. *Environ Res*. 2019 Mar;170:398–405.
122. Zhang QF, Bao HH, Wu WK, Yan SQ, Sheng J, Xu YY, et al. [Association between early pregnancy bisphenol A exposure and sleep problems among preschool children]. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi*. 2018 Oct 6;52(10):1018–22.

123. Rahbar MH, Swingle HM, Christian MA, Hessabi M, Lee M, Pitcher MR, et al. Environmental Exposure to Dioxins, Dibenzofurans, Bisphenol A, and Phthalates in Children with and without Autism Spectrum Disorder Living near the Gulf of Mexico. *Int J Environ Res Public Health*. 2017 Nov 21;14(11):1425.
124. Teppala S, Madhavan S, Shankar A. Bisphenol A and Metabolic Syndrome: Results from NHANES. *Int J Endocrinol*. 2012;2012:598180.
125. Shu X, Tang S, Peng C, Gao R, Yang S, Luo T, et al. Bisphenol A is not associated with a 5-year incidence of type 2 diabetes: a prospective nested case-control study. *Acta Diabetol*. 2018 Apr;55(4):369–75.
126. Shankar A, Teppala S. Relationship between urinary bisphenol A levels and diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Dec;96(12):3822–6.
127. Amin MM, Ebrahim K, Hashemi M, Shoshtari-Yeganeh B, Rafiei N, Mansourian M, et al. Association of exposure to Bisphenol A with obesity and cardiometabolic risk factors in children and adolescents. *Int J Environ Health Res*. 2019 Feb;29(1):94–106.
128. Vitku J, Kolatorova L, Franekova L, Blahos J, Simkova M, Duskova M, et al. Endocrine disruptors of the bisphenol and paraben families and bone metabolism. *Physiol Res*. 2018 Nov 28;67(Suppl 3):S455–64.
129. Shankar A, Teppala S. Urinary bisphenol A and hypertension in a multiethnic sample of US adults. *J Environ Public Health*. 2012;2012:481641.
130. Ye Y, Zhou Q, Feng L, Wu J, Xiong Y, Li X. Maternal serum bisphenol A levels and risk of pre-eclampsia: a nested case-control study. *Eur J Public Health*. 2017 Dec 1;27(6):1102–7.
131. Warembourg C, Basagaña X, Seminati C, de Bont J, Granum B, Lyon-Caen S, et al. Exposure to phthalate metabolites, phenols and organophosphate pesticide metabolites and blood pressure during pregnancy. *Int J Hyg Environ Health*. 2019 Apr;222(3):446–54.
132. Melzer D, Rice NE, Lewis C, Henley WE, Galloway TS. Association of urinary bisphenol a concentration with heart disease: evidence from NHANES 2003/06. *PLoS One*. 2010 Jan 13;5(1):e8673.
133. Shankar A, Teppala S, Sabanayagam C. Bisphenol A and peripheral arterial disease: results from the NHANES. *Environ Health Perspect*. 2012 Sep;120(9):1297–300.
134. Braun JM, Kalkbrenner AE, Calafat AM, Yolton K, Ye X, Dietrich KN, et al. Impact of early-life bisphenol A exposure on behavior and executive function in children. *Pediatrics*. 2011 Nov;128(5):873–82.
135. Trasande L, Attina TM, Blustein J. Association between urinary bisphenol A concentration and obesity prevalence in children and adolescents. *JAMA*. 2012 Sep 19;308(11):1113–21.
136. Pergialiotis V, Kotrogianni P, Christopoulos-Timogiannakis E, Koutaki D, Daskalakis G, Papantoniou N. Bisphenol A and adverse pregnancy outcomes: a systematic review

- of the literature. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet.* 2018;31(24):3320–7.
137. Rochester JR. Bisphenol A and human health: a review of the literature. *Reprod Toxicol Elmsford N.* 2013 Dec;42:132–55.
138. Wetherill YB, Akingbemi BT, Kanno J, McLachlan JA, Nadal A, Sonnenschein C, et al. In vitro molecular mechanisms of bisphenol A action. *Reprod Toxicol Elmsford N.* 2007 Sep;24(2):178–98.
139. MacKay H, Abizaid A. A plurality of molecular targets: The receptor ecosystem for bisphenol-A (BPA). *Horm Behav.* 2018 May;101:59–67.
140. Cimmino I, Fiory F, Perruolo G, Miele C, Beguinot F, Formisano P, et al. Potential Mechanisms of Bisphenol A (BPA) Contributing to Human Disease. *Int J Mol Sci.* 2020 Aug 11;21(16):E5761.
141. Takayanagi S, Tokunaga T, Liu X, Okada H, Matsushima A, Shimohigashi Y. Endocrine disruptor bisphenol A strongly binds to human estrogen-related receptor gamma (ERRgamma) with high constitutive activity. *Toxicol Lett.* 2006 Dec 1;167(2):95–105.
142. Kuiper GG, Lemmen JG, Carlsson B, Corton JC, Safe SH, van der Saag PT, et al. Interaction of estrogenic chemicals and phytoestrogens with estrogen receptor beta. *Endocrinology.* 1998 Oct;139(10):4252–63.
143. Alonso-Magdalena P, Ropero AB, Soriano S, García-Arévalo M, Ripoll C, Fuentes E, et al. Bisphenol-A acts as a potent estrogen via non-classical estrogen triggered pathways. *Mol Cell Endocrinol.* 2012 Dec 22;355(2):201–7.
144. Thomas P, Dong J. Binding and activation of the seven-transmembrane estrogen receptor GPR30 by environmental estrogens: a potential novel mechanism of endocrine disruption. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2006 Dec;102(1–5):175–9.
145. Nadal A, Fuentes E, Ripoll C, Villar-Pazos S, Castellano-Muñoz M, Soriano S, et al. Extranuclear-initiated estrogenic actions of endocrine disrupting chemicals: Is there toxicology beyond paracelsus? *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2018 Feb;176:16–22.
146. Lee HJ, Chattopadhyay S, Gong EY, Ahn RS, Lee K. Antiandrogenic effects of bisphenol A and nonylphenol on the function of androgen receptor. *Toxicol Sci Off J Soc Toxicol.* 2003 Sep;75(1):40–6.
147. Richter CA, Taylor JA, Ruhlen RL, Welshons WV, vom Saal FS. Estradiol and Bisphenol A Stimulate Androgen Receptor and Estrogen Receptor Gene Expression in Fetal Mouse Prostate Mesenchyme Cells. *Environ Health Perspect.* 2007 Jun;115(6):902–8.
148. Tan MHE, Li J, Xu HE, Melcher K, Yong E leong. Androgen receptor: structure, role in prostate cancer and drug discovery. *Acta Pharmacol Sin.* 2015 Jan;36(1):3–23.
149. Fitzgerald AC, Peyton C, Dong J, Thomas P. Bisphenol A and Related Alkylphenols Exert Nongenomic Estrogenic Actions Through a G Protein-Coupled Estrogen Receptor



- 1 (Gper)/Epidermal Growth Factor Receptor (Egfr) Pathway to Inhibit Meiotic Maturation of Zebrafish Oocytes. *Biol Reprod.* 2015 Dec;93(6):135.
150. Asano S, Tune JD, Dick GM. Bisphenol A activates Maxi-K (K(Ca)<sub>v</sub>1.1) channels in coronary smooth muscle. *Br J Pharmacol.* 2010 Dec;160(1):160–70.
151. Martinez-Pinna J, Marroqui L, Hmadcha A, Lopez-Beas J, Soriano S, Villar-Pazos S, et al. Oestrogen receptor  $\beta$  mediates the actions of bisphenol-A on ion channel expression in mouse pancreatic beta cells. *Diabetologia.* 2019 Sep;62(9):1667–80.
152. Mizuta K, Fujita T, Yamagata H, Kumamoto E. Bisphenol A inhibits compound action potentials in the frog sciatic nerve in a manner independent of estrogen receptors. *Biochem Biophys Res.* 2017 Jul;10:145–51.
153. Prasanth GK, Divya LM, Sadasivan C. Bisphenol-A can bind to human glucocorticoid receptor as an agonist: an in silico study. *J Appl Toxicol JAT.* 2010 Nov;30(8):769–74.
154. Atlas E, Pope L, Wade MG, Kawata A, Boudreau A, Boucher JG. Bisphenol A increases  $\alpha$ 2 expression in 3T3L1 by enhancing the transcriptional activity of nuclear receptors at the promoter. *Adipocyte.* 2014 Jul 1;3(3):170–9.
155. Biasiotto G, Zanella I, Masserdotti A, Pedrazzani R, Papa M, Caimi L, et al. Municipal wastewater affects adipose deposition in male mice and increases 3T3-L1 cell differentiation. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2016 Apr 15;297:32–40.
156. Singleton DW, Feng Y, Yang J, Puga A, Lee AV, Khan SA. Gene expression profiling reveals novel regulation by bisphenol-A in estrogen receptor-alpha-positive human cells. *Environ Res.* 2006 Jan;100(1):86–92.
157. Klinge CM. Estrogen Regulation of MicroRNA Expression. *Curr Genomics.* 2009 Dec;10(3):169–83.
158. Doherty LF, Bromer JG, Zhou Y, Aldad TS, Taylor HS. In utero exposure to diethylstilbestrol (DES) or bisphenol-A (BPA) increases EZH2 expression in the mammary gland: an epigenetic mechanism linking endocrine disruptors to breast cancer. *Horm Cancer.* 2010 Jun;1(3):146–55.
159. Bromer JG, Zhou Y, Taylor MB, Doherty L, Taylor HS. Bisphenol-A exposure in utero leads to epigenetic alterations in the developmental programming of uterine estrogen response. *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol.* 2010 Jul;24(7):2273–80.
160. Liang Q, Gao X, Chen Y, Hong K, Wang HS. Cellular mechanism of the nonmonotonic dose response of bisphenol A in rat cardiac myocytes. *Environ Health Perspect.* 2014 Jun;122(6):601–8.
161. Lim H, Devesa SS, Sosa JA, Check D, Kitahara CM. Trends in thyroid cancer incidence and mortality in the United States, 1974–2013. *JAMA.* 2017 Apr 4;317(13):1338–48.
162. Liu FC, Lin HT, Lin SF, Kuo CF, Chung TT, Yu HP. Nationwide cohort study on the epidemiology and survival outcomes of thyroid cancer. *Oncotarget.* 2017 Jul 22;8(45):78429–51.

163. Zoeller RT. Environmental chemicals as thyroid hormone analogues: new studies indicate that thyroid hormone receptors are targets of industrial chemicals? *Mol Cell Endocrinol*. 2005 Oct 20;242(1–2):10–5.
164. Heimeier RA, Das B, Buchholz DR, Shi YB. The xenoestrogen bisphenol A inhibits postembryonic vertebrate development by antagonizing gene regulation by thyroid hormone. *Endocrinology*. 2009 Jun;150(6):2964–73.
165. Sun H, Shen OX, Wang XR, Zhou L, Zhen SQ, Chen XD. Anti-thyroid hormone activity of bisphenol A, tetrabromobisphenol A and tetrachlorobisphenol A in an improved reporter gene assay. *Toxicol Vitro Int J Publ Assoc BIBRA*. 2009 Aug;23(5):950–4.
166. Kudo Y, Yamauchi K, Fukazawa H, Terao Y. In vitro and in vivo analysis of the thyroid system-disrupting activities of brominated phenolic and phenol compounds in *Xenopus laevis*. *Toxicol Sci Off J Soc Toxicol*. 2006 Jul;92(1):87–95.
167. Terasaki M, Kosaka K, Kunikane S, Makino M, Shiraishi F. Assessment of thyroid hormone activity of halogenated bisphenol A using a yeast two-hybrid assay. *Chemosphere*. 2011 Sep;84(10):1527–30.
168. Sheng ZG, Tang Y, Liu YX, Yuan Y, Zhao BQ, Chao XJ, et al. Low concentrations of bisphenol a suppress thyroid hormone receptor transcription through a nongenomic mechanism. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2012 Feb 15;259(1):133–42.
169. Cao J, Guo LH, Wan B, Wei Y. In vitro fluorescence displacement investigation of thyroxine transport disruption by bisphenol A. *J Environ Sci China*. 2011;23(2):315–21.
170. Yang J, Chan KM. Evaluation of the toxic effects of brominated compounds (BDE-47, 99, 209, TBBPA) and bisphenol A (BPA) using a zebrafish liver cell line, ZFL. *Aquat Toxicol Amst Neth*. 2015 Feb;159:138–47.
171. Wu Y, Beland FA, Fang JL. Effect of triclosan, triclocarban, 2,2',4,4'-tetrabromodiphenyl ether, and bisphenol A on the iodide uptake, thyroid peroxidase activity, and expression of genes involved in thyroid hormone synthesis. *Toxicol Vitro Int J Publ Assoc BIBRA*. 2016 Apr;32:310–9.
172. Gentilcore D, Porreca I, Rizzo F, Ganbaatar E, Carchia E, Mallardo M, et al. Bisphenol A interferes with thyroid specific gene expression. *Toxicology*. 2013 Feb 8;304:21–31.
173. Lee S, Kim C, Youn H, Choi K. Thyroid hormone disrupting potentials of bisphenol A and its analogues - in vitro comparison study employing rat pituitary (GH3) and thyroid follicular (FRTL-5) cells. *Toxicol Vitro Int J Publ Assoc BIBRA*. 2017 Apr;40:297–304.
174. Meeker JD, Ferguson KK. Relationship between urinary phthalate and bisphenol A concentrations and serum thyroid measures in U.S. adults and adolescents from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2007-2008. *Environ Health Perspect*. 2011 Oct;119(10):1396–402.
175. Batistuzzo A, Ribeiro MO. Clinical and subclinical maternal hypothyroidism and their effects on neurodevelopment, behavior and cognition. *Arch Endocrinol Metab*. 2020 Feb;64(1):89–95.

176. Balakrishnan B, Henare K, Thorstensen EB, Ponnampalam AP, Mitchell MD. Transfer of bisphenol A across the human placenta. *Am J Obstet Gynecol*. 2010 Apr;202(4):393.e1-7.
177. Vj P, Ep B, HI V, T V, Al van B, Jj de V. Maternal hypothyroxinaemia during early pregnancy and subsequent child development: a 3-year follow-up study. *Clin Endocrinol (Oxf)* [Internet]. 2003 Sep [cited 2022 Nov 16];59(3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12919150/>
178. Berbel P, Mestre JL, Santamaría A, Palazón I, Franco A, Graells M, et al. Delayed neurobehavioral development in children born to pregnant women with mild hypothyroxinemia during the first month of gestation: the importance of early iodine supplementation. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc*. 2009 Dec;19(5):511–9.
179. Heindel JJ, Vandenberg LN. Developmental origins of health and disease: a paradigm for understanding disease cause and prevention. *Curr Opin Pediatr*. 2015 Apr;27(2):248–53.
180. Wolstenholme JT, Edwards M, Shetty SRJ, Gatewood JD, Taylor JA, Rissman EF, et al. Gestational exposure to bisphenol a produces transgenerational changes in behaviors and gene expression. *Endocrinology*. 2012 Aug;153(8):3828–38.
181. Manikkam M, Tracey R, Guerrero-Bosagna C, Skinner MK. Plastics derived endocrine disruptors (BPA, DEHP and DBP) induce epigenetic transgenerational inheritance of obesity, reproductive disease and sperm epimutations. *PloS One*. 2013;8(1):e55387.
182. Shamseer L, Moher D, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. *BMJ*. 2015 Jan 2;350:g7647.
183. Chevrier J, Gunier RB, Bradman A, Holland NT, Calafat AM, Eskenazi B, et al. Maternal urinary bisphenol a during pregnancy and maternal and neonatal thyroid function in the CHAMACOS study. *Environ Health Perspect*. 2013 Jan;121(1):138–44.
184. Romano ME, Webster GM, Vuong AM, Thomas Zoeller R, Chen A, Hoofnagle AN, et al. Gestational urinary bisphenol A and maternal and newborn thyroid hormone concentrations: the HOME Study. *Environ Res*. 2015 Apr;138:453–60.
185. Brucker-Davis F, Ferrari P, Boda-Buccino M, Wagner-Mahler K, Pacini P, Gal J, et al. Cord blood thyroid tests in boys born with and without cryptorchidism: correlations with birth parameters and in utero xenobiotics exposure. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc*. 2011 Oct;21(10):1133–41.
186. Li F, Yang F, Li DK, Tian Y, Miao M, Zhang Y, et al. Prenatal bisphenol A exposure, fetal thyroid hormones and neurobehavioral development in children at 2 and 4 years: A prospective cohort study. *Sci Total Environ*. 2020 Jun 20;722:137887.
187. Guo J, Wu C, Zhang J, Li W, Lv S, Lu D, et al. Maternal and childhood urinary phenol concentrations, neonatal thyroid function, and behavioral problems at 10 years of age: The SMBCS study. *Sci Total Environ*. 2020 Nov 15;743:140678.
188. Minatoya M, Sasaki S, Araki A, Miyashita C, Itoh S, Yamamoto J, et al. Cord Blood Bisphenol A Levels and Reproductive and Thyroid Hormone Levels of Neonates: The

- Hokkaido Study on Environment and Children's Health. *Epidemiol Camb Mass*. 2017 Oct;28 Suppl 1:S3–9.
189. Wang X, Tang N, Nakayama SF, Fan P, Liu Z, Zhang J, et al. Maternal urinary bisphenol A concentration and thyroid hormone levels of Chinese mothers and newborns by maternal body mass index. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2020 Apr;27(10):10939–49.
190. Sanlidag B, Dalkan C, Yetkin O, Bahçeciler NN. Evaluation of Dose Dependent Maternal Exposure to Bisphenol A on Thyroid Functions in Newborns. *J Clin Med*. 2018 Dec 23;7(6):E119.
191. Jang Y, Choi YJ, Lim YH, Lee KS, Kim BN, Shin CH, et al. Associations Between Thyroid Hormone Levels and Urinary Concentrations of Bisphenol A, F, and S in 6-Year-old Children in Korea. *J Prev Med Public Health Yebang Uihakhoe Chi*. 2021 Jan;54(1):37–45.
192. Derakhshan A, Philips EM, Ghassabian A, Santos S, Asimakopoulos AG, Kannan K, et al. Association of urinary bisphenols during pregnancy with maternal, cord blood and childhood thyroid function. *Environ Int*. 2021 Jan;146:106160.
193. Wang N, Zhou Y, Fu C, Wang H, Huang P, Wang B, et al. Influence of Bisphenol A on Thyroid Volume and Structure Independent of Iodine in School Children. *PloS One*. 2015;10(10):e0141248.
194. Sur U, Erkekoglu P, Bulus AD, Andiran N, Kocer-Gumusel B. Oxidative stress markers, trace elements, and endocrine disrupting chemicals in children with Hashimoto's thyroiditis. *Toxicol Mech Methods*. 2019 Nov;29(9):633–43.
195. Vandenberg LN, Hauser R, Marcus M, Olea N, Welshons WV. Human exposure to bisphenol A (BPA). *Reprod Toxicol Elmsford N*. 2007 Sep;24(2):139–77.
196. Yuan N, Wang L, Zhang X, Li W. Bisphenol A and thyroid hormones: Bibliometric analysis of scientific publications. *Medicine (Baltimore)*. 2020 Nov 6;99(45):e23067.
197. Wang T, Lu J, Xu M, Xu Y, Li M, Liu Y, et al. Urinary bisphenol a concentration and thyroid function in Chinese adults. *Epidemiol Camb Mass*. 2013 Mar;24(2):295–302.
198. Aung MT, Johns LE, Ferguson KK, Mukherjee B, McElrath TF, Meeker JD. Thyroid hormone parameters during pregnancy in relation to urinary bisphenol A concentrations: A repeated measures study. *Environ Int*. 2017 Jul;104:33–40.
199. Kaneko M, Okada R, Yamamoto K, Nakamura M, Mosconi G, Polzonetti-Magni AM, et al. Bisphenol A acts differently from and independently of thyroid hormone in suppressing thyrotropin release from the bullfrog pituitary. *Gen Comp Endocrinol*. 2008 Feb 1;155(3):574–80.
200. Pirahanchi Y, Tariq MA, Jialal I. Physiology, Thyroid. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cited 2022 Nov 16]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519566/>
201. Kratzsch J, Pulzer F. Thyroid gland development and defects. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2008 Feb;22(1):57–75.

202. Kauschansky A, Genel M, Smith GJ. Congenital hypopituitarism in female infants. Its association with hypoglycemia and hypothyroidism. *Am J Dis Child* 1960. 1979 Feb;133(2):165–9.
203. Zoeller RT, Bansal R, Parris C. Bisphenol-A, an environmental contaminant that acts as a thyroid hormone receptor antagonist in vitro, increases serum thyroxine, and alters RC3/neurogranin expression in the developing rat brain. *Endocrinology*. 2005 Feb;146(2):607–12.
204. Xu X, Liu Y, Sadamatsu M, Tsutsumi S, Akaike M, Ushijima H, et al. Perinatal bisphenol A affects the behavior and SRC-1 expression of male pups but does not influence on the thyroid hormone receptors and its responsive gene. *Neurosci Res*. 2007 Jun;58(2):149–55.
205. Vyas AK, Veiga-Lopez A, Ye W, Abi Salloum B, Abbott DH, Yang S, et al. Developmental programming: Sex-specific programming of growth upon prenatal bisphenol A exposure. *J Appl Toxicol JAT*. 2019 Nov;39(11):1516–31.
206. Ikezuki Y, Tsutsumi O, Takai Y, Kamei Y, Taketani Y. Determination of bisphenol A concentrations in human biological fluids reveals significant early prenatal exposure. *Hum Reprod Oxf Engl*. 2002 Nov;17(11):2839–41.
207. Pop VJ, Kuijpers JL, van Baar AL, Verkerk G, van Son MM, de Vijlder JJ, et al. Low maternal free thyroxine concentrations during early pregnancy are associated with impaired psychomotor development in infancy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1999 Feb;50(2):149–55.
208. Coughtrie MW, Burchell B, Leakey JE, Hume R. The inadequacy of perinatal glucuronidation: immunoblot analysis of the developmental expression of individual UDP-glucuronosyltransferase isoenzymes in rat and human liver microsomes. *Mol Pharmacol*. 1988 Dec;34(6):729–35.
209. Eng L, Lam L. Thyroid Function During the Fetal and Neonatal Periods. *NeoReviews*. 2020 Jan;21(1):e30–6.
210. Shapira Y, Agmon-Levin N, Shoenfeld Y. Defining and analyzing geoepidemiology and human autoimmunity. *J Autoimmun*. 2010 Dec;34(3):J168-177.
211. Kharrazian D. The Potential Roles of Bisphenol A (BPA) Pathogenesis in Autoimmunity. *Autoimmune Dis*. 2014;2014:743616.
212. Midoro-Horiuti T, Tiwari R, Watson CS, Goldblum RM. Maternal bisphenol a exposure promotes the development of experimental asthma in mouse pups. *Environ Health Perspect*. 2010 Feb;118(2):273–7.
213. Hanley P, Lord K, Bauer AJ. Thyroid Disorders in Children and Adolescents: A Review. *JAMA Pediatr*. 2016 Oct 1;170(10):1008–19.
214. Chailurkit LO, Aekplakorn W, Ongphiphadhanakul B. The Association of Serum Bisphenol A with Thyroid Autoimmunity. *Int J Environ Res Public Health*. 2016 Nov 17;13(11):E1153.

215. Ejaredar M, Lee Y, Roberts DJ, Sauve R, Dewey D. Bisphenol A exposure and children’s behavior: A systematic review. *J Expo Sci Environ Epidemiol*. 2017 Mar;27(2):175–83.
216. Seiwa C, Nakahara J, Komiyama T, Katsu Y, Iguchi T, Asou H. Bisphenol A exerts thyroid-hormone-like effects on mouse oligodendrocyte precursor cells. *Neuroendocrinology*. 2004;80(1):21–30.
217. Xu X, Xie L, Hong X, Ruan Q, Lu H, Zhang Q, et al. Perinatal exposure to bisphenol-A inhibits synaptogenesis and affects the synaptic morphological development in offspring male mice. *Chemosphere*. 2013 Dec;91(8):1073–81.
218. Niu Y, Zhu M, Dong M, Li J, Li Y, Xiong Y, et al. Bisphenols disrupt thyroid hormone (TH) signaling in the brain and affect TH-dependent brain development in *Xenopus laevis*. *Aquat Toxicol Amst Neth*. 2021 Aug;237:105902.
219. Grohs MN, Reynolds JE, Liu J, Martin JW, Pollock T, Lebel C, et al. Prenatal maternal and childhood bisphenol a exposure and brain structure and behavior of young children. *Environ Health Glob Access Sci Source*. 2019 Oct 15;18(1):85.
220. Walker DM, Gore AC. Transgenerational neuroendocrine disruption of reproduction. *Nat Rev Endocrinol*. 2011 Apr;7(4):197–207.
221. Levie D, Korevaar TIM, Bath SC, Dalmau-Bueno A, Murcia M, Espada M, et al. Thyroid Function in Early Pregnancy, Child IQ, and Autistic Traits: A Meta-Analysis of Individual Participant Data. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018 Aug 1;103(8):2967–79.
222. Pottenger LH, Domoradzki JY, Markham DA, Hansen SC, Cagen SZ, Waechter JM. The relative bioavailability and metabolism of bisphenol A in rats is dependent upon the route of administration. *Toxicol Sci Off J Soc Toxicol*. 2000 Mar;54(1):3–18.

# ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Α

**PRISMA-P (Preferred Reporting Items for Systematic review and Meta-Analysis Protocols) 2015 checklist: recommended items to address in a systematic review protocol\***

Section and topic	Item No	Checklist item
<b>ADMINISTRATIVE INFORMATION</b>		
Title:		
Identification	1a	Identify the report as a protocol of a systematic review
Update	1b	If the protocol is for an update of a previous systematic review, identify as such
Registration	2	If registered, provide the name of the registry (such as PROSPERO) and registration number
Authors:		
Contact	3a	Provide name, institutional affiliation, e-mail address of all protocol authors; provide physical mailing address of corresponding author
Contributions	3b	Describe contributions of protocol authors and identify the guarantor of the review
Amendments	4	If the protocol represents an amendment of a previously completed or published protocol, identify as such and list changes; otherwise, state plan for documenting important protocol amendments
Support:		
Sources	5a	Indicate sources of financial or other support for the review
Sponsor	5b	Provide name for the review funder and/or sponsor
Role of sponsor or funder	5c	Describe roles of funder(s), sponsor(s), and/or institution(s), if any, in developing the protocol
<b>INTRODUCTION</b>		
Rationale	6	Describe the rationale for the review in the context of what is already known
Objectives	7	Provide an explicit statement of the question(s) the review will address with reference to participants, interventions, comparators, and outcomes (PICO)
<b>METHODS</b>		



**Επίδραση της Βισφαινόλης Α στη θυρεοειδική λειτουργία κατά την νεογνική, παιδική και εφηβική ηλικία: Συστηματική Ανασκόπηση**  
**ΠΜΣ “Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα”**

Eligibility criteria	8	Specify the study characteristics (such as PICO, study design, setting, time frame) and report characteristics (such as years considered, language, publication status) to be used as criteria for eligibility for the review
Information sources	9	Describe all intended information sources (such as electronic databases, contact with study authors, trial registers or other grey literature sources) with planned dates of coverage
Search strategy	10	Present draft of search strategy to be used for at least one electronic database, including planned limits, such that it could be repeated
<b>Study records:</b>		
Data management	11a	Describe the mechanism(s) that will be used to manage records and data throughout the review
Selection process	11b	State the process that will be used for selecting studies (such as two independent reviewers) through each phase of the review (that is, screening, eligibility and inclusion in meta-analysis)
Data collection process	11c	Describe planned method of extracting data from reports (such as piloting forms, done independently, in duplicate), any processes for obtaining and confirming data from investigators
Data items	12	List and define all variables for which data will be sought (such as PICO items, funding sources), any pre-planned data assumptions and simplifications
Outcomes and prioritization	13	List and define all outcomes for which data will be sought, including prioritization of main and additional outcomes, with rationale
Risk of bias in individual studies	14	Describe anticipated methods for assessing risk of bias of individual studies, including whether this will be done at the outcome or study level, or both; state how this information will be used in data synthesis
Data synthesis	15a	Describe criteria under which study data will be quantitatively synthesised
	15b	If data are appropriate for quantitative synthesis, describe planned summary measures, methods of handling data and methods of combining data from studies, including any planned exploration of consistency (such as $I^2$ , Kendall's $\tau$ )
	15c	Describe any proposed additional analyses (such as sensitivity or subgroup analyses, meta-regression)
	15d	If quantitative synthesis is not appropriate, describe the type of summary planned
Meta-bias(es)	16	Specify any planned assessment of meta-bias(es) (such as publication bias across studies, selective reporting within studies)
Confidence in cumulative evidence	17	Describe how the strength of the body of evidence will be assessed (such as GRADE)

*Shamseer L, Moher D, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, Shekelle P, Stewart L, PRISMA-P Group. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. BMJ. 2015 Jan 2;349(jan02 1):g7647.*