



## Revisión

# Disruptores endocrinos: Guía de reconocimiento, acciones y recomendaciones para el manejo médico



Miriam Azaretzky<sup>a</sup>, Osvaldo J. Ponzo<sup>b,\*</sup>, María Lorena Viale<sup>c</sup>, Gladys I. Fernández<sup>d</sup>, Claudia E. Sedlinsky<sup>e</sup>, Mercedes Lasaga<sup>f</sup>, Hugo E. Scaglia<sup>g</sup>, Graciela E. Lewitan<sup>h</sup>, Silvina Pozniak<sup>i</sup>, Susana Leiderman<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Endocrinología, Hospital Teodoro Álvarez. Buenos Aires, Argentina.

<sup>b</sup> Laboratorio de Endocrinología, Instituto de Fisiología, Facultad de Medicina. Universidad de Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina.

<sup>c</sup> Laboratorio de Endocrinología, Hospital Italiano. Buenos Aires, Argentina.

<sup>d</sup> Servicio de Ginecología, Hospital de Clínicas José de San Martín. Buenos Aires, Argentina.

<sup>e</sup> Servicio de Endocrinología, Hospital C. Milstein. Buenos Aires, Argentina.

<sup>f</sup> Instituto de Investigaciones Biomédicas. Facultad de Medicina. Universidad de Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina.

<sup>g</sup> Instituto de Análisis Bioquímicos de Endocrinología, Hospital Italiano. La Plata, Argentina.

<sup>h</sup> Servicio de Ginecología, Hospital Argerich. Buenos Aires, Argentina.

<sup>i</sup> Cátedra de Fisiología, Facultad de Medicina. Universidad de Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina.

Departamento de Disruptores Endocrinos de la Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo (SAEM), Argentina.

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 2 de junio de 2017

Aceptado el 2 de octubre de 2017

## Prólogo

Se estima que, a nivel mundial, cerca del 25% de las enfermedades humanas son atribuibles a factores ambientales<sup>1</sup>. En las últimas décadas, sobre todo en los países más industrializados, se ha incrementado la incidencia de alteraciones del sistema reproductor (infertilidad, malformaciones, pubertad precoz, etc.), de cánceres (ovarios, mama, testículos, tiroides), de enfermedades neurológicas (autismo, Parkinson, Alzheimer) y de enfermedades metabólicas (síndrome metabólico, obesidad, diabetes). Asimismo, se ha reportado un aumento del índice de nacimientos prematuros en países como EE.UU., Reino Unido, Noruega, Suecia y Dinamarca, donde se observó un incremento en más de un 30% desde 1981.

Por otra parte, se ha observado un declive en la capacidad reproductiva de las poblaciones de numerosas especies de animales, incluyendo invertebrados, anfibios, aves, peces y mamíferos.

Numerosos trabajos relacionan estas patologías con la exposición a contaminantes ambientales, los cuales tienen la capacidad de alterar el sistema hormonal y son conocidos como alteradores hormonales o disruptores endocrinos (EDC, en sus siglas en inglés)<sup>2</sup>. Estas sustancias se pueden encontrar en agua, alimentos, productos y artículos de consumo de uso habitual y precursores de productos manufacturados, cuya producción mundial ha crecido unas seis veces en las últimas cuatro a cinco décadas.

Es importante destacar que las consecuencias de la exposición a estas sustancias cobran mayor relevancia cuando ocurre durante el desarrollo intrauterino.

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: oponzo@fmed.uba.ar (Osvaldo J. Ponzo)

## Definición

Los disruptores endocrinos son compuestos químicos exógenos, que una vez incorporados al organismo alteran la homeostasis hormonal y provocan consecuencias en el corto o largo plazo en la salud del individuo expuesto o de su descendencia; interfieren en la síntesis, secreción, transporte, metabolismo, unión a su receptor y/o eliminación de las hormonas naturales presentes en el organismo que son responsables de la homeostasis, la reproducción y los procesos de desarrollo.

Hay más de 85.000 sustancias químicas de etiología diversa reconocidas hasta el momento con capacidad de EDC y han sido diseñados algunos de ellos para tener larga vida media, lo cual es beneficioso para la industria pero nocivo para la vida silvestre y el medioambiente, así como para la salud humana.

La Sociedad de Endocrinología de EE.UU. publicó una declaración científica en el año 2009 con respecto a los EDC y sus impactos sobre muchos aspectos endocrinológicos, incluyendo la formación de los órganos reproductivos masculinos y femeninos y el eje hipotálamo-hipofiso-gonadal<sup>2</sup>.

## Fuentes y vías de ingreso

### Vías de ingreso<sup>2</sup>

En los seres humanos el contacto con los EDC es por diferentes vías de ingreso: el consumo de alimentos y agua, la absorción a través de la piel, por la inhalación, por la transferencia de la madre al feto (a través de la placenta) y de la madre al hijo por la lactancia si una mujer tiene los EDC en su cuerpo. Estos EDC se acumulan en el tejido adiposo y en otros órganos por largo tiempo y han sido encontrados en sangre, leche humana, cordón umbilical, cabello, fluido amniótico y orina.

### Tipos de exposiciones<sup>2</sup>

- Exposición ambiental:** contacto con aire, agua y suelos contaminados con sustancias de actividades industriales y rurales.
- Exposición en los hogares:** se ha reportado presencia de ftalatos, alquilfenoles, compuestos organoestánicos, piretroides bromados y parafinas cloradas. La presencia de estos EDC en los hogares puede ser una de las principales vías de exposición de la población. Esta vía es particularmente peligrosa en los niños, ya que por su metabolismo y comportamiento social están más expuestos a los contaminantes presentes en el polvo a través de su inhalación, ingestión y contacto directo con la piel. La migración de ciertos componentes de los plásticos utilizados para crear materiales en contacto con alimentos ha suscitado gran controversia. En bebés y niños, hay una vía de entrada adicional a través de juguetes de plástico que contienen plastificantes y que son habitualmente llevados a la boca. El uso de productos de limpieza e higiene personal sería una fuente importante de estos EDC; ejemplo de ellos son los detergentes y productos cosméticos como cremas, protectores solares, pañales, etc.
- Exposición a través de los alimentos:** se considera que los alimentos son la principal fuente de exposición de los EDC. Entre los grupos con más contaminación se encuentran los pescados y mariscos. También las grasas, los aceites y los productos lácteos presentan concentraciones elevadas,

debido al carácter lipofílico de muchos de los EDC que favorecen su acumulación en las grasas.

- Exposición laboral:** se han realizado estudios epidemiológicos que relacionan alteraciones en la infancia con la ocupación de los padres y contacto de estos con EDC.

Otros estudios encuentran disminución de la fertilidad masculina así como mayor prevalencia de cáncer de próstata en trabajadores de los sectores de la industria farmacéutica o en la industria del plástico, surfactantes, pinturas, resinas y sobre todo en la agricultura.

## Clasificación

La clasificación de estos compuestos varía en la bibliografía dependiendo de:

- Su actividad biológica que los divide en estrogénomiméticos o antiandrogénicos.
- De acuerdo a su naturaleza en: sintéticos o químicos naturales. Ejemplo de estos últimos son los fitoestrógenos que se encuentran en alimentos para humanos y animales (la genisteína, la daidzeína y el cumestrol).
- También se pueden clasificar de acuerdo a su utilidad como se puede observar en la tabla adjunta.

Desarrollaremos brevemente algunas de las sustancias de distribución más amplia:

### Ftalatos (BBP, DBP, DEHP)

Estos compuestos se introdujeron primero como aditivos en la producción de plástico en la década de 1920 y resultaron en su uso generalizado en el cloruro de polivinilo en las décadas posteriores. Como no están unidos covalentemente al plástico, los ftalatos se liberan lentamente y pueden difundir en el ambiente. Los ftalatos y ésteres de ftalato son un gran grupo de compuestos usados como plastificantes líquidos que se encuentran en una amplia gama de productos, incluyendo plásticos, pinturas, cosméticos, pisos vinílicos, juguetes, tubos médicos y en alguna ocasión hasta como emulsificantes de alimentos<sup>4</sup>. Su vía de exposición es la ingesta, la inhalación o la absorción transdérmica y su vida media en plasma es de 12 horas. Los ftalatos son detectables en la orina humana, suero y muestras de leche, y la exposición diaria estimada a un ftalato como el di-(2-etilhexil) ftalato (DEHP), oscila entre 3-30 ug/kg/d<sup>5</sup>.

### Bisfenol-A

El bisfenol-A (BPA) fue sintetizado por primera vez en 1891 y se descubrió su capacidad estrogénica en 1936<sup>6</sup>. Se usa en la fabricación de una muy amplia gama de productos, desde envoltorios de alimentos, coberturas internas de latas de alimentos y bebidas y hasta en juguetes, por lo cual la exposición a este contaminante es masiva<sup>7</sup>. En los materiales en contacto con alimentos, el BPA puede difundir hacia los alimentos o el agua, bajo el efecto de las altas temperaturas o de acidez, la manipulación física o el uso repetitivo. Debido a su naturaleza ubicua y la exposición continua, una gran proporción de la población tiene una cantidad medible de BPA en la orina así como en la leche materna<sup>8</sup>. Su vía de exposición es la ingesta, la inhalación o la absorción transdérmica. El BPA se metaboliza rápidamente a formas no bioactivas y tiene una vida media de aproximadamente 4-5 horas en los seres humanos adultos, con tasas metabólicas más bajas en el feto y en lactantes<sup>9,10</sup>. Actualmente, la Agencia de protección ambiental de los Estados Unidos ha determinado como

FAMILIA	SUSTANCIA	USO	PRODUCTOS DE CONSUMO	ACTIVIDADES LABORALES AFECTADAS
CONTAMINANTES ORGANICOS PERSISTENTES	PCBs	Prohibido. Se encuentran en transformadores y condensadores eléctricos. Se forman como subproductos indeseados en varios procesos industriales. La incineración de residuos es una fuente importante.	Sellantes de ventanas y equipos eléctricos de edificios antiguos.  Contaminante de alimentos grasos.	Almacenamiento, transporte y gestión de equipos y materiales que contienen o están contaminados con PCBs: Sector eléctrico. Gestión de residuos.
	DIOXINAS POLICLORADAS (PCDDs)	Subproducto residual formado durante la incineración de residuos y materiales con cloro, fabricación y recuperación de metales, fabricación de papel y pasta de papel, clorofenoles, herbicidas clorados.	Contaminante de alimentos.	Química. Papel y pasta de papel. Gestión de residuos. Metal.
	PLAGUICIDAS ORGANOCOLORADOS (DDT, Hexaclorobenceno, Clordanos, Clordecon A, Mirex, Toxafeno, Lindano, Linurón, Acetoclor y Alaclor)	Uso comercial prohibido. El DDT se utiliza para el control de la malaria. El hexaclorobenceno se forma como subproducto en procesos industriales en los que se utiliza cloro.	Contaminantes de alimentos.	Industria química. Gestión de residuos.
	SUSTANCIAS PERFLUORADAS (PFos, PFoa)	Antiadherentes de utensilios de cocina. Espumas contra incendios. Impermeabilizantes y antiadherentes de tejidos, papel y cuero; ceras, barnices, pinturas y productos de limpieza; superficies metálicas, moquetas. Fabricación de semiconductores. Fotolitografía.	Utensilios y papel de cocina antiadherentes Tejidos, moquetas. Hilo dental. Asientos de coches. Contaminante de alimentos.	Química. Fabricación y transformación de plásticos. Textil Metal. Impresión. Sector eléctrico. Gestión de residuos. Bomberos.
CONTAMINANTES DE VIDA CORTA PERO UBICUOS	FTALATOS (BBP, DBP, DEHP)	Plastificantes de PVC y de celulosa, acetato de polivinilo y poliuretano.	Componente de recubrimientos; insecticidas y repelentes; perfumes, esmalte de uñas, laca de pelo y otros cosméticos. Agente lubricante en textiles. Artículos fabricados con PVC: juguetes, textiles, moquetas, cortinas, suelos, mangueras, tuberías, ventanas. Pinturas y cosméticos. Juguetes de plástico blando, masillas.	Fabricación y transformación de plásticos. Metal. Limpieza. Fabricación de cosméticos. Industria textil.
	BISFENOL-A	Materia prima para la fabricación de pinturas y plásticos con resinas epoxy y policarbonatos. Producto intermedio en la fabricación de fungicidas, antioxidantes, tintes, resinas fenoxi y de poliéster, piroretardante.	Puede liberarse de latas de conserva recubiertas de plástico, envases y utensilios de cocina elaborados con policarbonato. Papel térmico de tiquetes de compra. Selladores dentales. Contaminante de alimentos y del polvo doméstico. Se libera desde juguetes de plástico y biberones para niños.	Química: fabricación, utilización, transporte o envasado de bisfenol-A. Construcción. Metal. Plásticos.
PRODUCTOS COSMÉTICOS Y DE HIGIENE	PARABENOS etilparabeno, butilparabeno, metilparabeno y propilparabeno.	Conservantes utilizados en productos cosméticos, farmacéuticos y de higiene personal.	Champús, acondicionadores, lociones, cremas, geles y otros productos de higiene personal.	Química. Peluquerías. Belleza.
	TRICLOSAN 5-cloro-2-(2,4-diclorofenoxi) fenol	Agente antimicrobiano.	Jabones, detergentes, desodorantes, pasta de dientes. Cosméticos. Tejidos y plásticos.	Química. Peluquerías. Belleza.
	ALMIZCLES	Fragancia.	Perfumes y colonias. Productos de higiene. Ambientadores. Fragancias de artículos de consumo y juguetes.	Química. Peluquerías. Belleza.
	FILTROS UV benzofenona-2 (BP-2) benzofenona-3 (BP-3) 4-Metilbenzilideno camfor (4MBC) octil-metoxicin-namato (OMC)	Cremas solares. Cremas dermoestéticas.	Cremas solares.	Agricultura. Construcción. Jardinería. Mantenimiento. Pesca. Turismo.

FAMILIA	SUSTANCIA	USO	PRODUCTOS DE CONSUMO	ACTIVIDADES LABORALES AFECTADAS
PLAGUICIDAS, BIOCIDAS Y HERBICIDAS	PESTICIDAS ÓRGANO FOSFORADOS (paration, malation, clorpirifos, diazinon, diclorvos). CARBAMATOS. PIRETRINAS Y PIRETROIDES. HERBICIDAS. GLIFOSATO, ATRAZINA. FUNGICIDAS: vinclozolina	Fungicidas, insecticidas, moluscocidas, herbicidas y desinfectantes.	Uso de plaguicidas. Jardines y huertos. Alimentos contaminados.	Fabricación de agroquímicos. Agricultura. Forestal. Jardinería. Fumigación de edificios. Limpieza. Mantenimiento.
	TRIBUTILESTAÑO	Anti-incrustante en barcos, boyas y muelles. Desinfectante. Biocida de sistemas de refrigeración, fábricas de papel y pasta, cerveceras, curtidos y fábricas textiles.	Uso de productos de construcción y limpieza. Empresas navieras.	Naval. Pesquero. Construcción. Limpieza. Limpieza y mantenimiento de torres de refrigeración.
PRODUCTOS DE USO INDUSTRIAL	DISOLVENTES 1,2,4-triclorobenceno percloroetileno octacloroestireno  ALQUILFENOLES: Nonilfenol Octilfenol	Uso industrial para quitar o disolver la grasa, aceite y suciedad. Detergentes. Componentes de multitud de productos: pinturas, barnices, colas, pegamentos, decapantes, tintas, lacas, insecticidas, herbicidas, y limpieza en seco, entre otros.	Pinturas, barnices, colas, pegamentos, decapantes, tintas, lacas, insecticidas, herbicidas. Productos de limpieza y limpieza en seco.	Química. Metal. Textil. Calzado. Limpieza. Fabricación de materiales eléctricos y electrónicos.
	ESTIRENO	Uso principal en la fabricación de poliestireno. Fabricación de pinturas, lacas y barnices; en la industria de papel, pasta de papel y tableros.	Pinturas, lacas y barnices. Espumas de poliestireno.	Fabricación de estireno y poliestireno. Mantenimiento y limpieza de industrias relacionadas.
	PARAFINAS CLORADAS	Aceites de corte en la fabricación de metales. Pirorretardantes y aditivos de caucho, pinturas, revestimientos y selladores. Fluidos dieléctricos.	Materiales de construcción.	Metal. Química. Fabricación, transformación y aplicación de plásticos.
METALES	PLOMO	En aleaciones metálicas y soldadura. En compuestos químicos se utiliza como componente de baterías eléctricas y acumuladores; PVC, caucho y resinas; pinturas, barnices, esmaltes y vidrio.	Baterías. Artículos de PVC duros: persianas. Pinturas. Consumo de pescados, mariscos y otros alimentos.	Metal. Fundiciones. Química. Gestión de residuos. Fabricación de vidrio. Construcción.
	CADMIO	Pigmentos (el sulfuro de cadmio se emplea como pigmento amarillo). Soldaduras. Compuestos fosforescentes en televisores. Semiconductores.	Baterías. Artículos de PVC. Pinturas. Consumo de pescados, mariscos y otros alimentos.	Metal.
	NIQUEL	Fabricación de acero inoxidable. Aleaciones. Baterías recargables. Recubrimientos metálicos y fundición.	Baterías. Consumo de pescados, mariscos y otros alimentos.	Química. Metal. Gestión de residuos.
	MERCURIO	Fabricación de cloro. Fabricación de cloruro de vinilo. Baterías. Amalgamas dentales. Instrumentos de medición y control.	Amalgamas dentales. Consumo de pescados y mariscos.	Química. Metal. Gestión de residuos.
METALOIDES	ARSÉNICO	Preservante de la madera. Construcción de diodos láser y LED. Insecticida (arseniato de plomo). Herbicidas (arsenito de sodio). Pigmento y en pirotecnia.	Consumo de pescados, mariscos y otros alimentos.	Química. Metal. Fundición. Gestión de residuos. Eléctrico. Pirotecnia.

Tabla - Adaptada de Guía disruptores endocrinos.

[www.vialactea.org/gui-disruptores-endocrinosautoradolores-romano-mozo3](http://www.vialactea.org/gui-disruptores-endocrinosautoradolores-romano-mozo3).

nivel de seguridad para BPA concentraciones de 50 ug/kg/d, mientras que la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria redujo recientemente la ingesta diaria tolerable a 4 ug/kg/d<sup>4</sup>. La producción de bisfenol-A se calcula en 100.000 a 500.000 toneladas por año<sup>10</sup>.

#### **Bifenilos policlorados y difenil éteres polibromados (PCBs y PBDEs)**

Los PCBs son una familia de sustancias químicas industriales que presentan dos anillos fenólicos y grados variables de cloración dando lugar a mezclas complejas de 209 posibles sustancias. Los PCBs fueron producidos masivamente en todo el mundo desde finales de 1920 hasta que fueron prohibidos en 1979. Su uso industrial diversificado resultó en la contaminación ambiental generalizada. Estos contaminantes orgánicos persistentes (COP) se acumulan en el medio ambiente y se almacenan en la grasa corporal, y por lo tanto tienen un potencial de efectos adversos para la salud a largo plazo<sup>11,2</sup>.

Algunos PCBs están clasificados como EDC porque tienen acción tiroideogénica, estrogénica, y antiandrogénicas. Los PCBs se clasifican en tipo-dioxina y no tipo dioxina, y se observó que los tipo-dioxina son los que presentan mayor efecto disruptor endocrino. La producción comercial de difenil-éterespolibromados (PBDEs) comenzó a finales de 1970, coincidiendo con la prohibición de la producción de PCBs. Los PBDEs consisten predominantemente en tres mezclas de compuestos: pentaBDE, octaBDE y decaBDE. Los dos primeros han sido prohibidos en Europa y Asia, pero las mezclas decaBDE siguen siendo ampliamente utilizadas a nivel mundial<sup>4</sup>. Se calcula que la producción mundial de PCBs es de 1-2 millones toneladas por año<sup>9</sup>. Sus vías de exposición son la ingesta de alimentos contaminados, la inhalación, y la absorción transdérmica como también el contacto cutáneo con material eléctrico antiguo, siendo su vida media entre 12 días y 16 años<sup>4</sup>.

## **Mecanismo de acción<sup>2</sup>**

Los receptores de estrógenos (RE) y andrógenos (RA) son receptores intracelulares, que pertenecen a la familia de los receptores de hormonas esteroideas. Actúan como factores de transcripción; una vez que la hormona se une al receptor citosólico, el complejo hormona-receptor se transloca al núcleo, modulando la expresión de genes específicos. Han sido descritos dos receptores para el estradiol (E<sub>2</sub>), el RE<sub>α</sub> y el RE<sub>β</sub>.

Las moléculas con acción estrogénica actúan por unión al receptor nuclear de estrógenos RE<sub>α</sub>/RE<sub>β</sub>, activando o reprimiendo la expresión de genes específicos. También pueden unirse a receptores estrogénicos de membrana con activación de una cascada de segundos mensajeros, y modular la transcripción génica.

Las características específicas de los efectos de los EDC dependen de la dosis de exposición y dinámica dosis-respuesta, del período de exposición, la bioacumulación y latencia de acción. Asimismo al actuar durante todo el período de desarrollo fetal-embionario, tiene efectos en la descendencia que podrían transmitirse a lo largo de las siguientes generaciones. Por otra parte, al estar los seres humanos expuestos a una mezcla compleja de productos químicos a través de la vida, se hace difícil establecer si los efectos de salud resultan de la exposición a unos pocos productos químicos o a una combinación colectiva de los mismos, es decir actuando en forma sinérgica.

Los disruptores endocrinos pueden actuar por distintos mecanismos de acción:

1. Unión y activación de receptores estrogénicos, mimetizando la acción de los ligandos naturales.
2. Unión pero NO activación del receptor estrogénico (en estos casos actuaría como un anti-estrógeno o anti-andrógeno), antagonizando la acción de los ligandos naturales.
3. Unión a otros receptores, como los receptores de andrógenos para hormonas masculinas. Esta unión puede activar o inactivar el receptor (acción anti-androgénica). Ejemplo de esto serían los antiandrógenos como el DDT y sus metabolitos.
4. Modificando la síntesis y el metabolismo hormonal. Algunos químicos como el Lindano y la Atrazina, pueden afectar el metabolismo del estradiol, produciendo más metabolitos estrogénicos. Otros químicos activan enzimas, las cuales aceleran el metabolismo de las hormonas afectando su estado natural.
5. Modificando la expresión del número de receptores hormonales, reduciéndolos o incrementándolos y por lo tanto afectar así el estado de respuesta a las hormonas naturales o artificiales. Es importante destacar que la acción hormonal final depende más del receptor que del ligando.
6. Activando mecanismos celulares ligados a cambio en el grado de activación de receptores estrogénicos y/o androgénicos (ej. PPARγ).
7. Modificando sistemas neuroendocrinos que pueden afectar la producción normal de ejes hormonales como el tiroideo y reproductor, así como otros sistemas de regulación como el inmune o el nervioso.
8. Inhibiendo selectivamente la transcripción del ADN. Se ha demostrado que el arsénico produce una disrupción en la transcripción del ADN inducida por glucocorticoides, mediada por su receptor.
9. A través de cambios epigenéticos por modificaciones de la metilación del ADN, y que se pueden transmitir a la herencia.

Características particulares de los EDC:

**Acción a dosis muy bajas:** al igual que las hormonas, los EDC pueden producir efectos a dosis de exposición muy bajas, equivalentes a los niveles de exposición que se encuentran actualmente en la población.

**Momento de exposición:** puede tener aún más importancia que el nivel de exposición. Existen períodos del desarrollo que son especialmente vulnerables a la disrupción endocrina (desarrollo embrionario y fetal, primera infancia), provocando daños permanentes sobre la salud a lo largo de la vida. Por ello, las mujeres embarazadas y los niños son muy sensibles a la exposición a estos disruptores hormonales.

**Relación dosis-efecto:** no es lineal, pudiendo, por ejemplo, generar efectos para la salud a dosis muy bajas o altas y no generar efectos a dosis de exposición intermedias, es decir una curva en forma de "U".

**Efecto cóctel:** los EDC pueden actuar conjuntamente, de forma aditiva o sinérgica, y la exposición a bajas dosis de una mezcla de EDC puede provocar efectos negativos a niveles de exposición considerados seguros para las sustancias individuales componentes de la mezcla.

**Latencia:** los efectos negativos de los EDC pueden manifestarse muchos años después de que ocurre la exposición. Por ejemplo los efectos de la exposición prenatal se manifiestan principalmente en la edad adulta.

**Ubicuidad de la exposición:** los estudios de monitorización de

EDC en humanos muestran contaminación de la población de todas las edades. Se han detectado EDC en sangre de cordón umbilical, en pelo, orina de bebés y niños, en sangre y grasa, leche materna y líquido folicular ovárico de adultos. Los estudios en análisis de alimentos, en artículos de consumo, en aire, agua y polvo doméstico, entre otros muestran la ubicuidad de la exposición a EDC.

**Persistencia y bioacumulación:** algunos disruptores hormonales son además sustancias persistentes que se degradan con dificultad, permaneciendo en el medio ambiente durante años. También pueden ser bioacumulativos, lo que significa que se acumulan en el organismo de los seres vivos, por lo que los animales y alimentos que se encuentran en los niveles superiores de la cadena alimentaria acumulan progresivamente estos contaminantes, pudiendo tener concentraciones corporales millones de veces superiores a las de los seres vivos de la base de la cadena alimentaria. Este mecanismo biológico se conoce como biomagnificación. Esta acumulación es particularmente importante en el tejido adiposo.

**Efectos multigeneracionales:** afectan la expresión genética por mecanismos epigenéticos y de esta manera pueden pasar a otras generaciones.

## Órganos de impacto y posibles consecuencias biológicas

### Efectos sobre la salud humana

Los EDC están relacionados con importantes enfermedades:

#### En el crecimiento intrauterino:

- **Retraso de crecimiento intrauterino y bajo peso al nacer:** numerosos estudios han evaluado la relación entre las exposiciones químicas y el peso al nacer, que han sido ampliamente revisadas<sup>11,12,13</sup>, como por ejemplo para la exposición a PCB<sup>14</sup>, ftalatos<sup>15</sup>, BPA<sup>16</sup> y PBDE<sup>17</sup>.
- **Parto prematuro:** numerosos EDC (ejemplo los PCB, BPA, y los ftalatos, nonilfenol) han sido detectados en sangre del cordón umbilical y placenta, así como en niños recién nacidos, lo cual abona la idea de la influencia de estos EDC durante el desarrollo intrauterino. Se ha demostrado que la exposición a PCB, plaguicidas organoclorados y ftalatos presentaron una relación inversa con la duración de la gestación<sup>18,19,20</sup>.

#### Daños en la regulación de la activación del eje reproductor:

- **Modificaciones en la regulación neuroendocrina del eje reproductor a través de cambios en la síntesis y liberación hipotalámica de neurotransmisores y de GnRH, así como también de las gonadotropinas hipofisarias<sup>21</sup>.**

#### Daños al sistema reproductor masculino:

- **Reducción de la distancia ano-genital (marcador de la insuficiencia de androgenización fetal), y del tamaño del pene:** asociado al uso de ftalatos y pesticidas<sup>22</sup>. Esto se ha documentado en niños de 2 a 24 meses de edad, cuyas madres mostraron niveles elevados de varios metabolitos de ftalato urinarios en el tercer trimestre de embarazo.
- **Síndrome de disgenesia gonadal:** representa un número de trastornos de la reproducción con diferentes gravedades que se asocian con alteración gonadal incluyendo el desarrollo de criptorquidia, hipospadias, y órganos reproductivos más pequeños. Existe evidencia de que las anomalías congénitas del aparato reproductor masculino

(criptorquidia, hipospadias) pueden haber aumentado en algunos países en las últimas décadas<sup>22</sup>. Se ha relacionado la exposición paterna y materna a diferentes pesticidas, ftalatos y laca por su actividad antiandrogénica con la presencia de hipospadias, criptorquidia<sup>23,24,25,26</sup>, disminución de la calidad seminal e infertilidad<sup>27,28,29,30</sup> y a cáncer de testículo<sup>24</sup>. Asimismo, se ha vinculado los niveles de ftalatos en leche materna con un descenso de la testosterona libre sérica y la función de las células de Leydig en niños de tres meses de edad<sup>26</sup>. Por lo tanto, existen pruebas de que los ftalatos interrumpen el desarrollo reproductivo masculino. Los conteos de espermatozoides ha disminuido hasta en un 50% durante el último medio siglo en algunas regiones<sup>29,30</sup>. Existe evidencia que la supresión de la acción de andrógenos, bloqueando el receptor de andrógenos, o por la inhibición de enzimas de síntesis esteroidea, durante la ventana de programación fetal masculina, puede interferir con el desarrollo del sistema reproductor masculino.

- **Ginecomastia:** se encontró ginecomastia puberal, asociado con niveles significativamente más alto de ftalatos<sup>31</sup>.

#### Daños al sistema reproductor femenino:

- **Telarca precoz:** la aparición de desarrollo mamario aislado ha sido asociado a la exposición a BPA<sup>32,33</sup>, ftalatos<sup>34</sup>, pesticidas<sup>35</sup> y fitoestrógenos<sup>36,37</sup>.
- **Pubertad precoz:** existen múltiples evidencias que sugieren un papel central de la exposición a contaminantes ambientales en la modulación del tiempo de la pubertad; se relacionó con la exposición a ftalatos<sup>34,38,39</sup>, el BPA<sup>40</sup>, algunos pesticidas<sup>35</sup> y los fitoestrógenos<sup>36,37</sup>, siendo menos frecuente es su asociación con pubertad retrasada.
- **Trastornos de la reproducción:** uno de los sistemas hormonales más afectados por los EDC es el sistema reproductor. Los compuestos con acción estrogénica están asociados con los fibromas uterinos, la disfunción ovárica, y la subfertilidad en humanos y en modelos animales. En el caso del BPA, se lo ha vinculado con una reducción de la calidad de los óvulos y otros aspectos de la viabilidad de los mismos en las pacientes que buscan tratamiento para la fertilidad.

Los trastornos reproductivos comúnmente asociados a los EDC son:

- **Síndrome de ovario poliquístico:** especialmente vinculado a la exposición a BPA<sup>41,42,43,44</sup>.
- **Endometriosis y falla ovárica precoz:** han sido relacionados con la exposición a BPA, ftalatos, pesticidas, DES, TCDD entre otros<sup>45</sup>.
- **Disminución de la calidad ovocitaria relacionada con el BPA<sup>45</sup>.**
- **Trastornos de la implantación embrionaria<sup>46,47</sup>, asociadas con la exposición a BPA<sup>48,49</sup>, DDT, PCBs, Dioxinas y ftalatos<sup>50</sup>.**

#### Tumores hormono-dependientes:

- **Cáncer de mama, ovarios, vagina, próstata, testículo y tiroides:** si bien son el resultado de la predisposición genética y el medio ambiente, los cánceres hormono-dependientes se relacionan con la exposición a EDC como BPA, ftalatos, pesticidas, parabenos, DES, entre otros<sup>50,51,52,53,54,55</sup>. Los productos químicos estrogénicos y químicos hormonalmente activos como BPA, ftalatos y algunos pesticidas, puedan contribuir al riesgo cancerígeno. La exposición temprana a estos productos químicos puede aumentar el riesgo de cáncer más tarde en la vida.

**Alteraciones de la función tiroidea:**

- Pesticidas como el DDT y el HCB, PCBs, PBDEs, ftalatos, BPA y perclorato han mostrado producir defectos en la producción y el transporte de las hormonas tiroideas<sup>56,57,58,59,60</sup>. En estudios con animales experimentales se ha demostrado que productos químicos ambientales causan una disminución en suero de la hormona tiroidea<sup>56</sup>. En humanos cuando las mujeres embarazadas están expuestas a los contaminantes, estos han sido encontrados en el líquido amniótico y en sangre del cordón umbilical y pueden pasar al feto donde pueden alterar los procesos del desarrollo y especialmente del neurodesarrollo en los fetos y los recién nacidos por haber recibidos menores niveles de hormonas tiroideas<sup>61</sup>. Los organoclorados como acetoclor y alaclor, reducen los niveles de hormonas tiroideas, en especial de T<sub>4</sub><sup>54</sup>. El metilparabeno ha mostrado disminuir la actividad de la tiroidea en forma dosis dependiente.

**Alteraciones del sistema neurológico:**

- **Déficit cognitivos o de conducta:** se ha reportado una prevalencia aumentada de trastornos neuropsiquiátricos en la infancia y en el neurodesarrollo<sup>62</sup>. Hiperactividad y conducta ansiogénica, dificultad de concentración, pérdida de memoria, pérdida auditiva, falta de coordinación motora y dificultades en el aprendizaje, como también trastornos del espectro autista se han asociado a la exposición a PCBs, compuestos organoclorados, bromados, perfluorados y organofosforados<sup>62,63,64,65</sup> y ftalatos<sup>63</sup>.
- **Enfermedad de Parkinson y otras enfermedades neurodegenerativas:** se asociaron a la exposición a pesticidas<sup>62</sup>.

**Enfermedades metabólicas:**

- **Obesidad:** algunos EDC son conocidos como obesógenos, ya que participan en la regulación del metabolismo, del balance energético, del apetito y de la reprogramación metabólica<sup>66,67,68,69</sup>, tales como eltributilestano y el trifenilestano<sup>63</sup>. También fueron descriptos como obesógenos potenciales los ftalatos, compuestos perfluorados, BPA, dioxinas y algunos pesticidas<sup>64,65,66</sup>.
- **Síndrome metabólico:** se ha vinculado con la exposición al BPA<sup>70,71,72,73,74</sup>. La exposición a diferentes EDC durante el desarrollo puede predisponer a un individuo a la ganancia de peso. Esto podría estar mediado a través de receptores hormonales del tipo PPAR-gamma<sup>73</sup>.
- **Diabetes tipo 1:** se ha reportado destrucción de las células pancreáticas con el uso de pesticida<sup>74</sup>.
- **Diabetes tipo 2:** se ha asociado con la exposición a dioxinas, PCBs y BPA<sup>74,75,76,77,78,79</sup>.

**Alternativas y recomendaciones:** Adaptado de "Cuestiones de salud" de la UCSF (University of California, San Francisco).

**Evitar los EDC en el medio ambiente y en el hogar:**

- Verificar que los aparatos eléctricos y electrónicos no contengan EDC; apagar los equipos cuando no se usan.
- No usar pesticidas (usar cebos y trampas en lugar de aerosoles o polvos de veneno).
- Limpiar la casa con productos de limpieza naturales: jabón de rosa, vinagre, limón, bicarbonato.
- Limpiar los pisos con trapos húmedos para evitar levantar el polvo.
- Lavar la ropa nueva antes de usarla, evitar la ropa con plastificados y no utilizar lavado en seco.

- Usar pinturas de base mineral o vegetal en la remodelación de la casa.
- No permitir mercurio en la dieta ni en el hogar: elegir pescados con menor contaminación con mercurio, reemplazar el termómetro de mercurio por uno digital.
- Comer saludablemente, eligiendo alimentos orgánicos para reducir la exposición a pesticidas.
- Evitar alimentos y bebidas enlatadas.
- Usar alternativas al plástico cuando sea posible.
- No colocar alimentos o bebidas calientes en recipientes de plástico.
- Utilizar recipientes de vidrio en vez de plástico para calentar en el microondas.
- Evitar la exposición de botellas de plástico al sol.
- Evitar la exposición solar de niños de temprana edad, en horarios de alta incidencia de rayos UV, y evitar así el sobre uso de protectores solares a altas concentraciones.
- Utilizar detergentes para uso domiciliario libre de Nonilfenol o en su defecto utilizar guantes que eviten el contacto.

**Comprar con inteligencia y responsabilidad:**

- Evitar productos de PVC blandos (juguetes, ropa, cortinas de baño, papel pintado): elegir materiales naturales.
- Elegir productos de higiene y cuidado personal libres de EDC: escoger productos naturales, buscar y usar productos libres de ftalatos, benzofenonas, cinamatos y parabenos (indicado en las etiquetas).
- Evitar el uso de cosméticos sintéticos durante el embarazo y la lactancia.
- Artículos y productos para bebés y niños: lavar a los bebés con agua y jabón natural, usar sólo aceites vegetales para hidratar, evitar juguetes y artículos de plástico blandos.
- Elegir los plásticos con responsabilidad: seleccionar plásticos seguros (indicados en el código de reciclaje).

**Seleccione productos plásticos más seguros:****Plásticos que hay que evitar:**

Adaptado de [www.worldpublicunion.org](http://www.worldpublicunion.org)

**Conclusión**

Debido a las características de estas sustancias, los métodos tradicionales de evaluación del riesgo, incluidos en la normativa vigente, no son adecuados para proteger a la población y al medio ambiente frente a los EDC. Ante el nuevo reto que suponen estas sustancias para la protección de la salud y del medio ambiente, es necesario utilizar un nuevo paradigma. Aplicar el principio de precaución, y adoptar medidas urgentes para eliminar o reducir en la medida de lo posible la exposición a EDC, en particular la exposición

de niños y mujeres en edad reproductiva, sobre todo en embarazadas y lactantes.

Podemos reducir la exposición a EDC y otros contaminantes ambientales evitando la compra de productos y artículos que los contienen y adoptando hábitos de compra, alimentación, limpieza y vida que reduzcan la exposición.

También es importante que las autoridades ambientales y/o sanitarias editen materiales para informar, sobre todo a las parejas jóvenes y a familias con niños sobre cómo reducir la exposición a sustancias tóxicas.

En cualquier caso, para reducir la exposición de toda la población y del medio ambiente es necesario adoptar medidas políticas y normativas que eviten la producción y utilización de estas sustancias, sustituyéndolas por alternativas más seguras y que reduzcan las emisiones industriales, entre otras medidas. Para ello es necesario un constante monitoreo gubernamental de los potenciales efectos de disrupción endocrina de sustancias industriales ya en uso y de aquellas que son sintetizadas para su introducción en el mercado industrial.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## BIBLIOGRAFÍA

- Fingerhut M, Nelson DI, Driscoll T, Concha-Barrientos M, Steenland K, Punnett L, Pruss-Ustun A, Leigh J, Corvalan C, Eijkemans G, Takala J. The contribution of occupational risks to the global burden of disease: summary and next steps. *La Medicina del Trabajo*, 2006; 97:313-321.
- Diamanti-Kandarakis E, Bourguignon JP, Giudice LC, Hauser R, Prins GS, Soto AM, Zoeller RT, and Gore AC Endocrine-Disrupting Chemicals: An Endocrine Society Scientific Statement. *Endocrine Review*, 2009; 30:293-342.
- Romano Mozo D. Guía disruptores endocrinos. [www.vialactea.org/gui-disruptores-endocrinosautoradolores-romano-mozo](http://www.vialactea.org/gui-disruptores-endocrinosautoradolores-romano-mozo). Guía Disruptores endocrinos. Octubre 2012. Página 25-27.
- Wu MT, Wu CF, Wu JR, Chen BH, Chen EK, Chao MC, Liu CK, Ho CK. The public health threat of phthalate-tainted foodstuffs in Taiwan: the policies the government implemented and the lessons we learned. *Environ Int*. 2012; 44:75-79.
- Gore AV, Chappell VA, Fenton SE, Flaws JA, Nadal A, Prins GS, Toppari J, Zoeller RT. EDC-2: The Endocrine Society's Second Scientific Statement on Endocrine-Disrupting Chemicals. *Endocr Rev*. 2015; 36:E1-E150.
- Dodds EC, Lawson W. Synthetic oestrogenic agents without the phenanthrene nucleus. *Nature*: 1936; 137:996.
- 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; 119:1396-1402.
- Calafat AM, Ye X, Wong LY, Reidy JA, Needham LL. Exposure of the U.S. population to bisphenol and 4-tertiary-octylphenol: 2003-2004. *Environ Health Perspect*. 2008; 116:39-44.
- 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; 15:1281-1287.
- Gerona RR, Woodruff TJ, Dickenson CA, et al. Bisphenol-A (BPA), BPA glucuronide, and BPA sulfate in midgestation umbilical cord serum in a northern and central California population. *Environ Sci Technol*. 2013; 47:12477-12488.
- Meeker JD. Exposure to environmental endocrine disruptors and child development. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2012; 166(10):952-958.
- Martin JA, Hamilton BE, Sutton PD, Ventura SJ, Mathews TJ, Osterman MJ. Births: final data for 2008. *Natl Vital Stat Rep*. 2010; 59:3-7.
- Stillerman KP, Mattison DR, Giudice LC, Woodruff TJ. Environmental exposures and adverse pregnancy outcomes: a review of the science. *Reprod Sci*. 2008; 15:631-650.
- Doi H, Nishitani S, Fujisawa TX, Nagai T, Kakeyama M, Maeda T, Shinohara K. Prenatal exposure to a polychlorinated biphenyl (PCB) congener influences fixation duration on biological motion at 4-months-old: a preliminary study. *PLoS One*. 2013; 8:e59196.
- Zhang Y, Lin L, Cao Y, Chen B, Zheng L, Ge RS. Phthalate levels and low birth weight: a nested case-control study of Chinese newborns. *J Pediatr*. 2009; 155:500-504.
- Miao M, Yuan W, Zhu G, He X, Li DK. In utero exposure to bisphenol-A and its effect on birth weight of offspring. *Reprod Toxicol*. 2011; 32:64-68.
- Harley KG, Chevrier J, Schall RA, Sjödin A, Bradman A, Eskenazi B. Association of prenatal exposure to polybrominated diphenyl ethers and infant birth weight. *Am J Epidemiol*. 2011; 174:885-892.
- Stillerman KP, Mattison DR, Giudice LC, Woodruff TJ. Environmental exposures and adverse pregnancy outcomes: a review of the science. *Reprod Sci*. 2008; 15:631-650.
- Wigle DT, Arbuckle TE, Turner MC, et al. Epidemiologic evidence of relationships between reproductive and child health outcomes and environmental chemical contaminants. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev*. 2008; 11:373-517.
- Latini G, De Felice C, Presta G, et al. In utero exposure to di-(2-ethylhexyl) phthalate and duration of human pregnancy. *Environ Health Perspect*. 2003; 111:1783-1785.
- Ponzo O, Carbone S. Evidence of reproductive disruption associated with neuroendocrine changes induced by UV-B filters, Phthalates and Nonylphenol during sexual maturation in rats of both gender. *Toxicology*. 2013; 311:41-51.
- Main KM, Skakkebaek NE, Virtanen HE, Toppari J. Genital anomalies in boys and the environment. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2010; 24:279-289.
- Juul A, Almstrup K, Andersson AM, Jensen TK, Jørgensen N, Main KM, Rajpert-De Meyts E, Toppari J, Skakkebaek. Possible fetal determinants of male infertility *Nat Rev Endocrinol*. 2014; 10:553-562.
- Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Main KM. Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. *Hum Reprod* 2001;

- 16:972-978.
25. Ormond G, Nieuwenhuijsen MJ, Nelson P, et al. Endocrine disruptors in the workplace, hair spray, folate supplementation, and risk of hypospadias: case-control study. *Environ Health Perspect.* 2009; 117:303-307.
  26. Main KM, Mortensen GK, Kaleva MM, et al. Human breast milk contamination with phthalates and alterations of endogenous reproductive hormones in infants three months of age. *Environ Health Perspect.* 2006; 114:270-276.
  27. Swan SH, Elkin EP, Fenster L. The question of declining sperm density revisited: an analysis of 101 studies published 1934-1996. *Environ Health Perspect.* 2000; 108:961-966.
  28. Travison TG, Araujo AB, O'Donnell AB, Kupelian V, McKinlay JB. A population-level decline in serum testosterone levels in American men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92(1):196-202.
  29. Swan SH, Brazil C, Drobnis EZ, Liu F, Kruse RL, Hatch M, Redmon JB, Wang C, Overstreet JW. Geographic differences in semen quality of fertile US males. *Environ Health Perspect* 2003; 111:414-420.
  30. Nordkap L, Joensen UN, Blomberg Jensen M, Jorgensen N. Regional differences and temporal trends in male reproductive health disorders: semen quality may be a sensitive marker of environmental exposures. *Mol Cell Endocrinol* 2012; 355:221-230.
  31. Durmaz E, Ozmert EN, Erkekoglu P, Giray B, Derman O, Hincal F, et al. Plasma phthalate levels in pubertal gynecomastia. *Pediatrics.* 2010; 125:122-129.
  32. Mouritsen A, Aksglaede L, Sorensen K, Mogensen SS, Leffers H, Main KM, Frederiksen H, Andersson AM, Skakkebaek NE, Juul A. Hypothesis: exposure to endocrine-disrupting chemicals may interfere with timing of puberty. *Int J Androl* 2010; 33:346-359.
  33. Özgen İT, Torun E, Bayraktar-Tanyeri B, Durmaz E, Kılıç E, Ceurur Y, The relation of urinary bisphenol A with kisspeptin in girls diagnosed with central precocious puberty and premature thelarche. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2016; 29:337-344.
  34. Perinatal environmental exposures affect mammary development, function, and cancer risk in adulthood. Fenton SE, Reed C, Newbold RR. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2012; 52:455-79. Doi: 10.1146/annurev-pharmtox-010611-134659. Review.
  35. Ozen S, Darcan S, Bayindir P, Karasulu E, Simsek DG, Gurler T. Effects of pesticides used in agriculture on the development of precocious puberty. *Environ Monit Assess.* 2012; 184:4223-4232.
  36. Adgent MA, Daniels JL, Rogan WJ, Adair L, Edwards LJ, Westreich D, et al. Early-life soy exposure and age at menarche. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2012; 26:163-75.
  37. Cheng G, Remer T, Prinz-Langenohl R, Blaszkewicz M, Degen GH, Buyken AE. Relation of isoflavones and fiber intake in childhood to the timing of puberty. *Am J Clin Nutr.* 2010; 92:556- 64.
  38. Chou YY, Huang PC, Lee CC, Wu MH, Lin SJ. Phthalate exposure in girls during early puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2009; 22:69-77.
  39. Lomenick JP, Calafat AM, Melguizo Castro MS, Mier R, Stenger P, Foster MB, et al. Phthalate exposure and precocious puberty in females. *J Pediatr.* 2010; 156:221-225.
  40. Durmaz E1, Aşçı A, Erkekoglu P, Akçurum S, Gümüşel BK, Bircan I. Urinary bisphenol A levels in girls with idiopathic central precocious puberty. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2014; 6:16-21.
  41. Conway G, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, et al. The polycystic ovary syndrome: a position statement from the European Society of Endocrinology. *Eur J Endocrinol.* 2014; 171:1-2.
  42. Anderson AD, Burt Solorzano CM, McCartney CR. Childhood Obesity and its Impact on the development of Adolescent PCOS. *Semin Reprod Med.* 2014; 32:202-213.
  43. Kandarakis E, Chatzigeorgiou A, Livadas S, et al. Endocrine disruptors and polycystic ovary syndrome (PCOS): Elevated serum levels of Bisphenol A in women with PCOS. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96:E480-E484.
  44. Palioura E, Diamanti-Kandarakis E. Industrial endocrine disruptors and polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest.* 2013; 36:1105-1111.
  45. Zama AM, Uzumcu M. Epigenetic effects of endocrine-disrupting chemicals on female reproduction: an ovarian perspective. *Front Neuroendocrinol.* 2010; 31:420-39.
  46. Zumcu M, Zama AM, Oruc E. Epigenetic mechanisms in the actions of endocrine-disrupting chemicals: gonadal effects and role in female reproduction. *Reprod. Domest. Anim.* 2012; 47:338-347.
  47. Krieg SA, Shahine LK, Lathi RB. Environmental exposure to endocrine-disrupting chemicals and miscarriage. *Fertil Steril* 2016; 106:941-947.
  48. Souter I, Smith KW, Dimitriadis I, Ehrlich S, Williams PL, Calafat AM, Hauser R. The association of bisphenol-A urinary concentrations with antral follicle counts and other measures of ovarian reserve in women undergoing in fertility treatments. *Reproductive Toxicol.* 2013; 42:224-231.
  49. Machtinger R, Combelles CM, Missmer SA, Correia KF, Williams P, Hauser R, Racowsky C. Bisphenol-A and human oocyte maturation in vitro. *Human reproduct.* 2013; 28:2735-2745.
  50. Hougaard KS, Hannerz H, Feveile H, Bonde JP. Increased incidence of infertility treatment among women working in the plastics industry. *Reprod. Toxicol.* 2009; 27(2):186-189.
  51. Fucic A, Gamulin M, Ferencic Z, Katic J, Kraye von Krauss M, Bartonova A, Merlo DF. Environmental exposure to xenoestrogens and oestrogen related cancers: reproductive system, breast, lung, kidney, pancreas, and brain. *Environ Health.* 2012; 11 Suppl 1:S8.
  52. Soto AM, Sonnenschein C. Environmental causes of cancer: endocrine disruptors carcinogens. *Nat Rev Endocrinol.* 2010; 6:363-370.
  53. Cohn BA, Terry MB, Plumb M, Cirillo PM. Exposure to polychlorinated biphenyl (PCB) congeners measured shortly after giving birth and subsequent risk of maternal breast cancer before age 50. *Breast Cancer Res Treat.* 2012; 136:267-275.
  54. Ashby J, Kier L, Wilson AG, Green T, et al. Evaluation of the potential carcinogenicity and genetic toxicity to humans of the herbicide acetochlor. *Hum. Exp. Toxicol.* 1996; 15:702- 735.
  55. Bergman A, Heindel JJ, Jobling S, Kidd KA, Zoeller RT. State of the science of endocrine-disrupting chemicals 2012. Editors: United National Environment Programme World Health Organization. 296. WHO/UNEP. 2012.
  56. Brucker-Davis F. Effects of environmental synthetic chemicals on thyroid function. *Thyroid.* 1998; 8:827- 856.
  57. Cheek AO, Kow K, Chen J, McLachlan JA. Potential mechanisms of thyroid disruption in humans: interaction of organochlorine compounds with thyroid receptor transthyretin, and thyroid-binding globulin. *Environ. Health Perspect.* 1999; 107:273.
  58. Green R, Hauser H, Calafat A, Weuve T, et al. Use of di(2-ethylhexyl) phthalate-4 containing medical products and urinary levels of mono(2-ethylhexyl) phthalate in neonatal intensive care unit infants. *Environ. Health Perspect.* 2005; 113:1222-1225.
  59. Price S, Chescoe D, Grasso P, Wright M, Hinton R. Alterations in the thyroids of rats treated for long periods with di-(2-ethylhexyl) phthalate or with hypolipidaemic agents. *Toxicol. Lett.* 1988; 40:37-48.
  60. Zoeller RT. Environmental chemicals impacting the thyroid: targets and consequences. *Thyroid.* 2007; 17(9):811-817.
  61. Gutleb AC, Cambier S, Serchi T. Impact of endocrine disruptors on the thyroid hormone system. *Horm Res Paediatr.* 2016;

- 86(4):271-278.
62. Winneke G. Developmental aspects of environmental neurotoxicology: Lessons from lead and polychlorinated biphenyls. *J Neurol Sci.* 2011; 308(1-2):9-15.
  63. de Cock M, Maas YG, van de Bor M. Does perinatal exposure to endocrine disruptors induce autism spectrum and attention deficit hyperactivity disorders? Review. *ActaPaediatr* 2012; 101(8):811-818.
  64. Carbone S, Ponzo OJ, Gobetto N, Samaniego YA, Reynoso R, Scacchi P, Moguilevsky JA, Cutrera R. Antiandrogenic effect of perinatal exposure to the endocrine disruptor di-(2-ethylhexyl) phthalate increases anxiety-like behaviour in male rats during sexual maturation. *Hormones and Behavior* 2013; 63:692-699.
  65. Freire C, Koifman S. Pesticides, depression and suicide: a systematic review of the epidemiological evidence. *International journal of hygiene and environmental health* 2013; 216:445-460.
  66. Casals-Casas C, Desvergne B. Endocrine disruptors: from endocrine to metabolic disruption. *Annu Rev Physiol* 2011; 73:135-162.
  67. Ben-Jonathan N, Hugo ER, Brandebourg TD. Effects of bisphenol-A on adipokine release from human adipose tissue: Implications for the metabolic syndrome. *Mol Cell Endocrinol* 2009; 304:49-54.
  68. Grun F, Blumberg B. Perturbed nuclear receptor signaling by environmental obesogens as emerging factors in the obesity crisis. *Rev Endocr Metab Disor* 2007; 8:161-171.
  69. Kirchner S, Kieu T, Chow C, Casey S, Blumberg B. Prenatal exposure to the environmental obesogen tributyltin predisposes multipotent stem cells to become adipocytes. *Mol Endocrinol* 2010; 24:526-539.
  70. de Cock Baillie-Hamilton PF. Chemical toxins: a hypothesis to explain the global obesity epidemic. *J Altern Complement Med.* 2002; 8:185-192.
  71. Ismail-Beigi F, Catalano PM, Hanson RW. Metabolic programming: fetal origins of obesity and metabolic syndrome in the adult. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2006; 291:E439-440.
  72. Grun F, Blumberg B. Minireview: the case for obesogens. *Mol Endocrinol.* 2009; 23:1127-1134.
  73. Janesick A, Blumberg B. Minireview: PPARgamma as the target of obesogens. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2011; 127:4-8.
  74. Boas M, Main KM, Feldt-Rasmussen U. Environmental chemicals and thyroid function: an update. *Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity.* 2009; 16:385-391.
  75. Heindel JJ, Blumberg B, Cavec M, Machtinger R et al. Metabolism disrupting chemicals and metabolic disorders, *Reprod Toxicol* 2017; 68:3-33.
  76. Lee DH, Lee IK, Song K, Steffes M, et al. A Strong Dose-Response Relation Between Serum Concentrations of Persistent Organic Pollutants and Diabetes Results from the National Health and Examination Survey: 1999-2002. *Diabetes care.* 2006; 29:1638-1644.
  77. Soni MG, Carabin, IG, Burdock GA. Safety assessment of esters of p-hydroxybenzoic acid (parabens). *Food Cosmet. Toxicol.* 2005; 43:985-1015.
  78. Remillard RB, Bunce NJ. Linking dioxins to diabetes: epidemiology and biologic Plausibility. *Environ. Health Perspect.* 2002; 110:853-858.
  79. Ropero AB, Alonso-Magdalena P, Quesada I, Nadal A. The role of estrogen receptors in the control of energy and glucose homeostasis. *Steroids.*2008; 73:874-879.