



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

Τμήμα Διαιτολογίας και Διατροφολογίας



ΤΜΗΜΑ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ
ΚΑΙ ΔΙΑΤΡΟΦΟΛΟΓΙΑΣ

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**Παρουσία θηλεοποιητικών χαρακτηριστικών σε άρρενα
νεογνά συσχετιζόμενα με την παρουσία ενδοκρινικών
διαταρακτών στη διατροφή της μητέρας**

**Presence of feminizing characteristics in male neonates
associated with the presence of endocrine disruptors in the
maternal diet**

Νταίζη Μαργαρίτα Γ. Σαρρή (Α.Μ: 3519008)

ΕΠΙΒΛΕΠΟΥΣΑ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ

Δρ. Μαρία Παπαγιάννη, Επίκουρος Καθηγήτρια

Τρίκαλα, 2023

Κατάλογος εικόνων

Εικόνα 1.2.α. «Ανατομικές δομές του όρχεος και της επιδιδυμίδας.», **σελίδα 21**, (Moore et al., 2013).

Εικόνα 1.2.β. «Αδιαφοροποίητο στάδιο εμβρύου που διανύει την 6^η εβδομάδα της ανάπτυξής του.», **σελίδα 24**, (Τζιούφας & Βλαχογιαννόπουλος, 2018).

Εικόνα 1.2.γ. «Επίπεδο γεννητικής ανάπτυξης κατά την 10^η εβδομάδα κύησης και κατά την γέννηση.», **σελίδα 24**, (Τζιούφας & Βλαχογιαννόπουλος, 2018).

Εικόνα 1.2.δ. «Αδιαφοροποίητο στάδιο εξωτερικών γεννητικών οργάνων κατά την 6^η εβδομάδα κύησης», **σελίδα 25**, (Τζιούφας & Βλαχογιαννόπουλος, 2018).

Εικόνα 1.2.ε. «Εξωτερικά γεννητικά όργανα κατά την 10^η εβδομάδα κύησης και κατά την γέννηση.», **σελίδα 25**, (Τζιούφας & Βλαχογιαννόπουλος, 2018).

Εικόνα 1.2.στ. «Διατομή των δομών του όσχεου, του πέους και της πυέλου.», **σελίδα 25**, (Moore et al., 2013)

Εικόνα 1.2.ζ. «Κάτοψη πέους και όσχεου.», **σελίδα 26**, (Moore et al., 2013)

Εικόνα 1.2.η. «Διαδικασία σπερματογένεσης», **σελίδα 29**, (<https://www.britannica.com/science/spermatogenesis>)

Εικόνα 1.3.α. «Μορφές κρυπορχίας», **σελίδα 31**, (<https://www.wnyurology.com/content.aspx?chunkiid=99744>)

Εικόνα 1.3.β. «Τύποι υποσπαδία.», **σελίδα 33**, (<https://www.cdc.gov/ncbddd/birthdefects/surveillancemanual/quick-reference-handbook/hypospadias.html>)

Εικόνα 1.3.γ. «Απεικόνιση μέτρησης AGD σε άρρεν νεογνό.», **σελίδα 35**, (Sathyanarayana et al., 2015)

Κατάλογος συντομογραφιών

- 5-HT:** 5-hydroxytryptamine (5-υδροξυτρυπταμίνη ή Σεροτονίνη)
- AGD:** Anogenital distance (Πρωκτογεννητική απόσταση)
- AhR:** Aryl hydrocarbon receptor (Υποδοχέας υδρογονάνθρακα αρυλίου ή Διοξινών)
- AMH:** Antimullerian hormone (Αντιμυλλέριος ορμόνη)
- BBzP/BBP:** Butylbenzyl phthalate (Φθαλικός βενζοβουτυλεστέρας)
- BFRs:** Brominated flame retardants (Βρωμιούχα επιβραδυντικά ανάφλεξης)
- BPA:** Bisphenol A (Δισφαινόλη Α)
- BPF:** Bisphenol F (Δισφαινόλη F)
- CYP19:** Cytochrome P450 ή aromatase enzyme complex (Κυτόχρωμα P450 αρωματάσης ή Σύμπλεγμα ενζύμων αρωματάσης)
- DBP:** Dibutyl phthalate (Φθαλικός διβουτυλεστέρας)
- DDE:** Dichlorodiphenyldichloroethylene (Διχλωροδιφαινυλοδιχλωροαιθυλένιο)
- DDT:** Dichlorodiphenyltrichloroethane (Διχλωροδιφαινυλοτριχλωροαιθάνιο)
- DEHP:** Di-2-ethylhexyl phthalate [Φθαλικός δι (2-αιθυλεξυλ) εστέρας]
- DES:** Diethylstilbestrol (Διαιθυλεστιλβεστρόλη)
- DHT:** Dihydrotestosterone (Διϋδροτεστοστερόνη)
- DIDP:** Diisodecyl phthalate (Φθαλικός διισοδεκυλεστέρας)
- DINP:** Diisononyl phthalate (φθαλικός διισονυλικός εστέρας)
- EDCs:** Endocrine-Disrupting Chemicals (Ενδοκρινικοί Χημικοί Διαταράκτες)
- ER α , β :** Estrogen Receptors α , β (Υποδοχέας οιστρογόνων α , β)

EUROCAT: European network of population-based registries for the epidemiological surveillance of congenital anomalies (Ευρωπαϊκό δίκτυο πληθυσμιακών μητρώων για την επιδημιολογική επιτήρηση των συγγενών ανωμαλιών)

FSH: Follicle stimulation hormone (Ωοθυλακιοτρόπος ορμόνη)

GnRH: Gonadotropin-Releasing Hormone (Εκκλυτική ορμόνη των γοναδοτροπινών)

HPG: Hypothalamic–Pituitary–Gonadal axis (Άξονας υποθαλάμου-υπόφυσης-γοναδοτροπινών)

INSL3: Insulin-like peptide 3 (Ινσουλινόμορφο πεπτίδιο 3)

LH: Luteinizing hormone (Ωχρινοποιητική ορμόνη)

LOAEL: Lowest observed adverse effect level (Χαμηλότερο επίπεδο παρατηρούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών)

MIS: Müllerian Inhibiting Substance (Ανασταλτική ουσία των πόρων Müller)

NIS: Sodium/Iodide Symporter (Συμμεταφορέας Νατρίου/Ιωδίου)

NOAEL: No Observed Adverse Effect Level (Επίπεδο μη παρατηρούμενης αρνητικής επίπτωσης)

PAHs: Polycyclic aromatic hydrocarbons (Πολυκυκλικοί αρωματικοί υδρογονάνθρακες)

PBBs: Polybrominated biphenyls (Πολυβρωμιούχα διφαινύλια)

PBDEs: Polybrominated diphenyl ethers (Πολυβρωμιούχοι διφαινυλαιθέρες)

PCBs: Polychlorinated biphenyls (Πολυχλωριωμένα διφαινύλια)

PFAS: Polyfluoroalkyl substances (Πολυφθοροαλκυλικές ουσίες)

POAH: Preoptic Anterior Hypothalamus (Προοπτικός πρόσθιος υποθάλαμος)

PRL: Prolactin (Προλακτίνη)

ROS: Reactive Oxygen Species (Δραστικές ρίζες οξυγόνου)

SHBG: Sex Hormone Binding Globulin (Σφαιρίνη δεσμεύουσα τις φυλετικές ορμόνες)

SRY: Sex-determining Region Y gene (Γονίδιο της περιοχής Y που καθορίζει το φύλο)

T3: Triiodothyronine (Τριωδοθυρονίνη)

T4: Thyroxine (Τετραϊωδοθυρονίνη ή Θυροξίνη)

TBG: Thyroxine-Binding Globulin (Σφαιρίνη δεσμεύουσα της θυροξίνης)

TDF: Testis Determining Factor (Παράγοντας καθορισμού των όρχεων)

TH: Tyrosine hydroxylase (Υδροξυλάση της τυροσίνης)

TPH: Tryptophan hydroxylase (Υδροξυλάση της τρυπτοφάνης)

TSH: Thyroid-stimulating Hormone (Θυρεοειδοτρόπος ορμόνη)

Ευχαριστίες

Θα ήθελα να ευχαριστήσω την επιβλέπουσα καθηγήτριά μου, κα. Μαρία Παπαγιάννη, Επίκουρη Καθηγήτρια Παιδιατρικής Ενδοκρινολογίας - Μεταβολισμού και Διατροφής στο Παιδί και τον Έφηβο του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, για την ευκαιρία και την έμπνευση που μου προσέφερε, για την εν τω βάθει μελέτη ενός τόσο επίκαιρου και φλέγοντος ζητήματος. Ακόμη, την ευχαριστώ βαθύτατα για την στοχευμένη καθοδήγηση και την συνεργασία της καθ' όλη την διάρκεια της συγγραφής της παρούσας πτυχιακής. Παράλληλα, της είμαι ιδιαίτερα ευγνώμων για την ακαδημαϊκή υποστήριξη που μου προσέφερε, δίνοντάς μου τα «εργαλεία» για να εμπλουτίσω περαιτέρω τις γνώσεις μου.

Στο ίδιο πλαίσιο ευγνωμοσύνης, οφείλω να ευχαριστήσω το διοικητικό προσωπικό του Τμήματος Διαιτολογίας & Διατροφολογίας για την υποστήριξη που πάντα μας παρέχει, καθώς και όλους τους αξιοσέβαστους καθηγητές μου, που αποτελούσαν πρότυπα μίμησης και πηγή ενθουσιασμού για το αντικείμενο όλα αυτά τα χρόνια.

Τέλος, δεν θα μπορούσα να είμαι αρκετά ευγνώμων στους γονείς μου, οι οποίοι στηρίζουν το κάθε μου βήμα με κάθε πιθανό τρόπο και με ενθαρρύνουν να κυνηγάω τα όνειρά μου.

Περιεχόμενα

Κατάλογος εικόνων.....	2
Κατάλογος συντομογραφιών.....	3
Ευχαριστίες.....	6
Περίληψη.....	9
Abstract.....	10
1. Εισαγωγικό μέρος.....	11
1.1. Ενδοκρινικοί διαταράκτες.....	11
1.1.1. Ορισμός.....	11
1.1.2. Ταξινόμηση των Ε.Δ.....	12
1.1.3. Οδοί μόλυνσης.....	14
1.1.4. Μηχανισμοί δράσης των Ε.Δ.....	16
1.1.5. Επίδραση των Ε.Δ. στην ανθρώπινη υγεία.....	17
1.1.6. Ευαίσθητες περίοδοι έκθεσης σε Ε.Δ.....	18
1.2. Σεξουαλική διαφοροποίηση άρρενος.....	19
1.2.1. Ανατομία γεννητικού συστήματος.....	19
1.2.2. Στάδια της σεξουαλικής διαφοροποίησης.....	22
1.3. Διαταραχές της σεξουαλικής διαφοροποίησης.....	29
1.3.1. Κρυπορχία.....	30
1.3.2. Υποσπαδίας.....	31
1.3.3. Μειωμένη πρωκτογεννητική απόσταση.....	33
2. Ειδικό μέρος.....	35
2.1. Σκοπός.....	35
2.2. Μεθοδολογία.....	36
2.3. Αποτελέσματα βιβλιογραφικής ανασκόπησης.....	36
2.3.1. Επίδραση των Ε.Δ. στην σεξουαλική διαφοροποίηση.....	36
Ανδρογονική – αντιανδρογονική δράση.....	36
Οιστρογονική – αντιοιστρογονική δράση.....	38

Δράση στον μεταβολισμό ορμονών	38
Δράση στη διαδικασία μεθυλίωσης του DNA.....	40
Δράση επί του θυρεοειδή.....	41
Δράση στην ορμόνη απελευθέρωσης γοναδοτροπινών	41
Δράση σε νευροδιαβιστές (ντοπαμίνη, σεροτονίνη).....	42
Δράση στην έκκριση προλακτίνης.....	43
Δράση στην παραγωγή δραστικών μορφών οξυγόνου	43
Πολλαπλή δράση.....	44
Αλληλοεπικάλυψη δράσεων	44
2.3.2. Συσχέτιση των Ε.Δ. με την εμφάνιση θηλεοποιητικών χαρακτηριστικών	45
Συσχέτιση κρυπορχίας με Ε.Δ.	45
Συσχέτιση υποσπαδία με Ε.Δ.	47
Συσχέτιση μειωμένης πρωκτογεννητικής απόστασης με Ε.Δ.	49
2.3.3. Ε.Δ. στην διατροφή	50
Φθαλικές ενώσεις (Phthalates).....	50
Δισφαινόλη Α (BPA)	52
2.4. Συμπεράσματα & συζήτηση	55
Βιβλιογραφία	57
Ξενόγλωσση	57
Ελληνική	68
Ιστοσελίδες.....	68

Περίληψη

Τις τελευταίες δεκαετίες, παρατηρείται συνεχής αύξηση στο ενδιαφέρον των ερευνητών για την δράση των χημικών ενδοκρινικών διαταρακτών (Endocrine Disrupting Chemicals, EDCs) που έχουν κατακλείσει κάθε πιθανή πτυχή της καθημερινότητάς μας, ιδιαίτερα στον κλάδο της βιομηχανίας, καθιστώντας την επαφή των ανθρώπων με αυτούς αναπόφευκτη. Η συσχέτισή τους με επιπλοκές στην ανθρώπινη υγεία ωθεί τους επιστήμονες να ερευνήσουν περαιτέρω τις δράσεις των εν λόγω χημικών ουσιών. Φαίνεται ότι οι χημικοί ενδοκρινικοί διαταράκτες (Ε.Δ.) έχουν τη δυνατότητα να διαταράσσουν το ενδοκρινικό σύστημα μέσω πολλαπλών μηχανισμών. Στην σύγχρονη πραγματικότητα, το φαινόμενο αυτό έχει γνωρίσει εξέχουσα ακμή, καθώς διανύουμε μια ιδιαίτερα βιομηχανοποιημένη εποχή.

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η διερεύνηση της συσχέτισης ανάμεσα στην εμφάνιση διαταραχών της διαφοροποίησης του γεννητικού συστήματος του άρρενος (π.χ. κρυπορχία, μείωση της πρωκτογεννητικής απόστασης) που υποδηλώνουν θηλεοποίηση των αρρενων νεογνών και την παρουσία Ε.Δ. στη διατροφή των εγκύων. Από την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας διαπιστώθηκε η θετική συσχέτιση μεταξύ της εμφάνισης θηλεοποιητικών χαρακτηριστικών στα άρρενα νεογνά και της έκθεσης των εγκύων σε Ε.Δ. μέσω της διατροφής τους καθώς και οι πιθανοί μηχανισμοί μέσω των οποίων οι ενδοκρινικοί διαταράκτες μπορούν να παρέμβουν στην διαδικασία της σεξουαλικής διαφοροποίησης. Η ικανότητα ενδομήτριας επίδρασης των Ε.Δ. (μέσω της διατροφής της εγκύου) στην ανάπτυξη του εμβρύου αλλά και των απογόνων του, χρήζει αναγκαία την περαιτέρω διερεύνησή τους.

Λέξεις-φράσεις κλειδιά: χημικοί ενδοκρινικοί διαταράκτες, πρωκτογεννητική απόσταση, υποσπαδία, κρυπορχία, σεξουαλική διαφοροποίηση.

Abstract

Over the past few decades, there has been a steady increase in the interest of researchers in the effects of endocrine disrupting chemicals (EDCs) that have taken over every possible aspect of our daily lives, particularly in the industrial sector, making human contact with them unavoidable. Their association with human health complications is prompting scientists to further investigate the actions of these chemicals. It appears that EDCs have the potential to disrupt the endocrine system through multiple mechanisms. In modern reality, this phenomenon has reached a prominent peak as we are living in a highly industrialized era.

The aim of the present study was to investigate the association between the occurrence of disorders of male genital differentiation (e.g., cryptorchidism, decrease in anogenital distance) suggestive of male neonatal feminization and the presence of EDCs in the diet of pregnant women. The review of the literature revealed a positive association between the development of feminizing characteristics in male neonates and the exposure of pregnant women to EDCs through their diet and the possible mechanisms through which endocrine disruptors may interfere with the process of sexual differentiation. The ability of intrauterine effects of EDCs (through the diet of the pregnant woman) on the development of the fetus and its offspring needs further investigation.

Key words-phrases: *endocrine disrupting chemicals, anogenital distance, hypospadias, cryptorchidism, sexual differentiation.*

1. Εισαγωγικό μέρος

1.1. Ενδοκρινικοί διαταράκτες

Οι ενδοκρινικοί διαταράκτες (Endocrine Disruptors, EDs) προσελκύουν ολοένα και περισσότερο το ενδιαφέρον της επιστημονικής κοινότητας με την αναγνώριση της επίδρασής τους στον οργανισμό. Οι ερευνητές έχουν στόχο αφενός να εντοπίσουν τις χημικές αυτές ουσίες και τις πιθανές επιδράσεις τους στον οργανισμό αλλά και το μηχανισμό δράσης τους. Οι δράσεις των ενδοκρινικών διαταρακτών (Ε.Δ.) επιδρούν στη λειτουργία του συστήματος των ενδοκρινικών αδένων του οργανισμού. Συνεπώς, οι ουσίες αυτές, συντελούν στην πρόκληση μιας πληθώρας διαταραχών και παθήσεων στον άνθρωπο, οι οποίες οφείλονται πρωτοπαθώς στην ενδοκρινική απορρύθμιση του οργανισμού.

Το ενδοκρινικό σύστημα αποτελεί το κέντρο ελέγχου για τον συντονισμό μιας πληθώρας λειτουργιών όπως εκείνες του αναπαραγωγικού συστήματος, του μεταβολισμού, του ελέγχου της συμπεριφοράς και της διατήρησης της ομοιόστασης. Το ενδοκρινικό σύστημα στον άνδρα, απαρτίζεται από τα εξής: υπόφυση, θυρεοειδής αδένας, παραθυρεοειδείς αδένες, επινεφρίδια, πάγκρεας (ενδοκρινής μοίρα), όρχεις, υποθάλαμος. Η λειτουργία των αδένων αυτών είναι ζωτικής σημασίας για την φυσιολογική διαφοροποίηση του φύλου κατά την εμβρυϊκή ζωή και την ήβη, καθώς και για την αύξηση και την αναπαραγωγή του οργανισμού. Ακόμη, το ενδοκρινικό σύστημα συνεργάζεται στενά με το νευρικό, καθώς η έκκριση των εκάστοτε ορμονών επάγεται από την μετάδοση των νευρικών ερεθισμάτων.

Λαμβάνοντας υπόψη την πολυπλοκότητα του ενδοκρινικού συστήματος και τα πολλαπλά συστήματα με τα οποία συνεργάζεται και αλληλεπιδρά, καθίσταται εύκολα αντιληπτό, ότι οι διαταραχές που επιφέρουν οι Ε.Δ. στο εν λόγω σύστημα, επιδρούν σε πολλαπλούς άξονες ταυτοχρόνως. Ένα από τα πιο ευάλωτα συστήματα, τα οποία πλήττονται άμεσα από την ενδοκρινική δυσλειτουργία, αποτελεί το αναπαραγωγικό σύστημα.

1.1.1. Ορισμός

Ως ενδοκρινικοί διαταράκτες (Ε.Δ.) ορίζονται οι εξωγενείς παράγοντες που παρεμβαίνουν στην παραγωγή, απελευθέρωση, μεταφορά, μεταβολισμό, δεσμευτική

ικανότητα ή κάθαρση των φυσικών ορμονών, οι οποίες κυκλοφορούν μέσα στον οργανισμό και είναι υπεύθυνες για την διατήρηση της ομοιόστασης, την αναπαραγωγή και τον έλεγχο της ανάπτυξης, με αποτέλεσμα την αύξηση του κινδύνου εμφάνισης προβλημάτων υγείας. (ΗΠΙΑ-Περιβαλλοντική Υπηρεσία Προστασίας του Περιβάλλοντος, EPA).

Τα αποτελέσματα της δράσης τους ενδέχεται να έχουν προσωρινή ή μόνιμη ισχύ, η οποία είναι ικανή να εκδηλωθεί είτε άμεσα είτε σε βάθος χρόνου. Επιπροσθέτως, οι υπό μελέτη χημικές ουσίες διαθέτουν την ικανότητα επενέργειας τόσο στον ίδιο τον οργανισμό, όσο και στους απογόνους του, εμφανίζοντας διαγενεακή επίδραση. (EC Research Programme of the European Commission, Weybridge, UK, 1996) Δεδομένης της πολυπλοκότητας του ενδοκρινικού συστήματος, των πολλαπλών παραγόντων που το επηρεάζουν και της στενής συνεργασίας του με άλλα συστήματα και άξονες, ο σαφής προσδιορισμός και η εξ' ολοκλήρου διαλεύκανση του μηχανισμού δράσης αυτών των χημικών ουσιών καθίσταται ιδιαίτερα δύσκολος. Ακόμη, ο χρόνος ζωής της κάθε ουσίας διαφέρει σημαντικά, γεγονός που δυσχεραίνει τη μελέτη των επιδράσεων που δύνανται να εμφανιστούν στον οργανισμό.

1.1.2. Ταξινόμηση των Ε.Δ.

Οι Ε.Δ. συναντώνται είτε φυσικά στο περιβάλλον, είτε κατασκευάζονται από τον ίδιο τον άνθρωπο, προκειμένου να προσδώσουν συγκεκριμένες επιθυμητές ιδιότητες σε διάφορα προϊόντα. Χαρακτηριστικό παράδειγμα φυσικών Ε.Δ., αποτελούν τα οιστρογόνα που συντίθενται φυσιολογικά στους οργανισμούς, ή ακόμη και τα βαρέα μέταλλα, τα οποία έχουν αποδειχθεί ιδιαίτερα απειλητικά για την ακεραιότητα του ανθρώπινου ενδοκρινικού και όχι μόνο, συστήματος. Τα πιο διαδεδομένα βαρέα μέταλλα που έχουν αναγνωριστεί ως ενδοκρινικοί διαταράκτες είναι ο μόλυβδος και ο υδράργυρος. Στον αντίποδα, μερικοί από τους πιο γνωστούς συνθετικούς Ε.Δ. αποτελούν τα πολυχλωριωμένα διφαινύλια (Polychlorinated biphenyls, PCBs) και η δισφαινόλη Α (Bisphenol A, BPA). Η πλειοψηφία των Ε.Δ. εντοπίζεται πιο συχνά στην παραγωγή βιομηχανικών χημικών και γεωργικών προϊόντων. Επιπλέον, συμμετέχουν ενεργά στην διαδικασία παραγωγής πλαστικών, πλαστικοποιητών καθώς και φαρμακευτικών ουσιών. Η ταξινόμηση των Ε.Δ. με

βάση τις πηγές στις οποίες ανιχνεύονται και στις οποίες δύναται να εκτεθεί ο άνθρωπος φαίνεται παρακάτω (Endocrine Society):

- Γεωργικά φάρμακα (εντομοκτόνα, παρασιτοκτόνα, ζιζανιοκτόνα, μυκητοκτόνα, φυτοοιστρογόνα, φυτοφάρμακα και άλλα): Κυριότερες ουσίες αυτής της κατηγορίας αποτελούν το chlorpyrifos, το methoxychlor, το vinclozoline, το διχλωροδιφαινυλοτριχλωροαιθάνιο (Dichlorodiphenyltrichloroethane, DDT), το διχλωροδιφαινυλοδιχλωροαιθυλένιο (Dichlorodiphenyldichloroethylene, DDE), το atrazine και το glyphosate. Φυσικό επόμενο της ευρείας χρήσης αυτών των φαρμάκων στον αγροτικό τομέα, αποτελεί η επιμόλυνση των καλλιεργειών και των υπόγειων υδάτων από αυτά.
- Φάρμακα προς κατανάλωση από τον άνθρωπο: Στην κατηγορία αυτή, συγκαταλέγεται ένα τεράστιο εύρος χημικών ουσιών, που έχουν συσχετιστεί με την εμφάνιση παρενεργειών που πλήττουν την ορμονική ισορροπία. Έναν από τους πιο διαδεδομένους Ε.Δ. αυτής της κατηγορίας, αποτελεί το μη στεροειδές φάρμακο οιστρογόνου, η διαιθυλοστιλβεστρόλη.
- Παιδικά προϊόντα: Συχνότερες ουσίες αυτής της κατηγορίας αποτελούν οι φθαλικές ενώσεις, ο μόλυβδος, το κάδμιο. Οι προαναφερόμενοι Ε.Δ. καλύπτουν ένα ευρύ φάσμα προϊόντων, στα οποία προσδίδουν ευκαμψία, σταθεροποίηση των πλαστικών, αρωματικές ιδιότητες, αντίσταση εναντίον της ζέστης και πολλές ακόμη ιδιότητες.
- Ένδυση, επίπλωση & ηλεκτρονικά: Επικρατέστεροι Ε.Δ. αυτής της κατηγορίας αποτελούν τα πολυχλωριωμένα διφαινύλια (Polychlorinated biphenyls, PCBs), τα βρωμιούχα επιβραδυντικά ανάφλεξης (Brominated flame retardants, BFRs) και τα πολυβρωμιούχα διφαινύλια (Polybrominated biphenyls, PBBs), αλλά και πολλά άλλα. Οι συγκεκριμένοι Ε.Δ. βρίσκουν εφαρμογή στην μόνωση διαφόρων υλικών, στην ελάττωση της ευφλεκτότητάς τους και στην χρώση τους.
- Επιστρώσεις προϊόντων: Οι πολυφθοροαλκυλικές ουσίες (Polyfluoroalkyl substances, PFAS) αποτελούν τα πιο αντιπροσωπευτικά χημικά της

συγκεκριμένης κατηγορίας, τα οποία αποδομούνται με μεγάλη δυσκολία από το περιβάλλον, αυξάνοντας έτσι το ρίσκο επαφής τους με τον άνθρωπο. Τα PFAS έχουν κατασκευαστεί από τον άνθρωπο, με σκοπό την απώθηση υγρών και ελαίων, γι' αυτό και βρίσκουν εφαρμογή στην βιομηχανία επίστρωσης διαφόρων ειδών προϊόντων, ενώ παράλληλα, αποτελούν αναγκαίο συστατικό του πυροσβεστικού αφρού.

- Βιομηχανικά λιπαντικά, διαλύτες και υποπροϊόντα: Στην συγκεκριμένη κατηγορία συγκαταλέγονται οι διοξίνες, οι οποίες έχουν αναγνωριστεί ως μια από τις μεγαλύτερες απειλές για την ανθρώπινη υγεία και ιδιαίτερα για την ενδοκρινική ευρυθμία. Οι διοξίνες, συνήθως, απαντώνται ως δευτερογενή προϊόντα σε αντιδράσεις καύσεως, όπως στην περίπτωση της καύσης των αστικών λυμάτων και απορριμμάτων, αλλά και σε εργοστάσια παραγωγής ενέργειας. Εξίσου σημαντικοί Ε.Δ. αυτής της κατηγορίας, είναι τα PCBs και τα PBBs.
- Υλικά που έρχονται σε επαφή με τρόφιμα και ροφήματα: Αξίζει να τονιστεί ότι, όλες οι προαναφερόμενες κατηγορίες βιομηχανιών παραγωγής προϊόντων δύνανται να επιμολύνουν έμμεσα την τροφική αλυσίδα. Ωστόσο, ορισμένες χημικές ουσίες έρχονται σε πιο άμεση επαφή με τα τρόφιμα που καταναλώνονται από τον άνθρωπο, γι' αυτό και ανιχνεύονται σε μεγαλύτερες ποσότητες σε αυτά. Τις ουσίες αυτές αποτελούν οι φθαλικές ενώσεις και η δισφαινόλη Α. Η επιμόλυνση των τροφίμων και ροφημάτων-υγρών από Ε.Δ., απορρέει συνηθέστερα από τα δοχεία συσκευασίας των προηγούμενων και από την μεταφορά των Ε.Δ. που υπάρχουν στο έδαφος, στα καλλιεργήσιμα προϊόντα και στα υπόγεια ύδατα.

1.1.3. Οδοί μόλυνσης

Ένα από τα πιο χαρακτηριστικά γνωρίσματα των υπό μελέτη χημικών ουσιών, αποτελεί η ικανότητά τους να μολύνουν τον ανθρώπινο οργανισμό μέσω διαφόρων οδών ταυτοχρόνως, γεγονός που τον καθιστά ιδιαίτερα ευάλωτο. Οι οδοί αυτοί είναι μέσω του εισπνεόμενου αέρα, της δερματικής επαφής, της κατανάλωσης νερού ή φαγητού, ή ακόμη και μέσω της κληρονομικής διαγενεακής διαβίβασης. Ακόμη, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις, όπου η μόλυνση πραγματοποιήθηκε διαμέσου της

βροχής, γεγονός το οποίο ενδεχομένως οφείλεται στην κυκλοφορία των Ε.Δ. με τη μορφή αερίων στην ατμόσφαιρα.

Μια από τις πιο διαδεδομένες οδούς έκθεσης των ανθρώπων σε Ε.Δ. αποτελεί η μόλυνση του εδάφους και των υπόγειων υδάτων. Ειδικότερα, όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, μια από τις μεγαλύτερες πηγές ανίχνευσης των Ε.Δ. αποτελεί η βιομηχανία των φυτοφαρμάκων και των εντομοκτόνων. Η χρήση των εν λόγω χημικών προϊόντων εντοπίζεται κατεξοχήν σε αγροτικές καλλιέργειες, έχοντας ως αποτέλεσμα την άμεση μόλυνση του εδάφους. Αυτό το μονοπάτι μόλυνσης αρκεί για να εξηγήσει την έκθεση των ανθρώπων σε Ε.Δ., εξαιτίας της κατανάλωσης μολυσμένων καλλιεργήσιμων καρπών, ωστόσο το μονοπάτι επεκτείνεται. Συνέχεια αυτού του φαινομένου αποτελεί η μόλυνση των υπόγειων υδάτων, τα οποία θα έρθουν μακροπρόθεσμα σε έμμεση ή άμεση επαφή με τον άνθρωπο. (Swan et al., 2003) Το γεγονός αυτό, καταδεικνύει περαιτέρω την τεράστια εξάπλωση των Ε.Δ. στο περιβάλλον και την αναπόφευκτη αλληλεπίδρασή τους με τον άνθρωπο, ιδιαίτερα σε μια εξαιρετικά βιομηχανοποιημένη εποχή, όπως αυτή που διανύουμε.

Επιπλέον, πολλοί ερευνητές υποστηρίζουν ότι οι κάτοικοι βιομηχανοποιημένων περιοχών διατρέχουν σημαντικά υψηλότερο κίνδυνο επαφής και επιμόλυνσης με Ε.Δ., συγκριτικά με τους κατοίκους άλλων περιοχών. Συγκεκριμένα, ένας από τους πιθανούς τρόπους έκθεσης των κατοίκων σε Ε.Δ. σε αυτές τις περιοχές, εικάζεται ότι οφείλεται στην απόρριψη των βιομηχανικών λυμάτων από τα εργοστάσια στην θάλασσα.

Σημαντικό επίσης, είναι το γεγονός της επίδρασης των Ε.Δ. όχι μόνο στο έμβρυο που εκτίθεται μέσω της μητέρας κατά την κύηση, αλλά και στους απογόνους αυτού. Πιο συγκεκριμένα, ο λόγος για τον οποίο αυτό το φαινόμενο καθίσταται εφικτό, βασίζεται στο γεγονός ότι ορισμένοι Ε.Δ. διαθέτουν την ικανότητα διαπέρασης των προστατευτικών φραγμών του εμβρύου. Αποτέλεσμα αυτής της δράσης, αποτελεί η διείσδυσή τους στην κυκλοφορία του αναπτυσσόμενου οργανισμού και η προσβολή των αρχέγονων γενετικών του κυττάρων. Μια ακόμη πηγή έκθεσης των βρεφών στις ουσίες που μελετάμε, αποτελεί το μητρικό γάλα. Αναλυτικότερα, αποτελέσματα ερευνών έχουν δείξει την ανίχνευση Ε.Δ. στο μητρικό γάλα εγκύων. (Ullah et al., 2019) Ως εκ τούτου, τα βρέφη που θα καταναλώσουν τέτοιας ποιότητας γάλα, κινδυνεύουν σε πολύ μεγαλύτερο βαθμό για την εμφάνιση

επιπλοκών που έχουν συσχετιστεί με αυτές τις χημικές ουσίες, είτε άμεσα, είτε μακροπρόθεσμα.

1.1.4. Μηχανισμοί δράσης των Ε.Δ.

Ο σημαντικότερος, ίσως, λόγος που καθιστά τους ενδοκρινικούς διαταράκτες εξαιρετικά επικίνδυνους για την υγεία των ανθρώπων, είναι ότι ο μηχανισμός δράσης τους δεν έχει πλήρως διαλευκανθεί. Αδιαμφισβήτητα, υπάρχει αρκετή βιβλιογραφία που καταδεικνύει τα σημαντικότερα μονοπάτια και στόχους που επηρεάζονται, ωστόσο λαμβάνοντας κανείς υπόψιν την πολυπλοκότητα του ενδοκρινικού συστήματος (το οποίο αποτελεί τον πρωταρχικό στόχο των Ε.Δ.), χρειάζονται περαιτέρω έρευνες για την πλήρη διερεύνηση των μηχανισμών δράσης τους. Σήμερα, είναι ευρέως γνωστό ότι οι εν λόγω χημικές ουσίες δεν διαθέτουν έναν μοναδικό τρόπο δράσης, αλλά περισσότερους.

Οι Ε.Δ. είναι ιδιαίτερα διαδεδομένοι, για την ικανότητά τους να δρουν ως «αγωνιστές» ή «ανταγωνιστές» των υποδοχέων στεροειδών ορμονών. Με αυτόν τον τρόπο, επιτυγχάνεται η ενίσχυση ή αναστολή της σύνθεσης, έκκρισης και συνεπακόλουθης δράσης των αντίστοιχων ορμονών. Οι πιο συχνά συναντώμενοι Ε.Δ. της προαναφερθείσας κατηγορίας, έχουν ως στόχο τους υποδοχείς των φυλετικών ορμονών, δηλαδή των ανδρογόνων και των οιστρογόνων.

Άλλοι μηχανισμοί δράσης περιλαμβάνουν επίσης, μεταλλάξεις γονιδίων που εμπλέκονται στον μεταβολισμό, μεταφορά και δράση ορμονών. Επίσης, οι Ε.Δ. είναι ικανοί να τροποποιήσουν τον αριθμό των πυρηνικών ή διαμεμβρανικών υποδοχέων των κυττάρων. Σε κάθε περίπτωση μεταβολής του αριθμού των κυτταρικών υποδοχέων, η ορμονική ομοιόσταση και η ευρυθμία του αναπαραγωγικού συστήματος επηρεάζεται σημαντικά. Συμπληρωματικά, ένας ακόμη μηχανισμός δράσης των Ε.Δ. βασίζεται στην επίδρασή τους στον υποδοχέα υδρογονάνθρακα αρυλίου-, ή αλλιώς υποδοχέας διοξινών (Aryl hydrocarbon receptor, AhR). Ο υποδοχέας αυτός δρα ως μεταγραφικός παράγοντας, συντονίζοντας διαδικασίες έκφρασης γονιδίων, αντίχενυσης ξενοβιοτικών καθώς και ρύθμισης μεταβολικών ενζύμων που εμπλέκονται στον καταβολισμό τους. (Gore et al., 2002) Δεδομένου ότι, οι Ε.Δ. διαθέτουν την ικανότητα διαπέρασης του πλακουντιακού φραγμού κατά την εμβρυϊκή ανάπτυξη και πρόκλησης μετάλλαξης του ανθρώπινου γονιδιώματος,

φυσικό επόμενο αποτελεί η διαγενεακή διαβίβαση των δράσεων των Ε.Δ. από την μητέρα στους απογόνους της, καθώς και η κληρονομική μεταβίβαση των επιπλοκών που έχουν ήδη προκληθεί στον γονιό από προηγούμενη έκθεσή του.

Ακόμη, έχει αποδειχθεί ότι η δομή των Ε.Δ. προσδιορίζει σημαντικά το επίπεδο δράσης που θα ασκήσουν και τις μετέπειτα επιδράσεις τους. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελούν τα PCBs, τα οποία ανάλογα με τον βαθμό χλωρίωσής τους εμφανίζουν λιγότερο ή περισσότερο έντονες οιστρογονικές λειτουργίες. (Gore et al., 2002)

1.1.5. Επίδραση των Ε.Δ. στην ανθρώπινη υγεία

Εξαιτίας της τεράστιας εξάπλωσης των Ε.Δ., αλλά και της ταυτόχρονης ανοδικής πορείας εμφάνισης σημαντικών επιπλοκών που αφορούν την ανθρώπινη υγεία, πολλοί ερευνητές αφοσιώθηκαν στην μελέτη σύνδεσης των εν λόγω χημικών ουσιών με τυχόν προβλήματα υγείας. Όπως γίνεται εύκολα αντιληπτό και από την ονομασία αυτών των χημικών ουσιών, τα αποτελέσματα της δράσης τους πλήττουν κυρίως την ορμονική λειτουργία του οργανισμού, δηλαδή το ενδοκρινικό του σύστημα.

Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, οι Ε.Δ. έχουν συνδεθεί με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης μεταβολικών διαταραχών, όπως είναι ο σακχαρώδης διαβήτης και η παιδική παχυσαρκία. (Jm, 2017). Επιπροσθέτως, μελέτες έχουν ενοχοποιήσει τα εν λόγω χημικά, για την πρόκληση προεκλαμψίας, διαβήτη κύησης, επιβραδυμένης εμβρυϊκής ανάπτυξης και καρδιαγγειακών προβλημάτων κατά την διάρκεια της αναπαραγωγικής ηλικίας. (Rolfo et al., 2020) Ένα ακόμη χαρακτηριστικό παράδειγμα επιπλοκών, που έχει προκληθεί από την δράση των Ε.Δ., αποτελεί η διαταραχή της θυρεοειδικής λειτουργίας (Ghassabian & Trasande, 2018), της ευρυθμίας του ανοσοποιητικού συστήματος και του μεταβολισμού. Έχει επίσης βρεθεί θετική συσχέτιση της έκθεσης σε Ε.Δ. με την ανάπτυξη διαφόρων ειδών καρκίνου, που είναι ορμονοευαίσθητοι. (Rochefort, 2017) Χαρακτηριστικά παραδείγματα αποτελούν ο καρκίνος του προστάτη, του ενδομητρίου και των ωοθηκών. Επιπροσθέτως, πολλαπλοί Ε.Δ. όπως η δισφαινόλη Α, έχουν συνδεθεί στο παρελθόν με την εμφάνιση νευρολογικών διαταραχών και άγχους. (Inadera, 2015)

Ιδιαίτερα επιρρεπές στην δράση των Ε.Δ. έχει αποδειχθεί ότι είναι το αναπαραγωγικό σύστημα. Το γεγονός αυτό προκύπτει από την δράση των Ε.Δ., εις βάρος της ισορροπίας των επιπέδων των φυλετικών ορμονών. Ωστόσο, η διατήρηση αυτής της ισορροπίας, αποτελεί βασική προϋπόθεση για την εξασφάλιση της αναπαραγωγικής υγείας και ευρυθμίας. Ως εκ τούτου, οι Ε.Δ. εμποδίζουν την ομαλή λειτουργία του γεννητικού συστήματος, προκαλώντας ένα ευρύ φάσμα επιπλοκών. Σημαντική κρίνεται η ικανότητα αυτών των χημικών ουσιών να διαταράσσουν την φυσιολογική ανάπτυξη του άρρενος κατά την διάρκεια της προγεννητικής περιόδου. Η αδυναμία ολοκλήρωσης της σεξουαλικής ωρίμανσης στα άρρενα έμβρυα και νεογνά, έχει συνυφανθεί με την εμφάνιση θηλεοποιητικών χαρακτηριστικών. Στα θηλεοποιητικά χαρακτηριστικά, όπως θα αναλυθεί εκτενέστερα στην πορεία, συγκαταλέγεται μια πληθώρα παθήσεων και διαταραχών. Δεδομένα που αποδεικνύουν την ανοδική τάση του επιπολασμού αυτών των χαρακτηριστικών, δίνουν σταδιακά αυξανόμενη υπόσταση στην προαναφερθείσα υπόθεση.

1.1.6. Ευαίσθητες περίοδοι έκθεσης σε Ε.Δ.

Είναι γεγονός ότι στην ζωή του ανθρώπου υπάρχουν συγκεκριμένες κρίσιμοι περίοδοι, κατά τις οποίες ο οργανισμός εμφανίζει μεγαλύτερη ευαισθησία στην έκθεση σε Ε.Δ., από ότι θα εμφάνιζε τον υπόλοιπο καιρό. Αυτές οι περίοδοι ονομάζονται “critical windows”. Επιπλέον, όσο πιο πρόωμη είναι η έκθεση του ατόμου στις εν λόγω χημικές ουσίες, τόσο πιο βαρυσήμαντες και μόνιμες είναι οι επιπτώσεις που θα προκληθούν στον οργανισμό μακροπρόθεσμα. Ειδικότερα, έχει γνωστοποιηθεί ότι όταν η έκθεση συμβαίνει σε πρώιμο στάδιο της ανάπτυξης, για παράδειγμα κατά την προγεννητική περίοδο (και ιδιαίτερα στο 1^ο τρίμηνο της κύησης) ή την πρώιμη μεταγεννητική περίοδο, η ανάπτυξη του εμβρύου επηρεάζεται και εμφανίζει διαταραχές. Ο λόγος που το έμβρυο είναι περισσότερο ευάλωτο σε αυτές τις περιόδους, οφείλεται στο γεγονός ότι είναι ανώριμο ακόμη και αδυνατεί να μεταβολίσει τους Ε.Δ. Επομένως, προκαλούνται αμετάκλητες μεταλλάξεις και διαταραχές στο έμβρυο οι οποίες ενδέχεται να εμφανίσουν τις επιβλαβείς επιδράσεις τους στην υγεία του παιδιού, τόσο στο άμεσο όσο και στο απώτερο μέλλον. (Ünvan, & Büyükgemiz, 2012) Πιο συγκεκριμένα, έχει υποστηριχθεί ότι ένας ενήλικας ο οποίος είχε εκτεθεί σε Ε.Δ. κατά την διάρκεια της προγεννητικής περιόδου, μετέπειτα καθίσταται πολύ πιο ευάλωτος στην έκθεση οιστρογονικών και όχι μόνο Ε.Δ. (Kolla

et al., 2019). Μία ακόμη περίοδος, η οποία χαρακτηρίζεται από την επίδειξη ανάλογης ευαισθησίας, αποτελεί η εφηβεία, λόγω του ότι το άτομο υφίσταται πολλαπλές ορμονικές μεταβολές. (Gore et al., 2006)

Επιπροσθέτως, η έκθεση του ανθρώπου σε Ε.Δ. κατά την διάρκεια αυτών των κρίσιμων χρονικών πλαισίων, είναι ικανή να επιφέρει μόνιμες αλλαγές στην γονιδιακή έκφραση. (Mocarelli et al., 2008) Οι μεταλλάξεις αυτές, στην διαδικασία της γονιδιακής έκφρασης, μπορούν να αποβούν τόσο ανεπαίσθητες, όσο και εξαιρετικά επιβλαβείς. Επιπλέον, τα περιστατικά εμφάνισης θηλεοποιητικών χαρακτηριστικών, είναι ιδιαίτερα αυξημένα όταν η έκθεση του άρρενος πραγματοποιείται όσο ακόμα αυτό αναπτύσσεται εντός της μήτρας. (Carizza et al., 2009; Lite et al., 2022).

1.2. Σεξουαλική διαφοροποίηση άρρενος

1.2.1. Ανατομία γεννητικού συστήματος

Τόσο τα ανδρικά όσο και τα γυναικεία γεννητικά όργανα απαρτίζονται από τρεις δομές. Πρώτα, υπάρχουν οι γεννητικοί αδένες, δηλαδή οι γονάδες, οι οποίες αποτελούν τα όργανα που είναι υπεύθυνα για την παραγωγή των γαμετών. Συγκεκριμένα για τους άνδρες, οι γονάδες ονομάζονται όρχεις και οι παραγόμενοι γαμέτες τους είναι τα σπερματοζωάρια. Τα πρόδρομα κύτταρα των γονάδων, ονομάζονται αρχέγονα γεννητικά κύτταρα και προορίζονται να διαφοροποιηθούν για την παραγωγή γαμετών. Δεύτερη δομή αποτελούν τα έσω γεννητικά όργανα, στα οποία συγκαταλέγονται οι όρχεις, η επιδιδυμίδα, οι σπερματικοί πόροι, ο εκσπερματικός πόρος και οι επικουρικοί γεννητικοί αδένες (σπερματοδόχος κύστη, προστάτης, βολβουρηθραίος αδένας). Τέλος, την τρίτη δομή απαρτίζουν τα έξω γεννητικά όργανα, στα οποία ανήκει το όσχεο, η πείκη ουρήθρα, η βάλανος και το σώμα του πέους. (Moore et al., 2003)

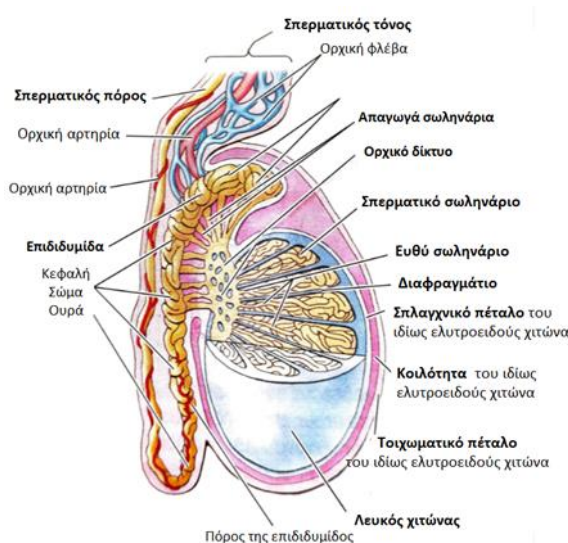
Υπό φυσιολογικές συνθήκες, μετά την ολοκλήρωση της ωρίμανσης του αναπαραγωγικού συστήματος, παρατηρούμε ότι οι όρχεις ανατομικά είναι δύο και συγκρατούνται στην περιοχή του όσχεου μέσω των σπερματικών τόνων. Η θέση των όρχεων εξασφαλίζει την διατήρηση χαμηλότερης θερμοκρασίας απ' ότι το υπόλοιπο σώμα, προφυλάσσοντας έτσι την λειτουργικότητα των σπερματοζωαρίων. Ο κάθε

όρχις καλύπτεται από μια ινώδη επιφάνεια, τον λευκό χιτώνα, ο οποίος στην οπίσθια επιφάνειά του αυξάνεται σε πάχος και δημιουργεί το μεσαύλιο του όρχεος. Από εκεί δημιουργούνται και εκτείνονται στο εσωτερικό του όρχι, αντίστοιχες ινώδεις δομές που ονομάζονται διαφραγμάτια. Τα διαφραγμάτια τμηματοποιούν τον κάθε όρχι σε επί μέρους λοβία, καθένα από τα οποία περιέχουν σπερματικά σωληνάρια. Επιπρόσθετα, εξωτερικά του λευκού χιτώνα, ο όρχις περιβάλλεται από το σπλαγχνικό πέταλο του ιδίως ορογόνου ελυτροειδούς χιτώνα. Στην συνέχεια, τον λευκό χιτώνα περιβάλλει το τοιχωματικό πέταλο του ιδίως ελυτροειδούς χιτώνα. Ανάμεσα στα δύο πέταλα τα οποία μόλις περιεγράφηκαν, κυκλοφορεί μια ποσότητα υγρού που διευκολύνει την ελεύθερη κίνηση του κάθε όρχι εντός της δομής του όσχεου. Τα λοβία των όρχεων περιλαμβάνουν σπερματικά σωληνάρια, τα οποία έχουν υποστεί περιέλιξη και ακολουθούν ευθεία πορεία για να ενωθούν με το ορχικό δίκτυο. Στην συνέχεια, το ορχικό δίκτυο συνδέεται μέσω εκφορητικών σωληναρίων με την επιδιδυμίδα, όπως αυτή απεικονίζεται στην εικόνα 1.2.α. Στο τέλος της ουράς της επιδιδυμίδας, συνεχίζει ο σπερματικός πόρος ο οποίος καταλήγει στη σπερματική λήκυθο.

Η προέκταση της σπερματικής ληκύθου συνενώνεται με την απόληξη της σπερματοδόχου κύστης, δημιουργώντας τον εκσπερματικό πόρο, ο οποίος διατρέχει την δομή του προστάτη. Η σπερματοδόχος κύστη εμπλουτίζει το σπέρμα μ' έναν πηκτικό παράγοντα και μ' ένα παχύρευστο αλκαλικό υγρό, πλούσιο σε φρουκτόζη. Επιπλέον, οι προστατικοί πόροι εκβάλλουν εντός των προστατικών κόλπων, οι οποίοι συγκοινωνούν με την προστατική μοίρα της ουρήθρας. Η προστατική μοίρα της ουρήθρας, τελικά συνενώνεται με τον εκσπερματικό πόρο και η προέκτασή τους καταλήγει στον έξω σφιγκτήρα της ουρήθρας. Μέσω των προστατικών πόρων, το σπέρμα αναμιγνύεται με το παραγόμενο προστατικό υγρό, το οποίο αποτελεί το 1/5 της σύστασής του και βοηθάει στην ενεργοποίηση της δράσης των σπερματοζωαρίων. Η ανάμειξη του προστατικού υγρού με τις εκκρίσεις της σπερματοδόχου κύστης, μας δίνουν το σπερματικό υγρό. Δίχως την επιτυχή παραγωγή του εν λόγω υγρού, η λειτουργικότητα των σπερματοζωαρίων αναστέλλεται. Συμπληρωματικά, ενσωματωμένος στον έξω σφιγκτήρα της ουρήθρας, εντοπίζεται ο βολβοουρηθραίος αδένας. Πρωταρχικός ρόλος του συγκεκριμένου αδένου αποτελεί η παραγωγή ενός βλεννώδους, αλκαλικού εκκρίματος, το οποίο λιπαίνει στην ουρήθρα κατά την διάρκεια της σεξουαλικής επαφής. Ακολούθως, το

σπέρμα περνάει διαμέσου της σπογγώδους ουρήθρας, αλλιώς σπυραγγώδους, με τελική κατάληξη το έξω στόμιο της ουρήθρας.

Στην εξωτερική του όψη, το πέος χωρίζεται στη ρίζα, το σώμα και την κεφαλή (ή αλλιώς βάλανος) του πέους. Η ρίζα περιλαμβάνει την οπίσθια προέκταση του σπογγώδους σώματος του πέους (βολβός) και ένα ζευγάρι υποστηρικτικών μυϊκών δομών του πέους. Το σώμα του πέους εκφύεται από την ηβική σύμφυση και αποτελείται από δύο κυλινδρικές μάζες στυτικού ιστού, το σπογγώδες σώμα και ένα σύνολο συνδετικών ιστών και νευραγγειακών παροχετεύσεων. Τον διαχωρισμό ανάμεσα στο σώμα και την κεφαλή του πέους, αναλαμβάνει ο αυχένας και η στεφάνη της βαλάνου, οι οποίες οριοθετούν το τέλος των σπυραγγωδών σωμάτων του σώματος και την αρχή του τμήματος της κεφαλής. Αντιθέτως, η σύνδεση μεταξύ των προαναφερθέντων δομών, επιτυγχάνεται μέσω μιας λεπτής στοιβάδας δέρματος που εντοπίζεται στο οπίσθιο μέρος της βαλάνου και διευκολύνει την κύλιση της ακροποσθίας. Η ακροποσθία αποτελεί την επιμηκυμένη δομή του συνδετικού ιστού και του δέρματος, που περιβάλλουν τα σπυραγγώδη σώματα, πέρα από το σώμα του πέους. Το μεγαλύτερο μέρος της βαλάνου καλύπτεται από αυτή τη διπλή στοιβάδα, με εξαίρεση τις περιπτώσεις των άρρενων που έχουν υποστεί περιτομή. Τρίτη δομή, αποτελεί η κεφαλή του ανδρικού φαλλού, που αποτελείται εξ 'ολοκλήρου από σπογγώδη ιστό. Τέλος, μια γραμμή δέρματος διατρέχει το σώμα του πέους και του όσχεου και εκτείνεται έως το περίνεο και τον πρωκτό. Η δομή αυτή ονομάζεται ραφή του πέους και οσχεϊκή ραφή αντίστοιχα όταν διατρέχει τον οσχεϊκό σάκο.



Εικόνα 1.2.α. Ανατομικές δομές του όρχεος και της επιδιδυμίδας.

1.2.2. Στάδια της σεξουαλικής διαφοροποίησης

Οι διαφορές μεταξύ των δύο φύλων εντοπίζονται σε επίπεδο ανατομίας και φυσιολογίας του αναπαραγωγικού συστήματος και σε συμπεριφερικό επίπεδο. Οι ιστοί του εμβρύου, έως ότου ξεκινήσει η διαδικασία της σεξουαλικής διαφοροποίησης, ακολουθούν κοινή πορεία και για τα δύο φύλα και τα μορφολογικά χαρακτηριστικά δεν έχουν αναδυθεί ακόμα.

Η σεξουαλική διαφοροποίηση ξεκινάει με το στάδιο καθορισμού του γενετικού φύλου, κατά το οποίο εκτυλίσσεται η συνένωση των γαμετών, καθένας από τους οποίους φέρει ένα φυλετικό χρωμόσωμα X ή Y. Η παρουσία του Y χρωμοσώματος είναι αυτή που θα καθορίσει την πορεία ανάπτυξης των αρρενων χαρακτηριστικών του ζυγωτού, ακόμη και σε περίπτωση παθολογικής κατανομής των χρωμοσωμάτων. Στο Y χρωμόσωμα εντοπίζεται το γονίδιο SRY (Sex-determining Region Y). Το γονίδιο αυτό αποτελεί εφελκυστήρα για την πυροδότηση έκφρασης φυλοκαθοριστικών γονιδίων, που συντονίζουν την αρρενοποίηση του εμβρύου. Στην περίπτωση που το SRY γονίδιο εκλείπει, διεγείρεται η διαδικασία απόκτησης θηλυκών χαρακτηριστικών. Εκτενέστερα, το SRY διαθέτει την ικανότητα διέγερσης της παραγωγής του παράγοντα καθορισμού των όρχεων (Testis Determining Factor, TDF). Ο εν λόγω παράγοντας δρα ως μεταγραφικός παράγοντας, με αποτέλεσμα να επιστρατεύει την έκφραση φυλοκαθοριστικών γονιδίων. Τα προϊόντα αυτών των γονιδίων, αλλά και αρκετών άλλων, έχουν ως τελικό αποτέλεσμα την έναρξη της σεξουαλικής ανάπτυξης του εμβρύου. Σε αυτό το στάδιο, τα γεννητικά όργανα είναι αδιαφοροποίητα. Ειδικότερα, μέχρι και την 6^η εβδομάδα κύησης, τα εσωτερικά και εξωτερικά γεννητικά όργανα, διαθέτουν την προοπτική ανάπτυξης τόσο σε δομές αρρενος όσο και θήλεος. Πιο συγκεκριμένα, η γονάδα αποτελείται από τον εξωτερικό φλοιό και τον εσωτερικό μυελό. Ακόμη, τα εσωτερικά όργανα απαρτίζονται από δύο ζεύγη πόρων: τους πόρους του Müller (αλλιώς παραμεσονεφρικοί) και τους πόρους του Wolf (αλλιώς μεσονεφρικοί). Στην πορεία, ανάλογα την οδό που πρόκειται να ακολουθήσει το έμβρυο, το ένα ζεύγος πόρων υποστρέφει, ενώ το δεύτερο συνεχίζει την ανάπτυξή του, προς σχηματισμό της ώριμης γονάδας. Όσον αφορά τα εξωτερικά γεννητικά όργανα, το έμβρυο διαθέτει τις εξής δομές: γεννητικό φύμα, ουρηθρική αύλακα, ουρηθρική πτυχή, χειλοοσχεϊκό όγκωμα. Ύστερα από την διάνυση της 14^{ης}

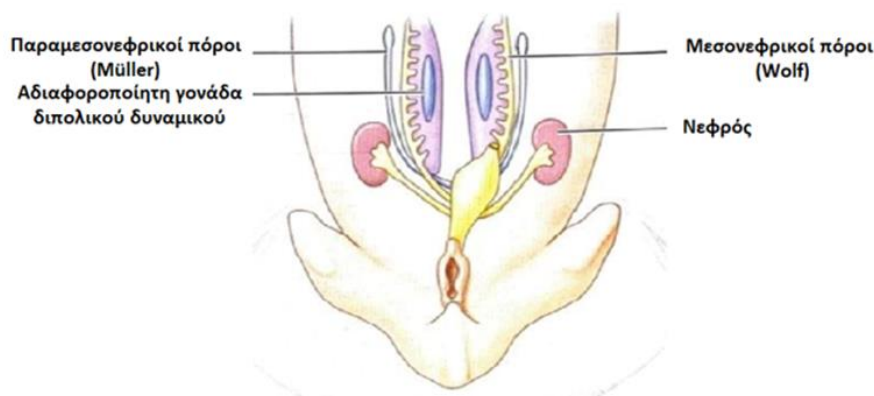
εβδομάδας, οι δομές αυτές θα αναπτυχθούν στις ώριμες εξωτερικές αναπαραγωγικές δομές.

Μετά την έκφραση του SRY γονιδίου, ακολουθεί το δεύτερο στάδιο της διαφοροποίησης, το οποίο αποτελεί τον καθορισμό του γοναδικού φύλου. Οι πρώτες ιστολογικές διαφορές εντοπίζονται περίπου κατά την διάνυση της 6^{ης}, με αρχές της 7^{ης} εβδομάδας κύησης. Κατά την διάρκεια αυτής της περιόδου, επιτυγχάνεται η μετατροπή της αδιαφοροποίητης γονάδας σε όρχις. Αφού σχηματιστούν οι όρχις, διακρίνονται δύο κατηγορίες κυττάρων, τα κύτταρα του Sertoli, τα οποία είναι υπεύθυνα για την παραγωγή της αντιμυλλέριος ορμόνης (Antimüllerian hormone, AMH) και τα κύτταρα Leydig (αλλιώς διάμεσα κύτταρα), τα οποία είναι αρμόδια για την έκκριση των ανδρογόνων ορμονών, δηλαδή της τεστοστερόνης και της διϋδροτεστοστερόνης (Dihydrotestosterone, DHT).

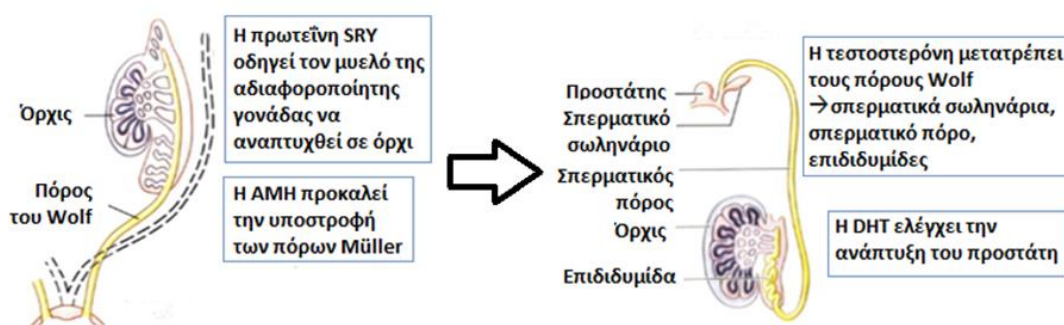
Τελικά, η σεξουαλική διαφοροποίηση επιτυγχάνεται ύστερα από την εδραίωση του φαινοτυπικού φύλου, το οποίο ολοκληρώνεται σε τρεις περιόδους: την εμβρυϊκή, την περιγεννητική και την εφηβική. Ο καθορισμός αυτού, εξαρτάται από την λειτουργία των φυλετικών ορμονών, οι οποίες κατά την διάρκεια της εμβρυϊκής περιόδου είναι υπεύθυνες για την επιτυχή ανάπτυξη των πόρων και των έξω γεννητικών οργάνων. Η AMH αναστέλλει την ανάπτυξη των παραγώγων του εμβρυϊκού παραμεσονεφρικού πόρου (Müllerian), τα οποία θα κατεύθυναν την ανάπτυξη ως προς την διαμόρφωση θηλυκών χαρακτηριστικών. Συνεπακόλουθο αυτής της δράσης, αποτελεί η υποστροφή των πόρων Müller. Σε αντίθεση, οι μεσονεφρικοί πόροι (Wolf) μετασχηματίζονται διαμορφώνοντας τις εξής δομές: επιδιδυμίδα, σπερματικός πόρος, σπερματοδόχος κύστη, εκσπερματικός πόρος και απαγωγά σωληνάρια όρχεος. Η μετατροπή αυτή πραγματοποιείται υπό την επίδραση της τεστοστερόνης, η οποία έχει παραχθεί από τα κύτταρα Leydig.

Σε ότι αφορά στην ανάπτυξη των εξωτερικών γεννητικών οργάνων, πρωταρχικό ρόλο κατέχει η DHT. Κατόπιν της επίδρασής της, από το άλλοτε αδιαφοροποίητο γεννητικό φύμα, προκύπτει η βάλανος του πέους και από την ουρηθρική αύλακα και πτυχή, προκύπτει το σώμα του. Συμπληρωματικά, η δομή του χειλοοσχεϊκού ογκώματος, μετατρέπεται και η ίδια προς σχηματισμό του σώματος του πέους και της δομής του όσχεου. Ακόμη, η DHT διεγείρει την μετατροπή του ουρηθρικού επιθηλίου στην δομή του προστάτη και την ανάπτυξη της ουρήθρας.

Στην πραγματικότητα, συμπεραίνουμε ότι η γεννητική ανάπτυξη του εμβρύου, είναι προκαθορισμένη να ακολουθήσει την κατεύθυνση της ανάπτυξης των θηλυκών χαρακτηριστικών του φύλου. Ωστόσο, η παρουσία του SRY γονιδίου, των μεταγραφικών παραγόντων και των ορμονικών ορμονών, είναι αυτή που αλλάζει την κατεύθυνση της σεξουαλικής διαφοροποίησης του εμβρύου.

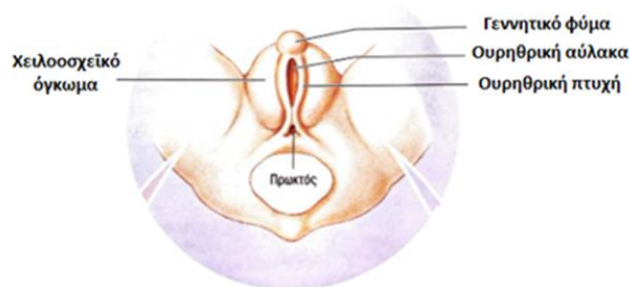


Εικόνα 1.2.β. Αδιαφοροποίητο στάδιο εμβρύου που διανύει την 6^η εβδομάδα της ανάπτυξής του.



Εικόνα 1.2.γ. Επίπεδο γεννητικής ανάπτυξης κατά την 10^η εβδομάδα κύησης και κατά την γέννηση.

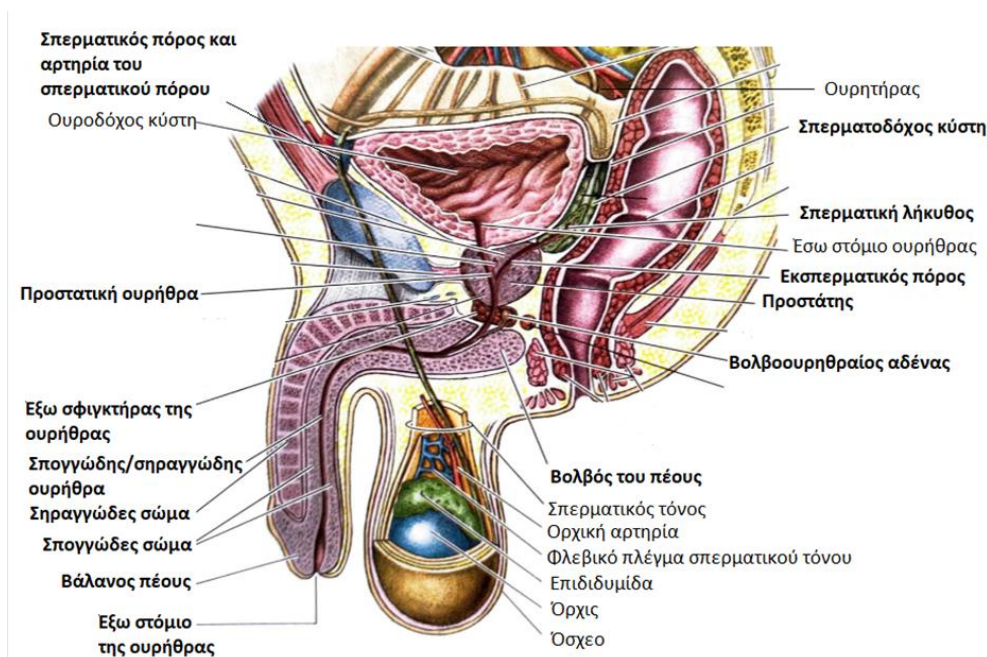
Σχετικά με τη μετανάστευση των όρχεων, οι τελευταίοι παραμένουν στην κοιλιακή χώρα του εμβρύου, έως ότου επιδράσει η τεστοστερόνη και ενεργοποιήσει την μετανάστευσή τους προς το όσχεο. Η διαδικασία αυτή, εκτυλίσσεται μετά την 28^η εβδομάδα κύησης (συνήθως την 34^η με 35^η) και η οδός που ακολουθείται είναι μέσω του βουβωνικού πόρου. Ο βουβωνικός πόρος αποτελεί μια ανατομική δίοδο, η οποία συνδέει το κοιλιακό τοίχωμα με το όσχεο, όπου καταλήγει. Εκτός από τους όρχεις, ο βουβωνικός πόρος μεταφέρει και άλλες δομές όπως τους σπερματικούς πόρους, τα νευρικά και αγγειακά ανατομικά στοιχεία του όρχι.



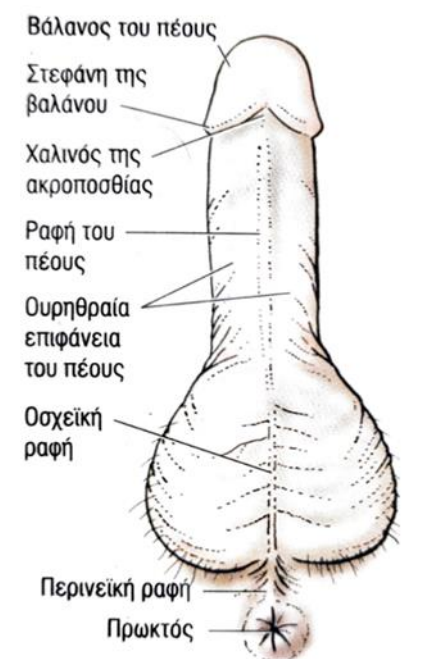
Εικόνα 1.2.δ. Αδιαφοροποίητο στάδιο εξωτερικών γεννητικών οργάνων κατά την 6^η εβδομάδα κύησης.



Εικόνα 1.2.ε. Εξωτερικά γεννητικά όργανα κατά την 10^η εβδομάδα κύησης και κατά την γέννηση.



Εικόνα 1.2.στ. Διατομή των δομών του όσχεου, του πέους και της πύελου.



Εικόνα 1.2.ζ. Κάτοψη πέους και όσχεου.

Η συνέχεια της σεξουαλικής διαφοροποίησης επιτελείται κατά την διάρκεια της εφηβείας. Η έναρξη αυτής της περιόδου αποτελεί σημείο σταθμό στη ζωή ενός παιδιού, καθώς βιώνει πολλές αλλαγές ταυτόχρονα, οι οποίες αποδίδονται ως επί το πλείστον στην ολοκλήρωση της σεξουαλικής του ανάπτυξης. Ειδικότερα, μια από τις διεργασίες οι οποίες ενεργοποιούνται στον οργανισμό του αγοριού κατά την διάνυση αυτής της περιόδου, αποτελεί η πυροδότηση της έκκρισης της εκκλυτικής ορμόνης των γοναδοτροπινών (Gonadotropin-Releasing Hormone, GnRH), η οποία αποτελεί το εφευκτήριο για την έναρξη της διαδικασίας της σπερματογένεσης.

Παράλληλα με αυτή την δράση, αξίζει να σημειωθεί ότι η GnRH είναι υπεύθυνη για την παραγωγή μιας πληθώρας σημαντικών ρυθμιστικών μορίων που συμβάλουν στην αναπαραγωγική ευρυθμία. Η διαδικασία έκκρισης της GnRH πραγματοποιείται κατά ώσεις και ο ρυθμός που διατηρεί είναι καθοριστικός για την παραγωγή των γοναδοτροπινών, δηλαδή της ωχρινοποιητικής ορμόνης (Luteinizing hormone, LH) και της ωοθυλακιότροπου ορμόνης (Follicle stimulation hormone, FSH). Έχει παρατηρηθεί ότι η LH επηρεάζεται άμεσα από τον ρυθμό έκκρισης της GnRH, ακολουθώντας παρόμοιο μοντέλο ώσεων, ωστόσο δεν ισχύει το ίδιο και για την FSH. Μετά την παραγωγή της, η LH κατευθύνεται στα κύτταρα-στόχους της, δηλαδή στα κύτταρα Leydig, τα οποία εντοπίζονται στον διάμεσο ιστό των

σπερματικών σωληναρίων, δίνοντας το σήμα για την έναρξη παραγωγής των ανδρογόνων. Η παραγόμενη τεστοστερόνη δρα συνεργικά με την FSH, καθώς προσδένονται στους υποδοχείς των κυττάρων Sertoli. Με την πρόσδεση των ορμονών στους αντίστοιχους υποδοχείς, διεγείρεται η διαδικασία της σπερματογένεσης και η διατήρησή της.

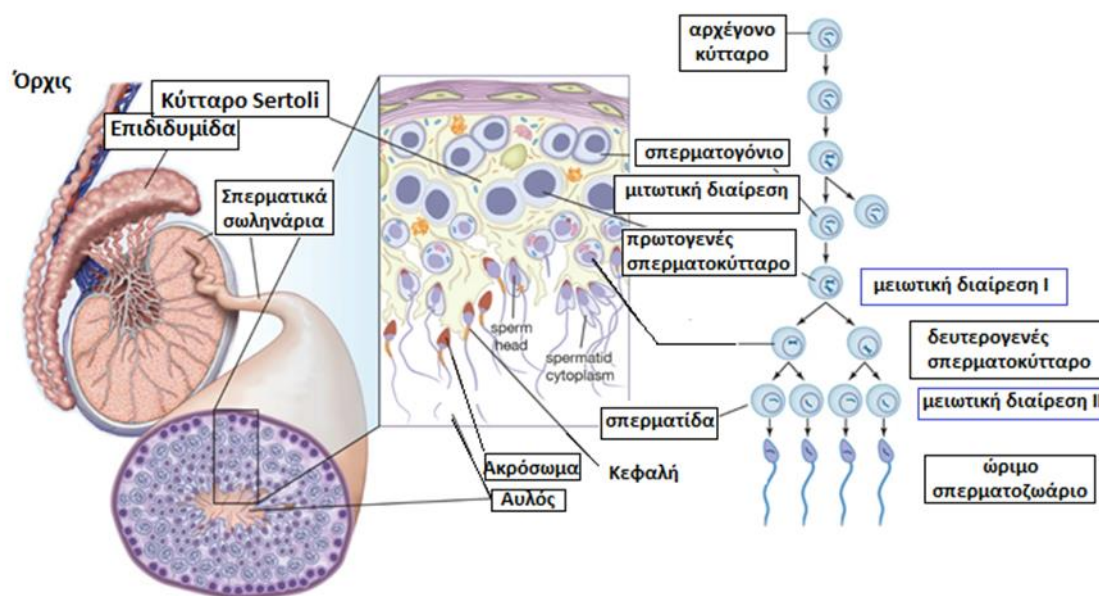
Εκτός του ρόλου τους στην έναρξη της σπερματογένεσης, τα κύτταρα Sertoli υποβοηθούν παράλληλα την διατήρηση της εν λόγω διαδικασίας μέσω της ενεργειακής υποστήριξης των υπό ανάπτυξη σπερματογονίων. Ακόμη, έχουν την ικανότητα παραγωγής πρωτεϊνικών μορίων όπως η ινχιμπίνη και η ακτιβίνη, ορμόνες οι οποίες διαδραματίζουν κρίσιμο ρόλο στην ανατροφοδότηση της έκκρισης της FSH. Λαμβάνοντας υπόψη τις πολλαπλές λειτουργίες που συντονίζουν τα κύτταρα Sertoli, συμπεραίνουμε ότι αποτελούν καθοριστικό παράγοντα για τη φυσιολογική σπερματογένεση. (Sharpe et al., 2003) Αξίζει να τονίσουμε ότι τα κύτταρα Leydig στο μεσοδιάστημα μεταξύ της εμβρυϊκής ανάπτυξης και της έναρξης της εφηβείας, παραμένουν αδρανή. Επομένως, τα δευτερογενή χαρακτηριστικά του φύλου δεν εδραιώνονται μέχρι την εφηβεία.

Τα σπερματικά σωληνάκια στα οποία λαμβάνει χώρα η διαδικασία της σπερματογένεσης, αποτελούνται στο μεγαλύτερο ποσοστό τους από τα κύτταρα Sertoli και σε μικρότερο, από τα ανώριμα γεννητικά κύτταρα (σπερματογόνια). Αναλυτικότερα, τα σπερματογόνια υπόκεινται σε μιτωτικές διαιρέσεις προκειμένου να αυξηθούν αριθμητικά τα γεννητικά κύτταρα της αρσενικής γονάδας. Μέρος από αυτά τα σπερματογόνια συνεχίζει την διαδικασία της μίτωσης για την παραγωγή περαιτέρω γεννητικών κυττάρων, ενώ τα υπόλοιπα θα περάσουν από τη φάση της μείωσης για τον σχηματισμό των γαμετών. Τα σπερματογόνια αφού υποστούν την πρώτη μειωτική διαίρεση μετατρέπονται σε πρωτογενή σπερματοκύτταρα. Στη συνέχεια, ακολουθούν δύο ακόμη διαδοχικές διαιρέσεις, από τις οποίες προκύπτουν τα δευτερογενή σπερματοκύτταρα και τελικά οι σπερματίδες. Καθώς τα σπερματογόνια υφίστανται τα στάδια της μίτωσης και της μείωσης, στοιχίζονται σε στήλες, έχοντας ως ενδιάμεση υποστήριξη τα κύτταρα Sertoli. Επιπροσθέτως, ανά πάσα στιγμή τα προαναφερθέντα κύτταρα εντοπίζονται σε διαφορετικά στάδια της μετατροπής τους και δεν ακολουθείται μια συλλογική ταυτόχρονη πορεία ανάπτυξης των σπερματοζωαρίων. Επιπροσθέτως, οι συνδέσεις μεταξύ των κυττάρων Sertoli σε

συνδυασμό με τον βασικό υμένα που περιβάλλει τα σπερματικά σωληνάκια, εξασφαλίζουν την θωράκισή του, αποτρέποντας την είσοδο μακρομορίων, με μοναδική εξαίρεση την τεστοστερόνη. Ακολουθεί η μετατροπή της σπερματίδας, προς σχηματισμό του πρώιμου σπερματοζωαρίου. Αρχικά, τα κύτταρα των σπερματίδων καθιλώνονται στην επιφάνεια των κυττάρων Sertoli και στην συνέχεια, ξεκινάει η διαδικασία υποστροφής μεγάλου μέρους του κυτταροπλάσματος των πρώτων, σε συνδυασμό με την παράλληλη ανάπτυξη της χαρακτηριστικής, μαστιγωτής απόληξής τους. Ο πυρήνας των σπερματίδων σταδιακά συμυκνώνεται και καλύπτεται από το ακρόσωμα, σχηματίζοντας την δομή της κεφαλής. Πέρα από υποστηρικτικό και προστατευτικό ρόλο, το ακρόσωμα παρέχει στο σπερματοζώαριο ένα σύνολο απαραίτητων ενζύμων που διευκολύνουν την γονιμοποίηση των γαμετών. Μεταξύ της κεφαλής και της ουράς του σπερματοζωαρίου, βρίσκονται τα μιτοχόνδρια που εξασφαλίζουν την παροχή ενέργειας.

Μετά το πέρας αυτών των διαδικασιών, το σπερματοζώαριο παραμένει ανώριμο και αδύναμο να κολυμπήσει. Ωστόσο, η μεταφορά του προς την επιδιδυμίδα εξασφαλίζεται από την μαζική εξώθηση των εκατομμυρίων παραγόμενων σπερματοζωαρίων. Με την παραμονή τους στην επιδιδυμίδα, η οποία διαρκεί 10-14 ημέρες, τα σπερματοζώαρια αλληλοεπιδρούν με εκκρίσεις της ίδιας και επιτυγχάνεται η τελική ωρίμανσή τους. Από εκεί και πέρα, τα σπερματοζώαρια είναι πλέον ικανά να ακολουθήσουν την αποχετευτική τους οδό, όπως αυτή περιεγράφηκε προηγουμένως, έχοντας ως γραμμή εκκίνησης την επιδιδυμίδα. Μολονότι τα σπερματοζώαρια έχουν ωριμάσει, το τελικό προϊόν εκσπερμάτισης, το λεγόμενο σπέρμα, απαρτίζεται στο μεγαλύτερο ποσοστό της σύστασής του από ένα σύνολο άλλων ουσιών. Στην πλειοψηφία τους, οι ουσίες αυτές προέρχονται από εκκρίσεις των επικουρικών, κυρίως, αδένων του ανδρικού γεννητικού συστήματος, οι οποίες έχουν συγχωνευθεί με το έκκριμα των σπερματοζωαρίων κατά το πέρασμά τους. Κάθε μία από τις ουσίες που συν-αναμειγνύονται, προσδίδουν διαφορετικές αναγκαίες ιδιότητες στο μείγμα του σπέρματος. Για παράδειγμα, από τα σπερματικά σωληνάκια το σπέρμα αποκομίζει τις προσταγλανδίνες, οι οποίες ενισχύουν σημαντικά την κινητικότητα των σπερματοζωαρίων και από τον βολβοουρηθραίο αδένά εξασφαλίζεται η παραγωγή των λεγόμενων προ-σπερματικών υγρών, των οποίων ο ρόλος αποτελεί η λίπανση των οργάνων της αναπαραγωγής και η εξισορρόπηση του ελαφρώς όξινου κολπικού περιβάλλοντος κατά την διείσδυση. Συνολικά, το σπέρμα αποτελείται

κυρίως από νερό, διατροφικά στοιχεία, ένζυμα, προσταγλανδίνες, ρυθμιστικά στοιχεία, σπερματοζώαρια και ψευδάργυρο, ο οποίος έχει φανεί να συσχετίζεται με την ανδρική υπογονιμότητα.



Εικόνα 1.2.η. Διαδικασία σπερματογένεσης.

1.3. Διαταραχές της σεξουαλικής διαφοροποίησης

Η διαδικασία της σεξουαλικής διαφοροποίησης διακρίνεται από μεγάλη ευαισθησία και δύναται να διαταραχθεί, επιφέροντας έτσι στον οργανισμό επιπλοκές του αναπαραγωγικού του συστήματος. Μεταξύ των επιπλοκών, συγκαταλέγεται και η εμφάνιση θηλεοποιητικών χαρακτηριστικών σε άρρενα νεογνά. Ωστόσο, η θηλεοποίηση του άρρενος περιλαμβάνει ένα φάσμα χαρακτηριστικών τα οποία μπορεί να είναι εξίσου ορατά και μη ορατά. Η ατελής σεξουαλική ωρίμανση θεωρείται ένα από τα πρωταρχικά αίτια θηλεοποίησης του άρρενος. Η παρεμπόδιση της ολοκληρωμένης ανάπτυξης του ανδρικού γεννητικού συστήματος και η αναστολή των φυσιολογικών δράσεων των ανδρογόνων, αποτελεί συνώνυμο της θηλεοποίησής του. Μεταξύ των δύο φύλων παρατηρούνται πολυάριθμες σωματικές και λειτουργικές διαφορές, οι οποίες χαρακτηρίζονται ως σεξουαλικά διμορφικές. Επομένως, άγουμε το συμπέρασμα ότι τα μονοπάτια από τα οποία εξαρτάται η εδραίωση των ανδρικών ανατομικών και φυσιολογικών χαρακτηριστικών, είναι πολυάριθμα. Παρακάτω θα αναφερθούμε εκτενέστερα στα κυριότερα εμφανιζόμενα χαρακτηριστικά, τα οποία έχουν συνυφανθεί με την θηλεοποίηση των άρρενων.

1.3.1. Κρυπορχία

Η κρυπορχία αποτελεί μία από τις πιο συχνές ανωμαλίες στην σεξουαλική διαφοροποίηση του φύλου και χαρακτηρίζεται ως θηλεοποιητικό στοιχείο. (Paulozzi, 1999) Η συγκεκριμένη κατάσταση, αφορά στην παθολογική κάθοδο ενός ή και των δύο όρχεων από την κοιλιακή χώρα προς το όσχεο.

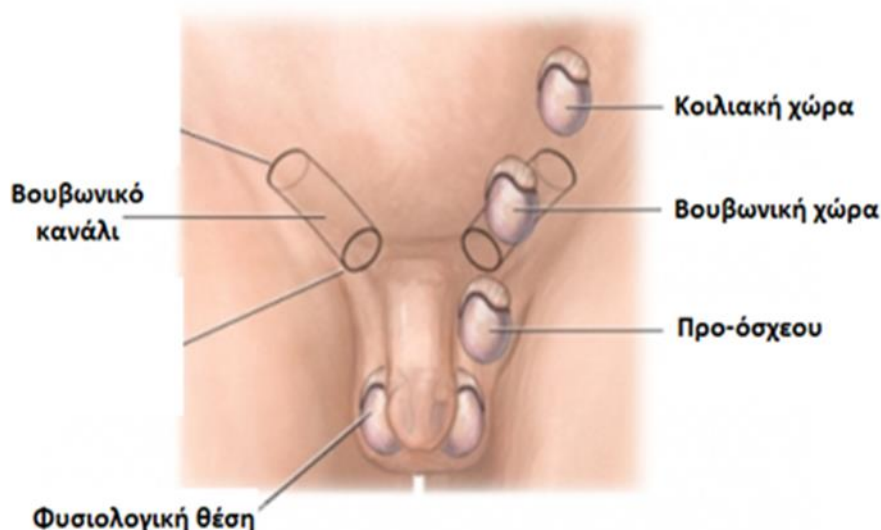
Η φυσιολογική ανάπτυξη των όρχεων ξεκινάει συνήθως κατά την 7^η εβδομάδα μετά την σύλληψη και η κάθοδός τους ολοκληρώνεται στο χρονικό διάστημα μεταξύ της 32^{ης} και της 36^{ης} εβδομάδας. Η κάθοδος των όρχεων αποτελεί μια δυναμική διαδικασία, γι'αυτό και διακρίνεται σε δύο φάσεις. Το πρώτο στάδιο, πραγματοποιείται μεταξύ της 10^{ης} και της 15^{ης} εβδομάδας της κύησης. Κατά την διάρκεια αυτής της φάσης, οι όρχεις μεταναστεύουν στην βουβωνική χώρα. Η συνέχεια της καθόδου, επιτελείται από την 26^η μέχρι την 35^η εβδομάδα κύησης, κατά την οποία οι όρχεις φθάνουν στη βάση του χαλαρού οσχέϊκού σάκου.

Η κρυπορχία διακρίνεται σε δύο τύπους: την ψηλαφητή και την μη ψηλαφητή. Στον τύπο της ψηλαφητής κρυπορχίας, κατατάσσεται και η περίπτωση του μη κατέλθοντος όρχι, που εντοπίζεται κάπου στο ενδιάμεσο της φυσιολογικής καθόδου των όρχεων. Πιο συγκεκριμένα, ενδέχεται να βρίσκονται εντός του βουβωνικού καναλιού ή στο άνω μέρος του οσχέϊκού σάκου. Αντιθέτως, στον δεύτερο τύπο κρυπορχίας, ο λόγος για τον οποίο οι όρχεις καθίστανται μη ψηλαφητοί, οφείλεται στο γεγονός ότι δεν έχουν κατέλθει καθόλου από την κοιλιακή τους θέση.

Η συχνότητα συνάντησης αυτού του φαινομένου είναι χαμηλή, ωστόσο οι πιθανότητες αυξάνονται στις περιπτώσεις πρόωρου τοκετού. Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων, οι όρχεις κατέρχονται στη φυσιολογική τους θέση, κατά τους πρώτους 3 με 6 μήνες ζωής του νεογνού, δίχως την χρήση επεμβατικών θεραπειών. Η κρυπορχία αποτελεί μείζονα παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση ανδρικής υπογονιμότητας ή στειρότητας, συστροφής όρχεων, κήλης και καρκίνου των όρχεων.

Από την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας φαίνεται ότι υπάρχει ασυμφωνία μεταξύ των επιστημόνων σχετικά με τη διάγνωσή της. Ορισμένοι ερευνητές υποστηρίζουν ότι η εντόπιση των όρχεων σε υψηλό επίπεδο στον οσχέϊκό σάκο

θεωρείται φυσιολογική, ενώ άλλοι αντιτίθενται σε αυτή την άποψη. Επίσης, από την υπάρχουσα βιβλιογραφία φαίνεται ότι ο κίνδυνος για την εμφάνιση κρυφορχίας αυξάνεται δραματικά υπό την παρουσία ενδοκοιλιακής πίεσης, δυσπλασιών των γεννητικών οργάνων (όπως ο υποσπαδίας ή η δυσπλασία της επιδιδυμίδας), αλλά και διαταραχής στα επίπεδα των ορμονών.



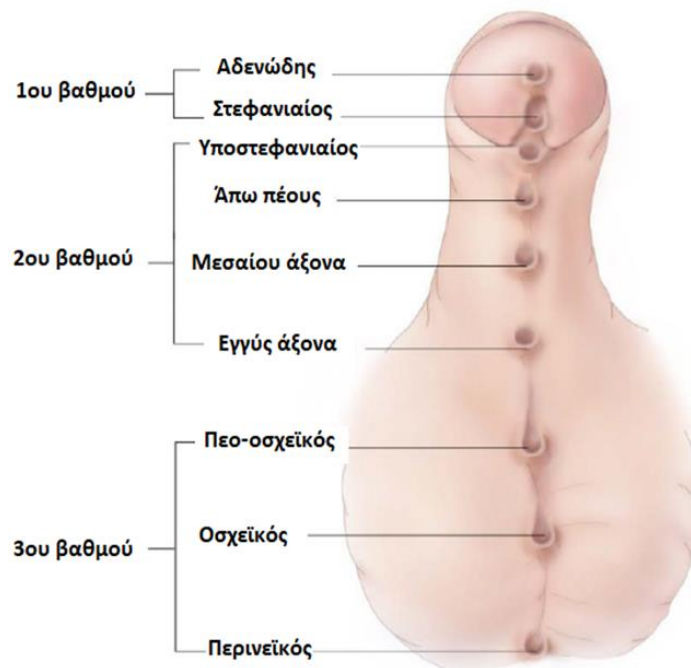
Εικόνα 1.3.α. Μορφές κρυφορχίας.

1.3.2. Υποσπαδίας

Ο υποσπαδίας αποτελεί μια από τις πιο συχνές συγγενείς ανωμαλίες του γεννητικού συστήματος και αποτελεί χαρακτηριστικό μετρίου βαθμού θηλεοποίησης στα άρρενα νεογνά. (Paulozzi, 1999) Ορίζεται ως η παθολογική τοποθέτηση του εξωτερικού ανοίγματος της ουρήθρας, σε οποιοδήποτε άλλο σημείο του πέους πέρα από την άκρη της βαλάνου, όπου φυσιολογικά θα έπρεπε να εντοπίζεται. Η σοβαρότητα των επιπλοκών που προκύπτουν από την εν λόγω συγγενή ανωμαλία, εξαρτάται σημαντικά από τον βαθμό του υποσπαδία που παρατηρείται. Επιπλέον, ο βαθμός του υποσπαδία καθορίζεται από το πόσο μετατοπισμένος είναι ο πόρος της ουρηθρικής εκβολής από την άκρη της βαλάνου. Ειδικότερα, όσο μεγαλύτερη είναι η μετατόπιση, τόσο μεγαλύτερος είναι ο βαθμός της νόσου και τόσο πιο σοβαρές είναι οι επιπλοκές. Στην κατηγορία του 1^{ου} βαθμού κατατάσσονται τα περιστατικά του αδενώδη και στεφανιαίου υποσπαδία, που αφορούν την άπω περιοχή του πέους. Στη συνέχεια, όσον αφορά την περιοχή του σώματος του πέους, παρατηρούνται τα

περιστατικά 2^{ου} βαθμού, στα οποία κατατάσσεται ο υπο-στεφανιαίος υποσπαδίας, ο υποσπαδίας του άπω πέους, ο υποσπαδίας του μεσαίου άξονα και ο υποσπαδίας του εγγύς πέους. Τέλος, παρατηρούνται τα πιο σοβαρά περιστατικά υποσπαδία, 3^{ου} βαθμού, όπου περιλαμβάνουν τον πεο-οσχεϊκό, οσχεϊκό και περινεϊκό υποσπαδία. (Εικόνα 1.3.β.)

Η συχνότητα εμφάνισης του υποσπαδία μπορεί να θεωρηθεί υψηλή, δεδομένου ότι 1 στα 300 βρέφη γεννιούνται με υποσπαδία. (Moore et al., 2013) Ωστόσο, κυριαρχεί τεράστια ανομοιογένεια στα δεδομένα που εξετάζουν τον επιπολασμό της συγκεκριμένης πάθησης, εξαιτίας των σφαλμάτων που συμβαίνουν κατά την καταγραφή των περιστατικών. (Paulozzi, 1999; Aho et al., 2000) Ο λόγος για τον οποίο παρατηρείται αυτό το φαινόμενο, οφείλεται στην έλλειψη σαφούς ορισμού του υποσπαδία, με σαφή ανατομικά διαγνωστικά κριτήρια και στην αδυναμία καθολικής εφαρμογής των συστάσεων διάγνωσής του. (Dolk et al., 2004) Παλαιότερα, επικρατούσε η τάση υπο-καταγραφής του υποσπαδία, λόγω του αφορισμού των περιπτώσεων 1^{ου} βαθμού. Πιο συγκεκριμένα, οι περιπτώσεις αυτές διαθέτουν δυσδιάκριτα ανατομικά όρια με αποτέλεσμα να χρήζουν εκπαιδευμένο παιδίατρο για τον έγκυρο εντοπισμό τους. (Gatti et al., 2001) Πλέον από το 2003, το Ευρωπαϊκό δίκτυο πληθυσμιακών μητρώων για την επιδημιολογική επιτήρηση των συγγενών ανωμαλιών (European network of population-based registries for the epidemiological surveillance of congenital anomalies, EUROCAT), συνιστά την καθολική συμπερίληψη των περιστατικών 1^{ου} βαθμού, μαζί με την λεπτομερή αναφορά των ανατομικών χαρακτηριστικών του άρρενος νεογνού. Ακόμη, πολλοί ερευνητές αποδίδουν την άνοδο των περιστατικών του υποσπαδία στην παγκόσμια εξάπλωση των Ε.Δ. σε όλους τους τομείς της βιομηχανίας. (Baskin et al., 2001; Ormond et al., 2009)



Εικόνα 1.3.β. Τύποι υποσπαδία.

1.3.3. Μειωμένη πρωκτογεννητική απόσταση

Η πρωκτογεννητική απόσταση (Anogenital Distance, AGD), αποτελεί ένα σεξουαλικά διμορφικό χαρακτηριστικό στον άνθρωπο. Η μέτρηση αυτού του ανατομικού χαρακτηριστικού, αποτελεί ένα αμφιλεγόμενο ζήτημα, εφόσον πολλοί ερευνητές χρησιμοποιούν διαφορετικά πρωτόκολλα για τον προσδιορισμό της συγκεκριμένης απόστασης. Πιο συγκεκριμένα, η πλειοψηφία των ερευνητών ορίζουν την AGD ως την απόσταση του μέσου του πρωκτού μέχρι το πρόσθιο μέρος των γεννητικών οργάνων, δηλαδή του πέους για τους άνδρες, ενώ άλλοι επιστήμονες υπολογίζουν την απόσταση αυτή από το μέσο του πρωκτού μέχρι τη βάση του όσχεου. Ωστόσο, υπάρχει και μια μερίδα ερευνητών που περιλαμβάνουν και τις δύο μετρήσεις στον ορισμό, ελαχιστοποιώντας έτσι το ποσοστό σφάλματος των αποτελεσμάτων τους.

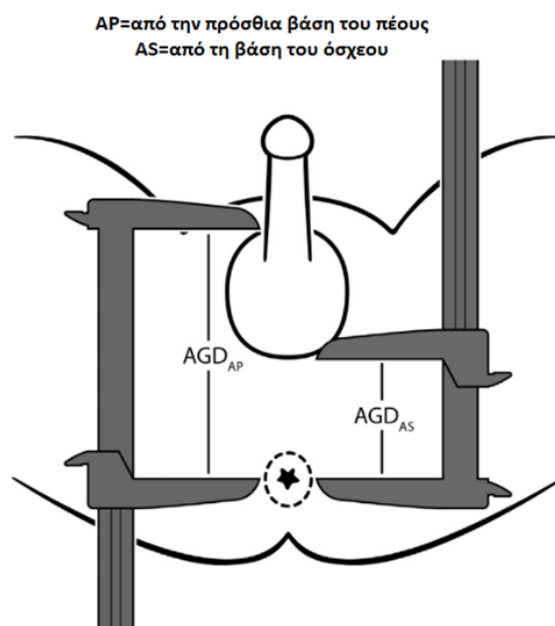
Σε κάθε περίπτωση, η ανάπτυξη του περινέου και των εξωτερικών γεννητικών χαρακτηριστικών στον άνθρωπο, επομένως και του εν λόγω χαρακτηριστικού, βασίζεται εξ' ολοκλήρου στην επίδραση των ανδρογόνων, συγκεκριμένα της DHT. Πιο συγκεκριμένα, η απόσταση αυτή αυξάνεται δραματικά κατά το πρώτο έτος της ανάπτυξης του βρέφους και τείνει να είναι περίπου δύο φορές μεγαλύτερη στους

άνδρες απ' ότι στις γυναίκες, εξαιτίας της επικράτησης των ανδρογόνων. Ωστόσο, η απόσταση αυτή και για τα δύο φύλα, ξεκινάει να σταθεροποιείται σταδιακά μετά τον 12^ο μήνα και δεν τείνει να μεταβάλλεται με το πέρασμα του χρόνου. (Thankamony et al., 2009).

Όπως γίνεται αντιληπτό, το χαρακτηριστικό αυτό καθορίζεται κατά την περίοδο της ενδομήτριας ζωής του εμβρύου. Επομένως, η μέτρηση της πρωκτογεννητικής απόστασης αποτελεί έναν από τους πιο ευαίσθητους και αξιόπιστους δείκτες, που αντικατοπτρίζουν την έκθεση του άρρενος νεογνού σε θηλεοποιητικούς παράγοντες (π.χ. Ε.Δ.) κατά την κύηση. Επιπλέον, η εγκυρότητα του εν λόγω δείκτη εξαρτάται σημαντικά από την επιστημονική επάρκεια του προσωπικού το οποίο θα πραγματοποιήσει την μέτρηση, εξαιτίας της ευαισθησίας της περιοχής, η οποία ενδέχεται να επηρεάσει τα αποτελέσματα των μετρήσεων. (Romano-Riquier et al., 2007).

Παράλληλα, το εν λόγω ανατομικό χαρακτηριστικό αποτελεί χρήσιμο εργαλείο για την πρόβλεψη αναπαραγωγικών ανωμαλιών, οι οποίες αποτελούν φυσικό επόμενο των ορμονικών διαταραχών που έχουν προκληθεί προγεννητικά. (Papadopoulou, 2013) Χαρακτηριστικά παραδείγματα τέτοιων ανωμαλιών αποτελούν οι διαταραγμένες σπερματικές παράμετροι, η υπογονιμότητα, ο υποσπαδίας και η κρυπορχία, οι οποίες έχουν συσχετιστεί με την μειωμένη AGD. (Swan et al., 2005; Hsieh et al., 2012) Μάλιστα, για τον παραπάνω λόγο, η Εθνική Υπηρεσία Προστασίας Περιβάλλοντος (Environmental Protection Agency, EPA) και το Εθνικό Πρόγραμμα Τοξικολογίας των Ηνωμένων Πολιτειών, έχει θεσπίσει τον προσδιορισμό του συγκεκριμένου χαρακτηριστικού, ως βασικό κριτήριο για την αξιολόγηση της τοξικότητας μιας χημικής ουσίας. (Sathyanarayana et al., 2015) Συμπληρωματικά, ένας από τους σημαντικότερους προγνωστικούς παράγοντες για την AGD, αποτελεί το βάρος και το μήκος γέννησης του βρέφους. Ειδικότερα, έχει αποδειχθεί ότι όσο μεγαλύτερα είναι τα συγκεκριμένα χαρακτηριστικά στο άρρεν νεογνό τόσο μεγαλύτερες είναι και οι πιθανότητες εμφάνισης φυσιολογικής AGD. Φαίνεται ότι η υγιής ενδομήτρια ζωή και ανάπτυξη του εμβρύου επηρεάζει σε μεγάλο βαθμό την διαμόρφωση του υπό μελέτη χαρακτηριστικού. (Romano-Riquier et al., 2007) Λαμβάνοντας τα παραπάνω δεδομένα υπόψη, ενισχύεται περαιτέρω η σπουδαιότητα

της ορμονικής ισορροπίας και της συμβολής των ανδρογόνων, στην διασφάλιση της ομαλής ανάπτυξης του βρέφους.



Εικόνα 1.3.γ. Απεικόνιση μέτρησης AGD σε άρρεν νεογνό.

2. Ειδικό μέρος

2.1. Σκοπός

Οι επιπτώσεις των Ε.Δ. στον οργανισμό και ιδιαίτερα στον αναπτυσσόμενο, καθώς και η αναζήτηση των μηχανισμών δράσης τους αποτελούν αντικείμενο έρευνας τις τελευταίες δεκαετίες. Η σχετική γνώση βασίζεται σε επιδημιολογικές μελέτες και μελέτες παρατήρησης και κυρίως σε *in vitro* μελέτες ή *in vivo* σε ζωικά μοντέλα. Τα τελευταία χρόνια παρατηρείται μια σταδιακή αύξηση στον αριθμό των δημοσιεύσεων σχετικά με την επίδραση των Ε.Δ. στην ανάπτυξη του γεννητικού συστήματος στα άρρενα. Σκοπός της παρούσας ανασκόπησης είναι να γίνει αναζήτηση της συσχέτισης της παρουσίας Ε.Δ. στη διατροφή της εγκύου με την εμφάνιση θηλεοποιητικών χαρακτηριστικών σε άρρενα νεογνά και των πιθανών μηχανισμών δράσης τους.

2.2. Μεθοδολογία

Η διαδικασία αναζήτησης των επιστημονικών άρθρων, τα οποία συμπεριλήφθηκαν στην παρούσα πτυχιακή εργασία, έγινε μέσω της βάσης δεδομένων PubMed. Επίσης, αξιοποιήθηκαν έξι έγκυρες επιστημονικές ιστοσελίδες και δύο ιατρικά ακαδημαϊκά συγγράμματα. Πιο συγκεκριμένα, χρησιμοποιήθηκε στο PubMed Advanced Search ο παρακάτω αλγόριθμος αναζήτησης: (((((endocrine disrupting chemicals[Title/Abstract]) AND (anogenital distance[Title/Abstract])) OR (hypospadias[Title/Abstract])) OR (cryptorchidism[Title/Abstract])) AND (sexual differentiation[Title/Abstract])). Οι λέξεις-φράσεις κλειδιά που χρησιμοποιήθηκαν για την εύρεση των άρθρων ήταν “endocrine disrupting chemicals”, “anogenital distance”, “hypospadias”. “cryptorchidism” και “sexual differentiation”. Επίσης, χρησιμοποιήθηκαν οι λογικοί τελεστές Boolean “OR”, “AND” για τον περιορισμό των αποτελεσμάτων.

Συνολικά, συμπεριλήφθηκαν 88 άρθρα, για τα οποία δεν εφαρμόστηκε κάποιο φίλτρο διαλογής, ούτε υπήρξε συγκεκριμένη προτίμηση ως προς το είδος των μελετών. Κατά την αναζήτηση των επιστημονικών άρθρων, αποκλείστηκαν εκείνα τα οποία μελετούσαν τις αναπαραγωγικές επιπλοκές που αφορούσαν τα θήλεα νεογνά ή ενήλικο πληθυσμό.

2.3. Αποτελέσματα βιβλιογραφικής ανασκόπησης

2.3.1. Επίδραση των Ε.Δ. στην σεξουαλική διαφοροποίηση

Η σεξουαλική διαφοροποίηση του εμβρύου είναι μια σύνθετη διαδικασία στην οποία συμμετέχουν πολλαπλά επιμέρους ενδοκρινικά μονοπάτια. Η παραμικρή τροποποίησή της είναι ικανή να επιφέρει ανωμαλίες ανατομικές ή/και λειτουργικές στην ανάπτυξη και διαφοροποίηση του γεννητικού συστήματος του άρρενος. Η δράση των Ε.Δ. μέσω διαφόρων μηχανισμών μπορεί να οδηγήσει σε εμφάνιση θηλεοποιητικών χαρακτηριστικών σε άρρενα νεογνά.

Ανδρογονική – αντιανδρογονική δράση

Τα ανδρογόνα, με κύριο εκπρόσωπο την τεστοστερόνη, είναι στεροειδείς ορμόνες και ευθύνονται για την εμφάνιση των πρωτογενών και δευτερογενών

χαρακτηριστικών του άρρενος. Η κύρια ορμόνη, όπως αναφέρθηκε, είναι η τεστοστερόνη, ενώ το παράγωγό της, η διϋδροτεστοστερόνη, παρουσιάζει την πιο ισχυρή ανδρογονική δράση.

Οι Ε.Δ. δρουν στους ανδρογονικούς κυτταρικούς υποδοχείς και προκαλούν αναστολή ή ενίσχυση των λειτουργιών των υποδοχέων αυτών. Από την μία πλευρά, υπάρχει η κατηγορία των Ε.Δ. οι οποίοι «ανταγωνίζονται» τις λειτουργίες των ανδρογονικών υποδοχέων και η δράση τους ονομάζεται αντι-ανδρογονική. Στην κατηγορία αυτή, οι χημικές ουσίες καταλαμβάνουν την θέση πρόσδεσης των ανδρογόνων στους κυτταρικούς υποδοχείς, με αποτέλεσμα τα ανδρογόνα να μην εντοπίζουν διαθέσιμη την υποδοχή σύνδεσής τους. Επομένως, αδυνατούν να δημιουργήσουν σύμπλοκο με τον υποδοχέα τους και να προσδεθούν στο DNA, με σκοπό την πυροδότηση έκφρασης συγκεκριμένων γονιδίων. Κατά συνέπεια, οι λειτουργίες των ανδρογόνων τίθενται σε καταστολή. (Anway & Skinner, 2006)

Χαρακτηριστικά παραδείγματα Ε.Δ. που δρουν μέσω αυτού του μηχανισμού, αποτελούν οι φθαλικές ενώσεις και το μυκητοκτόνο Vinclozolin. (Gray et al., 1994; Kolla et al., 2009) Κάποιοι Ε.Δ. έχουν την ιδιότητα εμφάνισης εξειδικευμένης αντι-ανδρογονικής δράσης, έχοντας ως στόχο συγκεκριμένους ιστούς-στόχους. Οι Ε.Δ. ακόμη και σε μικρές δόσεις είναι ικανοί να προκαλέσουν σημαντική μείωση στα επίπεδα των ανδρογόνων, έχοντας ως αποτέλεσμα την διαταραχή της φυσιολογικής ενδοκρινικής λειτουργίας. Επομένως, η επαγόμενη από Ε.Δ. μείωση των ανδρογονικών λειτουργιών, διαταράσσει την φυσιολογική ανάπτυξη του άρρενος γεννητικού συστήματος και ενδέχεται να προκαλέσει την ανάπτυξη θηλεοποιητικών χαρακτηριστικών. Επιπλέον, φαίνεται ότι οι Ε.Δ., ιδιαίτερα οι διοξίνες, διαθέτουν την ικανότητα δέσμευσης του AhR υποδοχέα, η οποία μπορεί να αποβεί τόσο ανασταλτική όσο και διεγερτική ως προς τη σηματοδότησή του, επηρεάζοντας έτσι την λειτουργικότητα των ανδρογονικών ορμονών. (Mocarelli et al., 2008)

Εκτός της αντι-ανδρογονικής δράσης, οι Ε.Δ. παρουσιάζουν και ανδρογονική δράση. Προσδένονται στους ανδρογονικούς υποδοχείς και μιμούνται τις λειτουργίες των ανδρογόνων, ιδιαίτερα της τεστοστερόνης. Φυσικό επόμενο αυτής της δράσης, αποτελεί η ενίσχυση των ανδρογονικών λειτουργιών. Η εν λόγω δράση, προκαλεί εξίσου δυσμενείς επιπτώσεις στην ορμονική ισορροπία του οργανισμού όσο και η αντι-ανδρογονική δράση. (Gore et al., 2002)

Οιστρογονική – αντιοιστρογονική δράση

Στην κατηγορία των στεροειδών ορμονών, κατατάσσονται και τα οιστρογόνα, ο ρόλος των οποίων είναι σημαντικός για την σωστή ανάπτυξη και λειτουργία του αναπαραγωγικού συστήματος και στα δύο φύλα. Όπως στην περίπτωση των ανδρογόνων, ομοίως και για τα οιστρογόνα, υπάρχουν οι αντίστοιχοι «αγωνιστές» και «ανταγωνιστές» των υποδοχέων τους [Estrogen Receptor α (Er α), Estrogen Receptor β (Er β)]. Η δράση των εν λόγω χημικών διαταρακτών είναι ίδια με αυτή που περιεγράφηκε προηγουμένως, με εξαίρεση ότι οι υποδοχείς τους οποίους καταλαμβάνουν οι Ε.Δ., προορίζονται για την σύνδεση οιστρογόνων.

Χαρακτηριστικό παράδειγμα «αγωνιστών» των οιστρογόνων, αποτελούν τα φυτοοιστρογόνα, η δισφαινόλη Α, τα πολυχλωριωμένα διφαινύλια (PCBs) και το DDT της κατηγορίας των φθαλικών ενώσεων. Η σόγια και τα προϊόντα της αποτελούν τροφές οι οποίες έχουν μεγάλη περιεκτικότητα σε φυτοοιστρογόνα και εικάζεται ότι ευθύνονται για την αναστολή της παραγωγής της FSH, επομένως και της τεστοστερόνης, εξαιτίας της διέγερσης της αρνητικής ανατροφοδότησης. (Gore et al., 2002; Hardell et al., 2005; Sharpe & Skakkebaek, 1993)

Οι Ε.Δ. με αντι-οιστρογονική δράση διαθέτουν μηχανισμό ανάλογο με αυτόν των αντι-ανδρογόνων. Στην κατηγορία αυτή ανήκουν, το DDT (Skakkebaek et al., 2001) και τα PCBs, τα οποία εκτός από αγωνιστές των οιστρογόνων, δύνανται να δράσουν και ανταγωνιστικά. (M Mol et al., 2002) Οι ανταγωνιστές των οιστρογόνων επιτυγχάνουν την κατάληψη των οιστρογονικών υποδοχέων και την επακόλουθη μείωση των οιστρογονικών λειτουργιών.

Δράση στον μεταβολισμό ορμονών

Μια ακόμη δράση των Ε.Δ. αποτελεί η ικανότητα απορρύθμισης του μεταβολισμού διαφόρων φυσικών ορμονών. Η απορρύθμιση αυτή, είναι ικανή να προκαλέσει ανεπάρκειες σε σημαντικά μετατρεπτικά ένζυμα. Αντιπροσωπευτικό παράδειγμα αποτελεί η έλλειψη 5 α -αναγωγάσης (ή 5 α -ρεδοουκτάσης), η οποία εμποδίζει την μετατροπή της τεστοστερόνης σε 5-διϋδροτεστοστερόνη (5-DHT). Οι μεταβολίτες των ορμονών και ιδιαίτερα των ανδρογόνων, διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη και ωρίμανση των δευτερευόντων χαρακτηριστικών του

ανδρικού φύλου, αλλά και στην φυσιολογική σεξουαλική λειτουργία του οργανισμού. (Castro et al., 2015)

Ακόμη, αρκετοί Ε.Δ. διαθέτουν την ικανότητα αναστολής της μετατροπής της τεστοστερόνης σε οιστραδιόλη, μέσω της πρόκλησης μετάλλαξης στα γονίδια των ενζύμων CYP19 (Cytochrome P450), που καταλύουν την συγκεκριμένη αντίδραση. Φυσικό επόμενο αυτής της μετάλλαξης, αποτελεί η επικράτηση των ανδρογόνων έναντι των οιστρογόνων στην κυκλοφορία και η διατάραξη της ορμονικής και αναπαραγωγικής ευρυθμίας. Οι ανεπάρκειες των μετατρεπτικών ενζύμων των φυλετικών, και όχι μόνο, ορμονών οδηγούν σε χαμηλά επίπεδα σημαντικών μεταβολιτών, στερώντας έτσι την ευεργετική τους συνεισφορά στην ομαλή ανάπτυξη του οργανισμού.

Συμπληρωματικά, τα PCBs έχουν ενοχοποιηθεί για την ανασταλτική τους δράση έναντι της οιστρογονικής σουλφοτρανσφεράσης. Η σουλφοτρανσφεράση, αποτελεί ένα ένζυμο καταβολισμού των οιστρογόνων. Επομένως, η καταστολή της δράσης του συγκεκριμένου ενζύμου οδηγεί στην αύξηση των επιπέδων της οιστραδιόλης και συνεπάγεται ανισορροπία μεταξύ ανδρογόνων και οιστρογόνων. (Gore et al., 2002; Gore, 2001)

Επιπροσθέτως, η δισφαινόλη F (Bisphenol F, BPF) έχει συσχετιστεί με την αύξηση των επιπέδων της 17β-οιστραδιόλης. Ο μηχανισμός δράσης του συγκεκριμένου Ε.Δ., έγκειται στην ικανότητά του να διεγείρει την παραγωγή της συγκεκριμένης ορμόνης. Τα αποτελέσματα αυτής της δράσης είναι επικίνδυνα για την ισορροπία των φυλετικών ορμονών στο έμβρυο. (Wang et al., 2021) Έχει βρεθεί επίσης, ότι χημικές ουσίες, όπως το DDT ή ο μεταβολίτης του, DDE, είναι υπεύθυνες για την μείωση των επιπέδων βιοδιαθέσιμης τεστοστερόνης στους ιστούς. Το γεγονός αυτό, πιθανολογείται ότι οφείλεται σε μετάλλαξη που οδηγεί σε διαταραχή του μεταβολισμού των ανδρογόνων, από τους συγκεκριμένους Ε.Δ. (Bhatia et al., 2005) Η προαναφερθείσα υπόθεση ενισχύεται από δεδομένα ερευνών, τα οποία καταδεικνύουν την ικανότητα ορισμένων Ε.Δ. να αναστέλλουν την παραγωγή της τεστοστερόνης.

Επιπλέον, η έκθεση των νεογνών σε ενδοκρινικούς διαταράκτες έχει φανεί ότι προκαλεί την αδυναμία σύνθεσης ενδογενών οιστρογόνων στον οργανισμό, εξαιτίας

των μειωμένων επιπέδων αρωματάσης. Το ένζυμο αυτό ευθύνεται για την μετατροπή της τεστοστερόνης σε 17β-οιστραδιόλη. (Gore, 2001) Ωστόσο, μερικοί Ε.Δ. έχουν φανερώσει σε *in vitro* πειράματα ότι είναι ικανά να διεγείρουν την δράση της αρωματάσης. Συνεπώς, επιτυγχάνεται η υπερβολική παραγωγή και η επακόλουθη συσσώρευση των οιστρογόνων. Τα μη φυσιολογικά υψηλά επίπεδα οιστρογόνων στην κυκλοφορία οδηγούν σε ανεπαρκή αρρενοποίηση των άρρενων νεογνών.

Δράση στη διαδικασία μεθυλίωσης του DNA

Η έκθεση σε χημικές και περιβαλλοντικές τοξίνες όπως είναι οι Ε.Δ., έχει αποδειχθεί ότι διαταράσσει την μεθυλίωση του DNA. Η σημασία της μεθυλίωσης του DNA, βασίζεται στον κρίσιμο ρόλο που αναλαμβάνει για τη ρύθμιση πολλαπλών σημαντικών διαδικασιών. Σημαντικότερη από αυτές τις διαδικασίες αποτελεί η έκφραση των γονιδίων, που επιτελείται μέσω της επίδρασης της μεθυλίωσης στην δομή της χρωματίνης, στη γονιδιακή σίγαση, στη χρωμοσωμική θέση, στην ιστοειδική έκφραση γονιδίων, στο γονιδιακό εντύπωμα, στην προστασία από μετάθετα στοιχεία, στην αδρανοποίηση του χρωμοσώματος X και σε πολλούς άλλους μηχανισμούς. (Moore et al., 2012) Η διαδικασία εδραίωσης των προτύπων της μεθυλίωσης του DNA αποτελεί μια δυναμική διαδικασία, η οποία απαρτίζεται από δύο στάδια. Αρχικά, επιτελείται η απομεθυλίωση των αρχέγονων γεννητικών κυττάρων και στη συνέχεια ξεκινάει η εκ νέου μεθυλίωσή τους, κατά την περίοδο της πρώιμης εμβρυογένεσης. Κατά την διάρκεια του δεύτερου σταδίου, καθορίζονται τα πρότυπα μεθυλίωσης τα οποία είναι σεξουαλικά διμορφικά. Οποιαδήποτε μετάλλαξη προκύψει στα εν λόγω στάδια, δύναται να διαταράξει την γενετική διαφοροποίηση του φύλου και τον μελλοντικό φαινότυπο του άρρενος εμβρύου. (Anway & Skinner, 2006) Επίσης, μεταλλάξεις της εν λόγω διαδικασίας είναι ικανές να μεταβιβαστούν από γενιά σε γενιά, διαβιβάζοντας έτσι τις τροποποιήσεις στην έκφραση του γονιδιώματος, στους απογόνους. Δεδομένα έχουν αποδείξει την θετική συσχέτιση μεταξύ των φυτοοιστρογόνων και των PCBs με την εμφάνιση τροποποιήσεων στην γονιδιακή έκφραση, γεγονός που δίνει μεγαλύτερη υπόσταση στην προαναφερθείσα εικαζόμενη δράση των Ε.Δ. (Dickerson & Gore, 2007)

Συγγενείς ανωμαλίες του γεννητικού συστήματος του άρρενος, όπως ο υποσπαδίας, έχουν στενή αιτιολογική συσχέτιση με συγκεκριμένες μεταλλάξεις του

γονιδιώματος. (Kaefer et al., 2023) Επιπλέον, προκαλούνται αρνητικές επιπτώσεις στις παραμέτρους του σπέρματος των απογόνων του εκτιθέμενου οργανισμού. (Anway & Skinner, 2006) Οι παράμετροι αυτοί του σπέρματος, αποτελούν έναν αξιόπιστο δείκτη της αναπαραγωγικής λειτουργίας στους άνδρες, επομένως, τα μη φυσιολογικά επίπεδά τους υποδεικνύουν την διατάραξη του αναπαραγωγικού συστήματος.

Δράση επί του θυρεοειδή

Ο θυρεοειδής αδένας έχει σημαντικό ρόλο σε πολλαπλές λειτουργίες του οργανισμού, μεταξύ των οποίων και η ανάπτυξη του γεννητικού συστήματος των αρρενων εμβρύων. Το γεγονός αυτό αποδεικνύουν τα ευρήματα μια έρευνας, που συσχετίζουν την εμφάνιση του υποσπαδία σε άρρενα νεογνά με την ύπαρξη θυρεοειδικής δυσλειτουργίας στις μητέρες αυτών, κατά την διάρκεια της κύησης. (Browne et al., 2009) Επομένως, η δυσλειτουργία του θυρεοειδή αδένος της εγκύου ενδέχεται να συσχετίζεται με την εμφάνιση υποσπαδία στο αναπτυσσόμενο έμβρυο. Ακόμη, η ποσότητα των Ε.Δ. στην οποία εκτίθεται καθημερινά ο γενικός πληθυσμός, έχει αποδειχθεί ότι είναι ικανή για να διαταράζει αισθητά την ομαλή λειτουργία του θυρεοειδή.

Δράση στην ορμόνη απελευθέρωσης γοναδοτροπινών

Ένας ακόμη στόχος των Ε.Δ. αποτελεί η γονιδιακή έκφραση της ορμόνης απελευθέρωσης των γοναδοτροπινών (Gonadotropin-Releasing Hormone, GnRH). Η έκφραση του γονιδίου της εν λόγω ορμόνης επηρεάζεται ευεργετικά, έως ένα σημείο, με δοσοεξαρτώμενη σχέση. Ωστόσο, η υπέρμετρη συσσώρευση Ε.Δ. προκαλεί τοξικότητα στον οργανισμό οδηγώντας σε μειωμένη έκφραση του γονιδίου. Φαίνεται ότι η συσχέτιση των επιπέδων των Ε.Δ. με την έκφραση του γονιδίου της GnRH, ακολουθεί το πρότυπο αναστραμμένου σχήματος U. (Dickerson & Gore, 2007) Η μειωμένη παραγωγή των γοναδοτροπινών οδηγεί σε μειωμένη έκκριση τεστοστερόνης από τους όρχεις και διαταραχή της σπερματογένεσης. Έχει βρεθεί ότι τα PCBs και τα DDTs είναι ικανά να επιφέρουν απορρύθμιση στους GnRH νευρώνες, οι οποίοι εντοπίζονται στην περιοχή του υποθαλάμου και κατ'επέκταση στην έκκριση των ανδρογόνων. (Gore et al., 2002) Η λειτουργία των νευρώνων αυτών κρίνεται

απαραίτητη για την επιτυχή αρνητική ανατροφοδότηση στον άξονα υποθάλαμος-υπόφυση-γοναδοτροπίνες (Hypothalamus Pituitary Gonadal axis, HPG). Η διαδικασία αυτή επιτελείται προκειμένου να αποκατασταθεί η ορμονική ισορροπία, η φυσιολογική παραγωγή φυλετικών ορμονών και η αναπαραγωγή. (Sharpe & Skakkebaek, 1993)

Η πλειοψηφία των ανωμαλιών του γεννητικού συστήματος στον άνθρωπο, οφείλεται δευτεροπαθώς σε επιπλοκές του άξονα HPG, οι οποίες αποδίδονται στην αδυναμία φυσιολογικής παραγωγής GnRH. (Gore, 2001)

Δράση σε νευροδιαβιστές (ντοπαμίνη, σεροτονίνη)

Ντοπαμίνη

Τα PCBs, μετά από μελέτες που έχουν διεξαχθεί σε ζώα, έχουν συσχετιστεί με την απορρύθμιση της νευροενδοκρινικής λειτουργίας, μέσω της μείωσης των επιπέδων του νευροδιαβιβαστή ντοπαμίνη που έχει βρεθεί ότι επηρεάζει άμεσα την έκκριση της ωχρινοτρόπου ορμόνης και επακολούθως, την παραγωγή ανδρογόνων από τα κύτταρα Leydig και την φυσιολογική ανάπτυξη του γεννητικού συστήματος. Η χρήση ανταγωνιστών αποκλείει το μονοπάτι της GnRH και την έκκριση LH. Έχει προταθεί ότι οι Ε.Δ. μπορούν να αναστείλουν την δράση της υδροξυλάσης της τυροσίνης (Tyrosine Hydroxylase, TH), ένζυμο που είναι υπεύθυνο για τον έλεγχο του ρυθμού παραγωγής της ντοπαμίνης. Μεταλλάξεις στο γονίδιο αυτού του ενζύμου καταλήγουν στη μείωση της συγκέντρωσης των επιπέδων της ντοπαμίνης. Τελικό αποτέλεσμα αυτής της δράσης, αποτελεί η ατελής ανάπτυξη του γεννητικού συστήματος, εξαιτίας της ανεπάρκειας των ανδρογόνων. (Khan & Thomas, 2001)

Σεροτονίνη

Έρευνες που έχουν διεξαχθεί σε ζώα, υποστηρίζουν ότι μερικοί Ε.Δ. έχουν συσχετισθεί με την αδρανοποίηση του ενζύμου υδροξυλάση της τρυπτοφάνης (Tryptophan Hydroxylase, TPH), το οποίο είναι υπεύθυνο για τον έλεγχο του ρυθμού παραγωγής της σεροτονίνης (5-hydroxytryptamine, 5-HT). Ο εν λόγω νευροδιαβιβαστής, συμμετέχει ενεργά στο μονοπάτι HPG, μέσω της ρύθμισης της έκκρισης της GnRH και συνεπώς των γοναδοτροπινών. Με άλλα λόγια, τα μειωμένα επίπεδα σεροτονίνης προξενούν την ελάττωση των επιπέδων της ορμόνης GnRH

στην κυκλοφορία και την μειωμένη παραγωγή και έκκριση των γοναδοτροπινών. Καταληκτικά, συμπεραίνουμε ότι η κατασταλτική δράση των Ε.Δ. εναντίον του ΤΡΗ ενζύμου, πλήττει μακροπρόθεσμα την ορμονική ισορροπία των φυλετικών ορμονών. (Khan & Thomas, 2001)

Δράση στην έκκριση προλακτίνης

Σημαντική είναι επίσης, η επίδραση των Ε.Δ. στην διαδικασία παραγωγής της προλακτίνης (Prolactin, PRL). Η PRL αποτελεί ένα πολυπεπτίδιο το οποίο στον μεγαλύτερο βαθμό του παράγεται από το πρόσθιο τμήμα της υπόφυσης, αλλά και από διάφορους περιφερικούς ιστούς σε μικρότερο βαθμό. Ιδιαίτερο χαρακτηριστικό της εν λόγω ορμόνης, αποτελεί η επίδρασή της στην ελάττωση των επιπέδων των φυλετικών ορμονών. Τα εξαιρετικά υψηλά επίπεδά της είναι ικανά να προκαλέσουν υπογονιμότητα. Σύμφωνα με την βιβλιογραφία, αρκετοί Ε.Δ. έχουν αποδείξει ότι μπορούν να διεγείρουν την έκκριση της προλακτίνης, αυξάνοντας έτσι το ρίσκο κινδύνου για την εμφάνιση σεξουαλικής υποανάπτυξης του ατόμου, εξαιτίας της ανεπάρκειας των ανδρογόνων. (Swan et al., 2003)

Δράση στην παραγωγή δραστικών μορφών οξυγόνου

Σημαντική φαίνεται να είναι η συσχέτιση των Ε.Δ. με την παραγωγή δραστικών ριζών οξυγόνου (Reactive Oxygen Species, ROS). Οι ρίζες αυτές έχουν ως βάση τους το οξυγόνο και μπορούν να προκαλέσουν οξείδωση σε διάφορα κύτταρα, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε κυτταρικό θάνατο. Μερικές από τις επιπλοκές που επιφέρουν οι ROS, αποτελούν η βλάβη στη διαδικασία της σπερματογένεσης και η πρόκληση τοξικότητας στις δομές των γεννητικών οργάνων. Οι επιπλοκές αυτές είναι υπεύθυνες για την εκδήλωση πολλαπλών ανεπαρειών και παθήσεων του αναπαραγωγικού συστήματος.

Ως απάντηση στις επιβλαβείς επιδράσεις των ROS, ο οργανισμός διαθέτει ορισμένους αμυντικούς μηχανισμούς, οι οποίοι διακρίνονται σε ενζυμικά και μη ενζυμικά αντιοξειδωτικά (μικρομοριακά αντιοξειδωτικά). Η ανηγμένη γλουταθειόνη συγκαταλέγεται στα πιο γνωστά αντιοξειδωτικά μικρομοριακά μόρια και δρα εναντίον των ελεύθερων δραστικών ριζών οξυγόνου. Συνεπώς, η γλουταθειόνη εξασφαλίζει την διατήρηση της ομοιόστασης των ROS ενδοκυτταρικά. Όταν τα

επίπεδα της γλουταθειόνης μειώνονται, τα επίπεδα των δραστικών μορίων ROS αυξάνονται δραματικά και διευκολύνεται η αποδόμηση των λιπιδίων που εμπεριέχονται στο σπέρμα. Οι Ε.Δ. πυροδοτούν την οξείδωση των κυττάρων, διαμέσου της μείωσης των επιπέδων της ενδοκυττάριας γλουταθειόνης, γεγονός που στην περίπτωση του αναπαραγωγικού συστήματος μπορεί να οδηγήσει στην πρόκληση επιπλοκών. (Meeker et al., 2004) Αντιπροσωπευτικό παράδειγμα Ε.Δ. που εμφανίζει την προαναφερθείσα δράση, αποτελεί το εντομοκτόνο carbaryl.

Επιπλέον, οι Ε.Δ. διαθέτουν την ικανότητα αλλαγής της χημικής δομής των αντιοξειδωτικών, καθιστώντας τα ανίκανα να δεσμεύσουν τις κυκλοφορούσες ελεύθερες ρίζες. Ως εκ τούτου, τα αντιοξειδωτικά χάνουν την λειτουργικότητά τους, και οι άμυνες του οργανισμού αποδυναμώνονται, τα επίπεδα των ελεύθερων ριζών υπερβαίνουν τα φυσιολογικά και προκαλούν τοξικότητα σε διάφορα όργανα και συστήματα του οργανισμού, συμπεριλαμβανομένου του γεννητικού. (Ullah et al., 2019) Οι ROS έχουν ενοχοποιηθεί για τη βλάβη της δομής των σπερματοζωαρίων και τη χαμηλότερη ποιότητα του σπέρματος. (Meeker et al., 2004)

Πολλαπλή δράση

Πολλοί Ε.Δ. έχουν την ικανότητα εμφάνισης περισσότερων της μίας δράσης. Λόγου χάρη το DDE, αποτελεί χημικό μεταβολίτη του DDT και έχει διαπιστωθεί ότι μπορεί να δράσει ως αγωνιστής οιστρογόνων και παράλληλα ως ανταγωνιστής ανδρογόνων. Έτσι, οι χημικοί διαταράκτες μπορούν να είναι ταυτόχρονα αγωνιστές ή ανταγωνιστές των φυλετικών ορμονών ή γενικότερα να εμφανίζουν περισσότερες από μία δράσεις, ανάλογα τις συνθήκες οι οποίες συν επικρατούν. Σε κάθε περίπτωση, η ενδοκρινική φυσιολογία του οργανισμού τείνει να διαταραχθεί, επιφέροντας δυσμενή αποτελέσματα στην υγεία του αναπαραγωγικού συστήματος.

Αλληλοεπικάλυψη δράσεων

Ένας παράγοντας ο οποίος θα πρέπει να ληφθεί σοβαρά υπόψη για την ερμηνεία των ήδη υπαρχόντων, αλλά και μελλοντικών, ερευνητικών δεδομένων, αποτελεί η ικανότητα αλληλοαναιρέσεως των επιδράσεων που επιφέρουν οι χημικοί ενδοκρινικοί διαταράκτες. Ορισμένοι Ε.Δ. δύνανται να αντισταθούν, στην δράση που επιδεικνύουν διαφορετικοί χημικοί διαταράκτες. Χαρακτηριστικό παράδειγμα,

αποτελούν οι ανταγωνιστές των ανδρογόνων, των οποίων η δράση επί του άξονα HPG αναιρείται, εξαιτίας της δράσης αγωνιστών των οιστρογόνων. Ειδικότερα, τόσο τα οιστρογόνα όσο και τα ανδρογόνα, αποτελούν ισότιμα σηματοδοτικά μόρια ελέγχου ανατροφοδότησης του άξονα HPG. Συνεπώς, η δράση των αντι-ανδρογονικών Ε.Δ., εξισορροπείται από την δράση των αγωνιστών των οιστρογόνων. Το φαινόμενο αυτό, έγκειται στο γεγονός ότι οι χημικοί ενδοκρινικοί διαταράκτες εμφανίζουν πολλαπλούς μηχανισμούς δράσης και είναι ικανοί να επάγουν εκ διαμέτρου αντίθετες λειτουργίες. (Bhatia et al., 2005)

2.3.2. Συσχέτιση των Ε.Δ. με την εμφάνιση θηλεοποιητικών χαρακτηριστικών

Συσχέτιση κρυπορχίας με Ε.Δ.

Η κάθοδος των όρχεων επιτελείται σε δύο στάδια, εκ των οποίων το πρώτο εξαρτάται από την επίδραση ενός συνόλου ορμονών, συμπεριλαμβανομένης της AMH, του ινσουλινόμορφου πεπτιδίου 3 (Insulin-like 3, INSL3) και της DHT. Το δεύτερο στάδιο είναι κυρίως ανδρογόνο-εξαρτώμενο. Δεδομένων αυτών των χαρακτηριστικών, συμπεραίνουμε ότι η εν λόγω διαδικασία είναι ιδιαίτερα ευαίσθητη στις δράσεις των Ε.Δ.

Μελέτες που έχουν διεξαχθεί σε πληθυσμό ποντικών, έχουν συσχετίσει τα, επαγόμενα από Ε.Δ., χαμηλά επίπεδα των ανδρογόνων, με την παθολογική κάθοδο των όρχεων. (Kelce & Wilson, 1997; Kelce et al., 1995). Το γεγονός αυτό επιβεβαιώνεται περαιτέρω και από δεδομένα μελετών, τα οποία αναφέρουν ότι οι χαμηλές συγκεντρώσεις τεστοστερόνης, ευθύνονται για την επιβραδυνόμενη ανάπτυξη του οργανισμού. Χαρακτηριστικό το οποίο έχει αποδειχθεί ότι αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο εμφάνισης κρυπορχίας. Ακόμη, σε μερικές περιπτώσεις, η κρυπορχία συνοδεύεται από παθολογική διάπλαση της δομής της επιδιδυμίδας, διαταραχή η οποία αποδίδεται στην δράση των Ε.Δ. (Barthold & Redman, 1996; McMahon et al., 1995)

Επίσης, οι Ε.Δ. συντελούν στη μη φυσιολογική ολοκλήρωση της ορχικής μετανάστευσης, εξαιτίας της διατάραξης των επιπέδων του INL3 που επάγουν. Η εμφάνιση της συγκεκριμένης διαταραχής έχει παρατηρηθεί στους απογόνους εγκύων

ποντικών, ύστερα από την έκθεση των τελευταίων σε οιστρογονικούς Ε.Δ. (DES), κατά την διάρκεια της κύησης. (Nef et al., 2000)

Η έκθεση των εγκύων γυναικών σε οιστρογόνα, φαίνεται να αναστέλλει την παραγωγή της τεστοστερόνης και έχει αποδειχθεί ότι συμβάλει στην πρόκληση πρόωρου τοκετού και επιβραδυμένης ανάπτυξης του νεογνού που προδιαθέτουν στην παθολογική κάθοδο των όρχεων. (Dechaud et al., 1999; Pierik et al., 2004). Η αυξημένη συγκέντρωση οιστρογόνων στον οργανισμό της εγκύου γυναίκας, έχει παρατηρηθεί ότι επιτυγχάνεται συνηθέστερα μέσω της έκθεσής της σε φυτοφάρμακα, ζιζανιοκτόνα και φυτοοιστρογόνα που εμπεριέχονται στα τρόφιμα που αυτές καταναλώνουν. Συνεπώς, η ομαλή κάθοδος των όρχεων διαταράσσεται, εφόσον η τεστοστερόνη αποτελεί αναγκαίο συστατικό για την επιτυχή ολοκλήρωση της εν λόγω διαδικασίας. (Sharpe & Skakkebaek, 1993). Την προαναφερθείσα υπόθεση επιβεβαιώνουν τα ευρήματα μελετών, που έδειξαν ότι έγκυες γυναίκες που κατοικούσαν κοντά σε καλλιέργειες τροφίμων ή ασκούσαν κάποιο αγροτικό επάγγελμα κατά την διάρκεια της κύησής τους, είχαν αυξημένες πιθανότητες γέννησης απογόνου με κρυπορχία. (Pierik et al., 2004; Cogne et al., 2019)

Παράλληλα, οι φθαλικές ενώσεις που συναντώνται στα τρόφιμα, έχουν συσχετιστεί σημαντικά με την εμφάνιση κρυπορχίας στους απογόνους εγκύων που είχαν εκτεθεί σε αυτές. (Estors Sastre et al., 2015) Η ανίχνευση των φθαλικών ενώσεων στα τρόφιμα, συνήθως οφείλεται στην επιμόλυνση των τελευταίων από τις συσκευασίες τροφίμων ή των δοχείων αποθήκευσής τους. Παράλληλα, η κατανάλωση ζωικών τροφίμων από τις εγκύους, προδιαθέτει σημαντικά για την εμφάνιση κρυπορχίας. Η συσχέτιση αυτή απορρέει από την ικανότητα των λιποφιλικών Ε.Δ. (π.χ. PCBs) να συσσωρεύονται στα εν λόγω τρόφιμα και να επιμολύνουν άμεσα την έγκυο γυναίκα. (Giordano et al., 2008) Εξίσου σημαντική για την πρόκληση τόσο της κρυπορχίας όσο και του υποσπαδία, έχει αποβεί και η επίδραση των πολυκυκλικών αρωματικών υδρογονανθράκων (Polycyclic aromatic hydrocarbons, PAHs) που εμπεριέχονται στα καπνιστά τρόφιμα. Πιο συγκεκριμένα, αυτές οι χημικές ενώσεις συναντώνται σε μεγάλες ποσότητες και αποτελούν πιθανούς Ε.Δ., εξαιτίας της υψηλής τοξικότητας που εμφανίζουν στην ανάπτυξη του εμβρύου. Ακόμη, εικάζεται ότι τα PAHs δρουν επί του υποδοχέα AhR και διαθέτουν την ικανότητα διαπλακουντιακής διαπέρασης. (Giordano et al., 2008) Επομένως, η

πιθανότητα εμφάνισης κρυπορχίας στο άρρεν νεογνό αυξάνεται δραματικά, σε περίπτωση επαφής της εγκύου μητέρας με τις προαναφερθείσες χημικές ενώσεις.

Συσχέτιση υποσπαδία με Ε.Δ.

Στους παράγοντες που ευθύνονται για την πρόκληση υποσπαδία στους απογόνους, συγκαταλέγεται η προχωρημένη ηλικία της μητέρας του άρρενος νεογνού (Jorge, 2016), η μειωμένη ανάπτυξή του για την ηλικία του (Pierik et al., 2004; Gatti et al., 2001) και η υπογονιμότητα των γονέων αυτού. (Czeizel & Toth, 1990). Επιπλέον, ο υποσπαδίας έχει συσχετιστεί ισχυρά με την έκθεση σε Ε.Δ., καθώς και με την συνύπαρξη άλλων γεννητικών ανωμαλιών, οι οποίες επάγονται επίσης, από την δράση των υπό μελέτη χημικών ουσιών.

Η εμφάνιση υποσπαδία σχετίζεται με ανεπάρκεια των ανδρογόνων που παράγονται κατά την προγεννητική περίοδο. Το αναπαραγωγικό σύστημα συνεργάζεται και αναπτύσσεται ταυτόχρονα με το ουροποιητικό. Συνεπώς, οποιαδήποτε ανεπάρκεια στα επίπεδα των ανδρογόνων, μπορεί να οδηγήσει σε διαταραχές της ανάπτυξης και των δύο συστημάτων. Επιπλέον, τα ανδρογόνα, κατέχουν κρίσιμο ρόλο στην ανάπτυξη των εξωτερικών γεννητικών οργάνων του άρρενος. Έχει βρεθεί ότι το DDE, που έχει αντιανδρογονική δράση, έχει συσχετισθεί με την εμφάνιση υποσπαδία. (Martínez-Frías et al., 2004)

Υπεύθυνα για την πρόκληση του υποσπαδία σε άρρενα νεογνά, θεωρούνται και τα εξωγενή συνθετικά οιστρογόνα. Σύμφωνα με την υπάρχουσα βιβλιογραφία, η έκθεση των γυναικών στις οιστρογονικές χημικές ουσίες DES και DDT, η οποία επιτυγχάνεται σε μεγάλο βαθμό μέσω της διατροφής τους, καθορίζει σημαντικά την αύξηση των περιστατικών του υποσπαδία. (Klip et al., 2002) Ο μηχανισμός δράσης και των δύο Ε.Δ. έγκειται στην ικανότητά τους να μειώνουν την βιοδιαθεσιμότητα της τεστοστερόνης στον οργανισμό. Αποτελεσματικά, επιτυγχάνεται η απορρύθμιση της ισορροπίας των φυλετικών ορμονών και των διαδικασιών της αναπαραγωγικής ανάπτυξης. (Guillette et al., 1995) Έρευνες φανερώνουν ότι η δισφαινόλη S και F, εξαιτίας της έντονης οιστρογονικής δράσης που διαθέτουν, είναι ικανές να αναστείλλουν την έκκριση της FSH και LH, με αποτέλεσμα να παραγκωνίζουν το μονοπάτι παραγωγής των ανδρογόνων. (Kaimal et al., 2021)

Οι Ε.Δ. που καταναλώνει η έγκυος μέσω της διατροφής της, ανιχνεύονται κυρίως με τη μορφή μυκητοκτόνων, ζιζανιοκτόνων και άλλων φαρμάκων και αποτελούν έναν από τους βασικούς ιθύνοντες για την πρόκληση ιστολογικών φθορών στον πλακούντα που έχουν συσχετισθεί με διαταραχές στην ανάπτυξη του εμβρύου, μεταξύ των οποίων συμπεριλαμβάνονται ο υποσπαδίας, η κρυπορχία και η επιβραδυσμένη ανάπτυξη του εμβρύου. (Fernandez et al., 2007; Pierik et al., 2004) Η παρουσία φυτοφαρμάκων στα φρούτα έχει βρεθεί να είναι σημαντικότερη σε σχέση με τα λαχανικά, γι' αυτό και έχουν συσχετιστεί σε μεγαλύτερο βαθμό με την εμφάνιση του υποσπαδία. (Giordano et al., 2018)

Επίσης, οι PAHs, τα τοξικά βαρέα μέταλλα, οι διοξίνες και οι διοξινομιμητικοί Ε.Δ. που εμπεριέχονται στα ψάρια τόσο του γλυκού, όσο και του αλμυρού νερού, έχουν ενοχοποιηθεί για την πρόκληση της εν λόγω συγγενούς ανωμαλίας σε άρρενα νεογνά, μετά την κατανάλωσή τους από έγκυες γυναίκες. (Giordano et al., 2008) Η επιμόλυνση των ψαριών αυτών, φαίνεται να οφείλεται στη μόλυνση των υπόγειων υδάτων λόγω της αποβολής βιομηχανικών και αστικών λυμάτων στην θάλασσα.

Μια κατηγορία Ε.Δ. που έχει συσχετιστεί με την πρόκληση υποσπαδία σε άρρενα νεογνά και ανιχνεύεται σε υψηλά επίπεδα στην περιεκτικότητα των τροφίμων, αποτελούν οι φθαλικές ενώσεις. Πιο συγκεκριμένα, έρευνα έχει αποδείξει ότι έγκυες γυναίκες οι οποίες είχαν εκτεθεί σε υψηλά επίπεδα φθαλικών ενώσεων, είχαν πολύ μεγαλύτερες πιθανότητες εμφάνισης υποσπαδία στους απογόνους τους, απ' ότι γυναίκες οι οποίες είχαν αντίστοιχα χαμηλά επίπεδα έκθεσης. (Estors Sastre et al., 2015)

Επίσης, αποτελέσματα μελετών μαρτυρούν ότι γυναίκες που ακολουθούσαν αυστηρά χορτοφαγική δίαιτα κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης τους, είχαν σημαντικά υψηλότερες πιθανότητες να αποκτήσουν παιδί με υποσπαδία. Τα φυτοφάρμακα που ανιχνεύονται στα φρούτα και στα λαχανικά, αποτελούν μια τεράστια κατηγορία χημικών ουσιών και μια από τις βασικότερες πηγές ανίχνευσης των χημικών ενδοκρινικών διαταρακτών, ενώ παράλληλα, έχουν θεωρηθεί υπεύθυνα για την πρόκληση πολυάριθμων αναπαραγωγικών ανωμαλιών, συμπεριλαμβανομένου και του υποσπαδία. (Cognez et al., 2019; Pierik et al., 2004)

Συσχέτιση μειωμένης πρωκτογεννητικής απόστασης με Ε.Δ.

Η ανάπτυξη του περινέου και η τελική διαμόρφωση της πρωκτογεννητικής απόστασης (Anogenital distance, AGD), παρουσιάζει μεγάλη ευαισθησία στα επίπεδα και την δράση των φυλετικών ορμονών. Συνεπώς, χημικές ουσίες που επιφέρουν ορμονική ανισορροπία στο ενδομήτριο περιβάλλον του άρρενος νεογνού όπως οι Ε.Δ., θεωρούνται ότι μπορούν να την επηρεάσουν.

Από την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, φαίνεται ότι η προγεννητική έκθεση σε Ε.Δ. με αντι-ανδρογονική δράση ευθύνεται για την πρόκληση μειωμένης AGD στο άρρεν νεογνό. (Romano-Riquer et al., 2007) Αντιπροσωπευτικό παράδειγμα τέτοιων Ε.Δ., αποτελούν οι φθαλικές ενώσεις, οι οποίες ανιχνεύονται σε μεγάλες ποσότητες στα τρόφιμα που καταναλώνουμε καθημερινά, ιδιαίτερα στα φυτικά προϊόντα. Έχει βρεθεί ότι η επίδραση των Ε.Δ. στην ελάττωση της AGD απόστασης, μπορεί να συμβεί τόσο προγεννητικά όσο και κατά την προ-εφηβική περίοδο. Ωστόσο, οι αλλαγές που συμβαίνουν μεταγεννητικά είναι πολύ λιγότερο αισθητές. (Kita et al., 2016) Επιπλέον, η 17α-αιθινυλοιστραδιόλη (17α-ethinylestradiol, EE2) και η BPA, αποτελούν δύο από τους πιο ισχυρούς οιστρογονικούς Ε.Δ. οι οποίοι έχουν συσχετιστεί με την ανάπτυξη του περινέου και της AGD, κατά την διάρκεια της προγεννητικής ανάπτυξης του εμβρύου. (Kolla et al., 2019) Οι φθαλικές ενώσεις και η δισφαινόλη Α έχουν φανεί ότι μειώνουν την AGD στα άρρενα νεογνά, ύστερα από έκθεση των εγκύων μητέρων τους σε αυτές. (Kaimal et al., 2021; Kolla et al., 2019) Τον ρόλο των Ε.Δ. στην διατάραξη της AGD επιβεβαιώνει έρευνα, η οποία φανέρωσε ότι η ενδομήτρια έκθεση θήλεων σε ανδρογονικά Ε.Δ., οδήγησε στην αύξηση της πρωκτογεννητικής της απόστασης. (Salazar-Martinez et al., 2004)

Το αλκοόλ επίσης, θεωρείται ένας από τους ισχυρούς παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση αναπαραγωγικών ανωμαλιών, εξαιτίας της υψηλής τους περιεκτικότητας σε Ε.Δ. Οι Ε.Δ. αυτοί, απαντώνται συνηθέστερα με την μορφή μυκητοκτόνων και φυτοφαρμάκων, όπως η προκυμιδόνη και η ιπροδιόνη. Ο μηχανισμός δράσης τους εστιάζει στην απορρύθμιση των λειτουργιών του άξονα HPG του εμβρύου, με τελικό αποτέλεσμα την εμφάνιση ανωμαλιών στην ανάπτυξη του γεννητικού συστήματος του άρρενος νεογνού, ύστερα από την έκθεση της μητέρας του στους παραπάνω Ε.Δ. (Giordano et al., 2008)

Μια πιθανή διατροφική πηγή έκθεσης των εγκύων γυναικών σε Ε.Δ., αποτελεί η κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων τα οποία δεν έχουν υποστεί παστερίωση. Αναλυτικότερα, οι αγελάδες κατά την διάνυση της εγκυμοσύνης τους συνεχίζουν να παράγουν γάλα, το οποίο διαθέτει υψηλά επίπεδα συγκεντρώσεων σε οιστρογόνα. Η διαδικασία της παστερίωσης του γάλακτος εξασφαλίζει την ελάττωση των επιπέδων αυτών, ωστόσο, γαλακτοκομικά προϊόντα όπως μη παστεριωμένες κρέμες, γιαούρτια, μαλακά τυριά και πολλά άλλα, διατηρούν την υψηλή τους περιεκτικότητα σε οιστρογόνα. Επομένως, επιτυγχάνεται η υπέρμετρη βιοσυσώρευση εξωγενών οιστρογόνων στον οργανισμό της εγκύου και του εμβρύου καθώς και η απορρύθμιση του άξονα HPG. (Sharpe et al., 1993)

2.3.3. Ε.Δ. στην διατροφή

Οι χημικοί ενδοκρινικοί διαταράκτες δύνανται να επιμολύνουν τον άνθρωπο διαμέσου πολλαπλών οδών και πηγών έκθεσης. Ωστόσο, παρά τις πολυάριθμες προσπάθειες του ανθρώπου να ελαχιστοποιήσει την έκθεσή του στα εν λόγω χημικά, η μόλυνσή του διαμέσου της τροφής, εξαιτίας των υπόγειων υδάτων, των φυτοφαρμάκων, των συσκευασιών τροφίμων και της βροχής, παραμένει σταθερή. Για τον λόγο αυτό, κρίνεται αναγκαία η προσεκτική μελέτη των Ε.Δ. που εντοπίζονται πιο συχνά στα τρόφιμα που καταναλώνει επί καθημερινή βάση. Αν και η λίστα των συγκεκριμένων χημικών διαταρακτών είναι αδιαμφισβήτητα μακροσκελής, οι φθαλικές ενώσεις και η BPA συναντώνται με μεγαλύτερη συχνότητα στην διατροφή του ανθρώπου και έχουν διερευνηθεί περισσότερο.

Φθαλικές ενώσεις (Phthalates)

Οι φθαλικές ενώσεις, ή αλλιώς φθαλικοί εστέρες, είναι το αποτέλεσμα της τεχνητής ένωσης διεστέρων με φθαλικό οξύ. Η παραγωγή τους άγγιξε τους εκατοντάδες χιλιάδες τόνους ετησίως, εξαιτίας του χαμηλού κόστους που διαθέτουν και των χρήσιμων ιδιοτήτων τους. Οι φθαλικές ενώσεις, προσδίδουν την χαρακτηριστική ευκαμψία στα PVC πλαστικά, γεγονός που οφείλεται στην αυξημένη διαλυτότητά τους στα έλαια. Οι πιο γνωστές ενώσεις της συγκεκριμένης κατηγορίας, οι οποίες έχουν αναγνωριστεί ως ενδοκρινικοί διαταράκτες από τον REACH και συναντώνται συχνότερα στα τρόφιμα είναι ο φθαλικός δι(2-αιθυλhexυλ)εστέρας [Di(2-ethylhexyl) phthlate, DEHP], ο φθαλικός δισοδεκυλεστέρας (Diisodecyl phthalate,

DIDP), ο φθαλικός διβουτυλεστέρας (Dibutyl phthalate, DBP), ο φθαλικός βενζυλοβουτυλοφθαλικός εστέρας (Benzyl butyl phthalate, BBP/BBzP) και ο φθαλικός διisononyl εστέρας (Diisononyl phthalate, DINP). Οι ενώσεις αυτές, εντοπίζονται πολύ συχνά τόσο στα φρούτα και στα λαχανικά, όσο και στα γαλακτομικά προϊόντα, τα δημητριακά, το κρέας, το ψάρι, τα καρυκεύματα, τα αναψυκτικά, το κρασί, τα έτοιμα γεύματα και τα έλαια. (Giuliani et al., 2020; Moraes da Costa et al., 2023). Η επιμόλυνση των προαναφερόμενων τροφίμων μπορεί να πραγματοποιηθεί σε πολλά στάδια της διαδικασίας παραγωγής, επεξεργασίας ή αποθήκευσής τους. (Kappenstein et al., 2012; Moraes da Costa et al., 2023). Συγκεκριμένα, έχει φανεί ότι οι φθαλικές ενώσεις ανιχνεύονται πρωτίστως στα χάρτινα, πλαστικά και μεταλλικά υλικά, αλλά και στα αγροχημικά που χρησιμοποιούνται στην διαδικασία παραγωγής ή συντήρησης των τροφίμων και στα δοχεία μεταφοράς και αποθήκευσης αυτών. (Giuliani et al., 2020; Kappenstein et al., 2012)

Έρευνες αναφέρουν, ότι η συγκέντρωση των φθαλικών ενώσεων στα τρόφιμα εξαρτάται σημαντικά από την περιεκτικότητα των τελευταίων σε λίπος, την οξύτητά τους, την περιεκτικότητά τους σε αιθανόλη, την θερμοκρασία στην οποία διατηρούνται ή παράγονται και την διάρκεια έκθεσης των τροφίμων υλικά υψηλής περιεκτικότητας σε φθαλικές ενώσεις. (Giuliani et al., 2020; Moraes da Costa et al., 2023)

Χαρακτηριστικό γνώρισμα των φθαλικών ενώσεων αποτελεί ο ταχύτατος μεταβολισμός τους σε ενεργούς μονοεστέρες. Το γεγονός αυτό δικαιολογεί τον σύντομο χρόνο ημι-ζωής τους. Συνεπώς, η μοναδική μέθοδος ανίχνευσής τους βασίζεται στον εντοπισμό των μεταβολιτών τους στα ούρα. Παρόλη την ταχεία τους αποδόμηση, οι εν λόγω Ε.Δ. διατηρούν σταθερά τα επίπεδα των συγκεντρώσεών τους στον ανθρώπινο οργανισμό, εξαιτίας της εκτεταμένης χρήσης τους στην παραγωγή υλικών και προϊόντων που χρησιμοποιούμε καθημερινά, αλλά και εξαιτίας της ανθεκτικότητάς τους στο περιβάλλον. (Duty et al., 2003) Σε αντίθεση με τον ανθρώπινο οργανισμό, οι φθαλικές ενώσεις όταν βρίσκονται στο περιβάλλον δεν αποδομούνται με την ίδια ευκολία, με αποτέλεσμα να παραμένουν περισσότερο καιρό ενεργές και να αυξάνουν την πιθανότητα επιμόλυνσης των ανθρώπων.

Η κατηγοριοποίηση των συγκεκριμένων Ε.Δ. γίνεται με βάση το μοριακό τους βάρος. Όσο μικρότερο είναι το μοριακό βάρος της ένωσης, τόσο πιο υδατοδιαλυτό είναι. Επομένως, εάν η πλευρική ομάδα μιας φθαλικής ένωσης είναι εκτεταμένου μήκους, καθίσταται αυτομάτως λιγότερο υδατοδιαλυτή. (Hauser et al., 2006) Οι φθαλικές ενώσεις είναι πολυάριθμες και δύνανται να εμφανίσουν διαφορετικές δράσεις ανάλογα την συγκέντρωση ή τη χημική τους δομή. Οι φθαλικές ενώσεις σε χαμηλές συγκεντρώσεις είναι ικανές να διαταράζουν το μονοπάτι της στεροειδογένεσης. (Giuliani et al., 2020) Οι εν λόγω ενώσεις είναι ιδιαίτερα διαδεδομένες για τον ρόλο τους ως ανταγωνιστικά μόρια των ανδρογόνων. (Kolla et al., 2019) Επιπλέον, έχουν ενοχοποιηθεί για τη βλαπτική επίδρασή τους στο DNA των γεννητικών κυττάρων των άρρενων εμβρύων. (Duty et al., 2003) Επιπλέον, έχουν ενοχοποιηθεί για το ρόλο τους στη διαδικασία της σπερματογένεσης και στα μονοπάτια της ορμονικής ανατροφοδότησης. Πιο συγκεκριμένα, οι υψηλές συγκεντρώσεις του BBzP είναι ικανές να αυξήσουν την έκκριση ινχιμπίνης, οδηγώντας στην μειωμένη έκκριση της ωοθυλακιοτρόπου ορμόνης και την αναστολή της σπερματογένεσης. (Swan Et al., 2005) Πέρα από αυτές τους τις δράσεις στον άνθρωπο, οι φθαλικές ενώσεις έχουν συσχετιστεί και με διαταραχές, όπως ο υποσπαδίας, η κρυπορχία και η μειωμένη AGD.

Οι φθαλικές ενώσεις είναι ισχυρά τοξικές και πανταχού παρούσες χημικές ουσίες, οι οποίες έχουν την ικανότητα διαπέρασης του πλακουντιακού φραγμού και διαταραχής της ανάπτυξης του γεννητικού συστήματος του άρρενος εμβρύου. (Giuliani et al., 2020) Ιδιαίτερα όταν η μόλυνση αφορά περισσότερους από έναν φαινολικούς εστέρες, το αποτέλεσμα της επίδρασής τους είναι μεγαλύτερο από αυτό που θα προέκυπτε από το άθροισμα της δράσης όλων αυτών ξεχωριστά. (Swan et al., 2005)

Δισφαινόλη Α (BPA)

Η δισφαινόλη Α (BPA) αποτελεί μια συνθετική χημική ουσία που προκύπτει από την συμπύκνωση ενός μορίου ακετόνης με δύο μόρια φαινόλης. Χαρακτηριστικό γνώρισμα της BPA και των υποκατάστατων της (BPs), αποτελεί η αυξημένη τους διαλυτότητα σε οργανικούς διαλύτες, γεγονός που έχει αποδειχθεί χρήσιμο στην βιομηχανία παραγωγής θερμοπλαστικών-πυρίμαχων πολυμερών και εποξικών ρητινών. Τα προαναφερόμενα υλικά, καλύπτουν ένα τεράστιο φάσμα προϊόντων.

Μερικά παραδείγματα αποτελούν η παραγωγή δοχείων αποθήκευσης τροφίμων και υγρών, προϊόντων προσωπικής φροντίδας, ιατρικού εξοπλισμού και θερμικών προϊόντων χαρτιού. (Kaimal et al., 2021) Επιπροσθέτως, μια ασυνήθιστη πηγή μόλυνσης του ανθρώπου από BPs, αποτελεί η σκόνη των εσωτερικών χώρων και η επιφάνεια του νερού. (Kolla et al., 2019)

Σε ότι αφορά στη χημική δομή των BPs, φαίνεται να εμφανίζουν ορισμένες ομοιότητες με την BPA, ωστόσο διαφοροποιούνται ελαφρώς. Τα υποκατάστατα αυτά χωρίζονται σε δύο κατηγορίες. Στην πρώτη κατηγορία, ανήκουν οι δισφαινόλες οι οποίες διαφοροποιούνται ως προς την πλευρική ομάδα, με αποτέλεσμα να προκύπτουν οι δισφαινόλες S, F, B κ.ά. Στην δεύτερη κατηγορία, συναντώνται οι χημικές ενώσεις που υποκαθιστούν τα δύο μόρια φαινόλης με αλογόνα και η χρήση τους εστιάζεται κυρίως στην παραγωγή θερμοπροστατευτικών υλικών και προϊόντων. (Wang et al., 2021)

Στην προσπάθεια ελαχιστοποίησης και τελικής εξάλειψης της χρήσης της BPA, προκλήθηκε η αλόγιστη χρήση των χημικών της υποκατάστατων (BPs). Ο χρόνος ημι-ζωής των BPs είναι σύντομος, εξαιτίας του ταχύ μεταβολισμού τους από τον οργανισμό, ωστόσο διαθέτουν την τάση βιοσυσσώρευσης στην κυκλοφορία του ανθρώπου εξαιτίας της καθημερινής, χρόνιας έκθεσής του σε αυτές. Οι κυριότερες πηγές έκθεσης στις δισφαινόλες αποτελούν οι πλαστικές συσκευασίες των τροφίμων, τα μαγειρικά σκεύη και οι εσωτερικές επικαλύψεις των κονσερβοποιημένων τροφίμων. Επομένως, οι ουσίες αυτές ανιχνεύονται σε υψηλές συγκεντρώσεις στα τρόφιμα, λόγω της επιμόλυνσής τους από τις συσκευασίες αποθήκευσής τους και των επεξεργασιών στις οποίες υπόκεινται. (Konieczna et al., 2015) Έρευνα έχει φανερώσει, ότι έγκυες γυναίκες που κατανάλωναν συστηματικά κονσερβοποιημένα τρόφιμα, είχαν υψηλότερες συγκεντρώσεις δισφαινόλης A στην κυκλοφορία τους. Εν αντιθέσει, γυναίκες οι οποίες ακολουθούσαν έναν πιο υγιεινό, διατροφικά τρόπο ζωής, αποφεύγοντας τις κονσερβοποιημένες τροφές και τα επεξεργασμένα τρόφιμα, διέθεταν χαμηλότερα επίπεδα συγκεντρώσεων για τον ίδιο Ε.Δ. (Pacyga et al., 2019) Επιπλέον, έχει παρατηρηθεί ότι τα επίπεδα της BPA τείνουν να είναι υψηλότερα σε τρόφιμα που έχουν pH ίσο με 5, απ' ότι είναι σε περισσότερο αλκαλικά ή όξινα τρόφιμα. (Schecter et al., 2010)

Σύμφωνα με την βιβλιογραφία, τα BPs εμφανίζουν παρόμοιες, αν όχι ισχυρότερες, δράσεις από αυτές της BPA. Πιο αναλυτικά, η BPA διαθέτει παρόμοια ισχύ με την οιστραδιόλη, γεγονός που οφείλεται στην παρόμοια χημική της δομή. (Rubin, 2011) Συμπληρωματικά, έχει αποδειχθεί ότι η δισφαινόλη A, άρα και τα BPs, είναι ικανά να εμφανίσουν επιπλέον δράσεις ως αντι-οιστρογόνα, ανδρογόνα και αντι-ανδρογόνα. (Chen et al., 2016; Rubin, 2011; Wang et al., 2021)

Παράλληλα, δεδομένα υποστηρίζουν την ανίχνευση της BPA στο μητρικό γάλα, γεγονός που διεγείρει τις ανησυχίες για πιθανή επιμόλυνση του νεογνού. (Ullah et al., 2019) Επιπροσθέτως, το δισφαινόλη F (BPF) είναι ικανή να εισέλθει στην εμβρυϊκή κυκλοφορία διαπερνώντας τον πλακουντιακό φραγμό. (Kaimal et al., 2021) Τα προαναφερθέντα δεδομένα, ενισχύουν την υπόθεση ότι η προγεννητική και μεταγεννητική περίοδος, αποτελούν ευάλωτες περιόδους στην ανάπτυξη του εμβρύου και του νεογνού έναντι των Ε.Δ.

Η BPA και τα BPs διαθέτουν την ικανότητα επίδρασης στα ορμονο-ευαίσθητα συστήματα ενός ανθρώπινου οργανισμού, συμπεριλαμβανομένου και του αναπαραγωγικού. (Kolla et al., 2019) Πιθανολογείται ότι η παρουσία τους ευθύνεται για την εμφάνιση μειωμένης απόστασης AGD σε άρρενα νεογνά και τη μειωμένη συγκέντρωση των επιπέδων της τεστοστερόνης, με ταυτόχρονη αύξηση της παραγωγής της 17β-οιστραδιόλης. (Sun et al., 2018) Επιπλέον, η χρήση της BPA έχει συσχετιστεί με την καθυστερημένη ανάπτυξη των νεογνών κατά την διάρκεια της προγεννητικής περιόδου, γεγονός που υποδηλώνει την ατελή σεξουαλική ανάπτυξη του εμβρύου. (Wang et al., 2021)

Επιπλέον, η BPA έχει συσχετιστεί με την αυξημένη παραγωγή δραστικών μορφών οξυγόνου (ROS) και την απορρύθμιση των αντιοξειδωτικών ενζύμων. Τα αποτελέσματα αυτών των λειτουργιών είναι καταστροφικά, σε ότι αφορά στην ακεραιότητα των κυττάρων του οργανισμού, ιδιαίτερα του αναπτυσσόμενου εμβρύου. Επομένως, οι παραγόμενες ROS, αποτελούν παράγοντα κινδύνου για την καταστροφή του DNA, σημαντικών κυτταρικών δομών, αλλά και αναπαραγωγικών δομών, όπως η επιδιδυμίδα. Συμπληρωματικά, δεδομένα μελετών έχουν αποδείξει την ισχυρή συσχέτιση μεταξύ της δισφαινόλης A και της προβληματικής έκφρασης της ωοθυλακιοτρόπου ορμόνης. Τα αποτελέσματα αυτής της δράσης πλήττουν άμεσα την γεννητική ανάπτυξη του αναπτυσσόμενου εμβρύου.

Η BPA και τα BPs αποτελούν κίνδυνο για την ομαλή ανάπτυξη και διαβίωση του γενικού πληθυσμού. Σε μια προσπάθεια ελαχιστοποίησης των επιπλοκών που παρουσιάζουν οι υπό μελέτη χημικές ουσίες, ο οργανισμός προστασίας του περιβάλλοντος (EPA) θέσπισε μια μέση τιμή δοσολογίας, κατά την οποία δεν εμφανίζεται καμία παρενέργεια (No Observed Adverse Effect level, NOAEL). Αυτή η τιμή, μέχρι σήμερα, έχει προσδιοριστεί μονάχα για το ανάλογο BPS και BPF και κυμαίνεται στα 10 mg/kg/d και 11mg/kg/d αντίστοιχα. Όσον αφορά την BPF, έχει προσδιοριστεί μάλιστα και η κατώτερη τιμή πρόσληψής της στην οποία παρατηρούνται επιπλοκές (Lowest Observed Adverse Effect Level, LOAEL), η οποία κυμαίνεται στα 20 mg/kg ημερησίως (Kaimal A. et al., 2021)

2.4. Συμπεράσματα & συζήτηση

Συνοψίζοντας, η βιβλιογραφία που ανακτήθηκε επιβεβαιώνει ότι οι Ε.Δ. είναι πανταχού παρόντα και αποτελούν μια από τις μεγαλύτερες απειλές για τον ανθρώπινο οργανισμό. Η κρισιμότητα της κατάστασης επιδεινώνεται, όταν λαμβάνουμε υπόψη την διαγενεακή επίδραση των ουσιών αυτών, αλλά και την τεράστια τοξικότητα που επιδεικνύουν, καθώς οι πιο μικρές συγκεντρώσεις τους είναι ικανές να θέσουν την υγεία του ανθρώπου σε κίνδυνο. Μέχρι σήμερα, οι γνώσεις μας επί του μηχανισμού δράσης των Ε.Δ. ως προς την εμφάνιση θηλεοποιητικών χαρακτηριστικών στον άνθρωπο, είναι περιορισμένες και καθόλου ξεκάθαρες. Για τον λόγο αυτό, χρήζει επιτακτικής ανάγκης η διεξαγωγή περισσότερων ερευνών, οι οποίες θα στοχεύουν στην *in vivo* αξιολόγηση των επιδράσεων των Ε.Δ., επί του αναπαραγωγικού συστήματος. Ωστόσο, δεν πρέπει να θεωρούνται αμελητέα τα δεδομένα που αντλούμε από τις μελέτες θηλαστικών, διότι μας παρέχουν ένα ισχυρό υπόβαθρο κατανόησης των πιθανολογούμενων μηχανισμών αλληλοεπίδρασης των προαναφερόμενων.

Η πλειοψηφία των μελετών στηρίζεται στην μελέτη των επιδράσεων που εμφανίζουν οι Ε.Δ. σε πληθυσμούς ποντικών. Παρ' όλα αυτά, πρέπει να ληφθεί σοβαρά υπόψη, ότι ο μεταβολικός ρυθμός των εν λόγω οργανισμών, είναι κατά έναν μεγάλο βαθμό ταχύτερος από αυτόν των ανθρώπων. (White & Seymour, 2003) Το γνώρισμα αυτό, καθιστά τα τρωκτικά αυτά λιγότερο επιρρεπή στις δράσεις των χημικών ενδοκρινικών διαταρακτών, απ' ότι είναι ο άνθρωπος. Κατά συνέπεια, η δοσολογία των Ε.Δ. η οποία είναι ικανή να προκαλέσει παρενέργειες στον άνθρωπο,

είναι χαμηλότερη συγκριτικά με εκείνη που επιφέρει τα ίδια αποτελέσματα στα ποντίκια.

Επιπλέον, οι σύγχρονες μελέτες εστιάζουν ολοένα και περισσότερο στην αλληλοεπίδραση των χημικών ενδοκρινικών διαταρακτών με το γενετικό προφίλ των εκτιθέμενων ανθρώπων. (Lehle & McCarrey, 2020) Η σχέση αυτή, ενδέχεται να δικαιολογήσει την διακύμανση των επιδράσεων που παρατηρούνται μεταξύ των ανθρώπων, ύστερα από την έκθεσή τους στον ίδιο Ε.Δ. Συμπληρωματικά, καθόλου αμελητέα δεν πρέπει να θεωρηθεί και η συνεισφορά της διατροφής, η οποία εικάζεται ότι διαθέτει προστατευτικούς μηχανισμούς, σε ορισμένες περιπτώσεις, έναντι ορισμένων δράσεων των Ε.Δ. Για τον λόγο αυτό, είναι αναγκαία η διεξαγωγή περαιτέρω ερευνητικών μελετών, οι οποίες θα αποσκοπούν στην διερεύνηση προστατευτικών μηχανισμών έναντι των χημικών ενδοκρινικών διαταρακτών, έχοντας ως πρώτη γραμμή αντιμετώπισης την διατροφή.

Συμπερασματικά, οι Ε.Δ. αποτελούν ένα αναπόσπαστο κομμάτι της καθημερινότητάς μας και είναι επείγουσα η ανάγκη διεξαγωγής μελετών για την διαλεύκανση των μηχανισμών δράσης τους και των μηχανισμών αλληλοεπίδρασής τους με το γενετικό υπόβαθρο και τον τρόπο ζωής των ανθρώπων. Ιδιαίτερα, σε ότι αφορά στις εγκύους, οφείλουν να μετριάζουν την έκθεσή τους σε γνωστούς, δραστικούς Ε.Δ., καθώς οι επιδράσεις αυτών είναι καθοριστικές για την υγεία του εμβρύου και τη φυσιολογική ανάπτυξή του.

Βιβλιογραφία

Ξενόγλωσση

Agarwal, A., Saleh, R. A., & Bedaiwy, M. A. (2003). Role of reactive oxygen species in the pathophysiology of human reproduction. *Fertility and Sterility*, 79(4), 829–843. Doi: [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(02\)04948-8](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(02)04948-8)

Aho, M., Koivisto, A. M., Tammela, T. L., & Auvinen, A. (2000). Is the incidence of hypospadias increasing? Analysis of Finnish hospital discharge data 1970-1994. *Environmental Health Perspectives*, 108(5), 463–465. Doi: <https://doi.org/10.1289/ehp.00108463>

Aitken, R. (1995). Free radicals, lipid peroxidation and sperm function. *Reproduction, Fertility and Development*, 7(4), 659. Doi: <https://doi.org/10.1071/rd9950659>

Anway, M. D., & Skinner, M. K. (2006). Epigenetic Transgenerational Actions of Endocrine Disruptors. *Endocrinology*, 147(6), s43–s49. Doi: <https://doi.org/10.1210/en.2005-1058>

Atanassova, N. N., Walker, M., McKinnell, C., Fisher, J. S., & Sharpe, R. M. (2005). Evidence that androgens and oestrogens, as well as follicle-stimulating hormone, can alter Sertoli cell number in the neonatal rat. *Journal of Endocrinology*, 184(1), 107–117. Doi: <https://doi.org/10.1677/joe.1.05884>

Barthold, J. S., & Redman, J. F. (1996). Association of epididymal anomalies with patent processus vaginalis in hernia, hydrocele and cryptorchidism. *The Journal of Urology*, 156(6), 2054–2056. Doi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8911389/>

Baskin, L. S., Himes, K., & Colborn, T. (2001). Hypospadias and endocrine disruption: is there a connection? *Environmental Health Perspectives*, 109(11), 1175–1183. Doi: <https://doi.org/10.1289/ehp.011091175>

Bhatia, R., Shiau, R., Petreas, M., Weintraub, J. M., Farhang, L., & Eskenazi, B. (2005). Organochlorine Pesticides and Male Genital Anomalies in the Child Health

and Development Studies. *Environmental Health Perspectives*, 113(2), 220–224. Doi: <https://doi.org/10.1289/ehp.7382>

Carizza, C., A. Antiba, Palazzi J, Cristiana Pistono, Morana, F., & Alarcón, M. (2009). Testicular maldescent and infertility. *Andrologia*, 22(3), 285–288. Doi: <https://doi.org/10.1111/j.1439-0272.1990.tb01982.x>

Castro, B., Sánchez, P., Torres, J. M., & Ortega, E. (2015). Bisphenol A, bisphenol F and bisphenol S affect differently 5 α -reductase expression and dopamine–serotonin systems in the prefrontal cortex of juvenile female rats. *Environmental Research*, 142, 281–287. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2015.07.001>

Chen, D., Kannan, K., Tan, H., Zheng, Z., Feng, Y.-L., Wu, Y., & Widelka, M. (2016). Bisphenol Analogues Other Than BPA: Environmental Occurrence, Human Exposure, and Toxicity—A Review. *Environmental Science & Technology*, 50(11), 5438–5453. Doi: <https://doi.org/10.1021/acs.est.5b05387>

Czeizel, A., & Tóth, J. (1990). Correlation between the birth prevalence of isolated hypospadias and parental subfertility. *Teratology*, 41(2), 167–172. Doi: <https://doi.org/10.1002/tera.1420410207>

Danzo, B. J. (1994). Structure-function relationships of rat androgen-binding protein/human sex-hormone binding globulin: the effect of mutagenesis on steroid-binding parameters. *ENDOCRINOLOGY*, 135(1), 157–167. Doi: <https://doi.org/10.1210/en.135.1.157>

Dickerson, S. M., & Gore, A. C. (2007). Estrogenic environmental endocrine-disrupting chemical effects on reproductive neuroendocrine function and dysfunction across the life cycle. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 8(2), 143–159. Doi: <https://doi.org/10.1007/s11154-007-9048-y>

Dolk, H., Vrijheid, M., Scott, J. E. S., Addor, M.-C., Botting, B., de Vigan, C., de Walle, H., Garne, E., Loane, M., Pierini, A., Garcia-Minaur, S., Physick, N., Tenconi, R., Wiesel, A., Calzolari, E., & Stone, D. (2004). Toward the effective surveillance of hypospadias. *Environmental Health Perspectives*, 112(3), 398–402. Doi: <https://doi.org/10.1289/ehp.6398>

Duty, S. M., Silva, M. J., Barr, D. B., Brock, J. W., Ryan, L., Chen, Z., Herrick, R. F., Christiani, D. C., & Hauser, R. (2003). Phthalate exposure and human semen parameters. *Epidemiology (Cambridge, Mass.)*, 14(3), 269–277. Doi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12859026/>

Emmen, J. M. A., McLuskey, A., Adham, I. M., Engel, W., Verhoef-Post, M., Themmen, A. P. N., Grootegeed, J. A. & Brinkmann, A.O. (2000). Involvement of insulin-like factor 3 (Insl3) in diethylstilbestrol-induced cryptorchidism. *Endocrinology*, 141(2), 846–846 DOI: 10.1210/endo.141.2.7379

Estors Sastre, B., Bragagnini Rodríguez, P., Fernández Atuan, R., Delgado Alvira, R., Rihuete Heras, M., & Gracia Romero, J. (2015). [Endocrine disrupting chemicals exposure and other parental factors in hypospadias and cryptorchidism etiology]. *Cirugia Pediatrica : Organo Oficial de La Sociedad Espanola de Cirugia Pediatrica*, 28(3). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27775306/>

Facemire, C. F., Gross, T. S., & Guillette, L. J. (1995). Reproductive impairment in the Florida panther: nature or nurture? *Environmental Health Perspectives*, 103(suppl 4), 79–86. Doi: <https://doi.org/10.1289/ehp.103-1519283>

Fernandez, M. F., Olmos, B., Granada, A., López-Espinosa, M. J., Molina-Molina, J.-M., Fernandez, J. M., Cruz, M., Olea-Serrano, F., & Olea, N. (2007). Human Exposure to Endocrine-Disrupting Chemicals and Prenatal Risk Factors for Cryptorchidism and Hypospadias: A Nested Case–Control Study. *Environmental Health Perspectives*, 115(Suppl 1), 8–14. <https://doi.org/10.1289/ehp.9351>

Gatti, J. M., Kirsch, A. J., Troyer, W. A., Perez-Brayfield, M. R., Smith, E. A., & Scherz, H. C. (2001). Increased incidence of hypospadias in small-for-gestational age infants in a neonatal intensive-care unit. *BJU International*, 87(6), 548–550. Doi: <https://doi.org/10.1046/j.1464-410x.2001.00088.x>

Ghassabian, A., & Trasande, L. (2018). Disruption in Thyroid Signaling Pathway: A Mechanism for the Effect of Endocrine-Disrupting Chemicals on Child Neurodevelopment. *Frontiers in Endocrinology*, 9. Doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00204>

Giordano, F., Carbone, P., Nori, F., Mantovani, A., Taruscio, D., & Figà-Talamanca, I. (2008). Maternal diet and the risk of hypospadias and cryptorchidism in the offspring. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*, 22(3), 249–260. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3016.2007.00918.x>

Giuliani, A., Zuccarini, M., Cichelli, A., Khan, H., & Reale, M. (2020). Critical Review on the Presence of Phthalates in Food and Evidence of Their Biological Impact. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(16), 5655. <https://doi.org/10.3390/ijerph17165655>

Gore, A. C. (2001). Environmental Toxicant Effects on Neuroendocrine Function. *Endocrine*, 14(2), 235–246. Doi: <https://doi.org/10.1385/endo:14:2:235>

Gore, A. C., Heindel, J. J., & Zoeller, R. T. (2006). Endocrine disruption for endocrinologists (and others). *Endocrinology*, 147(6 Suppl), S1-3. Doi: <https://doi.org/10.1210/en.2005-1367>

Gore, A. C., Wu, T. J., Oung, T., Lee, J. B., & Woller, M. J. (2002). A Novel Mechanism for Endocrine-Disrupting Effects of Polychlorinated Biphenyls: Direct Effects on Gonadotropin-Releasing Hormone Neurones. *Journal of Neuroendocrinology*, 14(10), 814–823. Doi: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2826.2002.00845.x>

Gray, L. E., Ostby, J. S., & Kelce, W. R. (1994). Developmental Effects of an Environmental Antiandrogen: The Fungicide Vinclozolin Alters Sex Differentiation of the Male Rat. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 129(1), 46–52. Doi: <https://doi.org/10.1006/taap.1994.1227>

Grocock, C. A., Charlton, H. M., & Pike, M. C. (1988). Role of the fetal pituitary in cryptorchidism induced by exogenous maternal oestrogen during pregnancy in mice. *Reproduction*, 83(1), 295–300. Doi: <https://doi.org/10.1530/jrf.0.0830295>

Guillette, L. J., Crain, D. A., Rooney, A. A., & Pickford, D. B. (1995). Organization versus activation: the role of endocrine-disrupting contaminants (EDCs) during embryonic development in wildlife. *Environmental Health Perspectives*, 103(suppl 7), 157–164. Doi: <https://doi.org/10.1289/ehp.95103s7157>

Hauser, R., Meeker, J. D., Duty, S., Silva, M. J., & Calafat, A. M. (2006). Altered Semen Quality in Relation to Urinary Concentrations of Phthalate Monoester and Oxidative Metabolites. *Epidemiology*, 17(6), 682–691. Doi: <https://doi.org/10.1097/01.ede.0000235996.89953.d7>

Hemminki, K., & Li, X. (2002). Cancer risks in Nordic immigrants and their offspring in Sweden. *European Journal of Cancer*, 38(18), 2428–2434. Doi: [https://doi.org/10.1016/s0959-8049\(02\)00496-3](https://doi.org/10.1016/s0959-8049(02)00496-3)

Hsieh, M. H., Eisenberg, M. L., Hittelman, A. B., Wilson, J. M., Tasian, G. E., & Baskin, L. S. (2012). Caucasian male infants and boys with hypospadias exhibit reduced anogenital distance. *Human Reproduction*, 27(6), 1577–1580. Doi: <https://doi.org/10.1093/humrep/des087>

Inadera, H. (2015). Neurological Effects of Bisphenol A and its Analogues. *International Journal of Medical Sciences*, 12(12), 926–936. Doi: <https://doi.org/10.7150/ijms.13267>

Jm, B. (2017). *Early-life Exposure to EDCs: Role in Childhood Obesity and Neurodevelopment*. Nature Reviews. Endocrinology. Doi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27857130/>

Jorge, J. C. (2016). Age of the Mother as a Risk Factor and Timing of Hypospadias Repair According to Severity. *Journal of Urology and Nephrology Open Access*, 2(1), 01–05. Doi: <https://doi.org/10.15226/2473-6430/2/1/00109>

Kaimal, A., Al Mansi, M. H., Dagher, J. B., Pope, C., Varghese, M. G., Rudi, T. B., Almond, A. E., Cagle, L. A., Beyene, H. K., Bradford, W. T., Whisnant, B. B., Bougouma, B. D. K., Rifai, K. J., Chuang, Y.-J., Campbell, E. J., Mandal, A., MohanKumar, P. S., & MohanKumar, S. M. J. (2021). Prenatal exposure to bisphenols affects pregnancy outcomes and offspring development in rats. *Chemosphere*, 276, Doi: <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2021.130118>

Kappenstein, O., Vieth, B., Luch, A., & Pfaff, K. (2012). Toxicologically Relevant Phthalates in Food. *Experientia Supplementum*, 87–106. https://doi.org/10.1007/978-3-7643-8340-4_4

Kato, Y., Haraguchi, K., Shibahara, T., Masuda, Y., & Kimura, R. (1998). Reduction of thyroid hormone levels by methylsulfonyl metabolites of polychlorinated biphenyl congeners in rats. *Archives of Toxicology*, 72(8), 541–544. Doi: <https://doi.org/10.1007/s002040050540>

Kelce, W. R., & Wilson, E. (1997). Environmental antiandrogens: developmental effects, molecular mechanisms, and clinical implications. *Journal of Molecular Medicine*, 75(3), 198–207. Doi: <https://doi.org/10.1007/s001090050104>

Kelce, W. R., Stone, C. R., Laws, S. C., Gray, L. E., Kemppainen, J. A., & Wilson, E. M. (1995). Persistent DDT metabolite p,p'-DDE is a potent androgen receptor antagonist. *Nature*, 375(6532), 581–585. Doi: <https://doi.org/10.1038/375581a0>

Khan, I. A., & Thomas, P. (2001). Disruption of Neuroendocrine Control of Luteinizing Hormone Secretion by Aroclor 1254 Involves Inhibition of Hypothalamic Tryptophan Hydroxylase Activity¹. *Biology of Reproduction*, 64(3), 955–964. Doi: <https://doi.org/10.1095/biolreprod64.3.955>

Kita, D. H., Meyer, K. B., Venturelli, A. C., Adams, R., Machado, D. L. B., Morais, R. N., Swan, S. H., Gennings, C., & Martino-Andrade, A. J. (2016). Manipulation of pre and postnatal androgen environments and anogenital distance in rats. *Toxicology*, 368-369, 152–161. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.tox.2016.08.021>

Klip, H., Verloop, J., van Gool, J. D., Koster, M. E., Burger, C. W., & van Leeuwen, F. E. (2002). Hypospadias in sons of women exposed to diethylstilbestrol in utero: a cohort study. *The Lancet*, 359(9312), 1102–1107. Doi: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(02\)08152-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(02)08152-7)

Kolla, S., McSweeney, D. B., Pokharel, A., & Vandenberg, L. N. (2019). Bisphenol S alters development of the male mouse mammary gland and sensitizes it to a peripubertal estrogen challenge. *Toxicology*, 424, 152234. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.tox.2019.06.005>

Konieczna, A., Rutkowska, A., & Rachoń, D. (2015). Health risk of exposure to Bisphenol A (BPA). *Roczniki Panstwowego Zakladu Higieny*, 66(1), 5–11. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25813067/>

Lehle, J. D., & McCarrey, J. R. (2020). Differential susceptibility to endocrine disruptor-induced epimutagenesis. *Environmental Epigenetics*, 6(1). Doi: <https://doi.org/10.1093/eep/dvaa016>

Lite, C., Raja, G. L., Juliet, M., Sridhar, V. V., Subhashree, K. D., Kumar, P., Chakraborty, P., & Arockiaraj, J. (2022). In utero exposure to endocrine-disrupting chemicals, maternal factors and alterations in the epigenetic landscape underlying later-life health effects. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 89, 103779. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.etap.2021.103779>

Longnecker, M. P., Klebanoff, M. A., Brock, J. W., Zhou, H., Gray, K. A., Needham, L. L., & Wilcox, A. J. (2002). Maternal Serum Level of 1,1-Dichloro-2,2-bis(p-chlorophenyl)ethylene and Risk of Cryptorchidism, Hypospadias, and Polythelia among Male Offspring. *American Journal of Epidemiology*, 155(4), 313–322. Doi: <https://doi.org/10.1093/aje/155.4.313>

Martínez-Frías, M. L., Prieto, D., Prieto, L., Bermejo, E., Rodríguez-Pinilla, E., & Cuevas, L. (2004). Secular decreasing trend of the frequency of hypospadias among newborn male infants in Spain. *Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology*, 70(2), 75–81. Doi: <https://doi.org/10.1002/bdra.10149>

McMahon, D. R., Kramer, S. A., & Husmann, D. A. (1995). Antiandrogen Induced Cryptorchidism in the Pig is Associated with Failed Gubernacular Regression and Epididymal Malformations. *The Journal of Urology*, 154(2), 553–557. Doi: [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(01\)67109-x](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(01)67109-x)

Meeker, J. D., Ryan, L., Barr, D. B., Herrick, R. F., Bennett, D. H., Bravo, R., & Hauser, R. (2004). The Relationship of Urinary Metabolites of Carbaryl/Naphthalene and Chlorpyrifos with Human Semen Quality. *Environmental Health Perspectives*, 112(17), 1665–1670. Doi: <https://doi.org/10.1289/ehp.7234>

Mocarelli, P., Gerthoux, P. M., Patterson, D. G., Milani, S., Limonta, G., Bertona, M., Signorini, S., Tramacere, P., Colombo, L., Crespi, C., Brambilla, P., Sarto, C., Carreri, V., Sampson, E. J., Turner, W. E., & Needham, L. L. (2008). Dioxin exposure, from infancy through puberty, produces endocrine disruption and affects

human semen quality. *Environmental Health Perspectives*, 116(1), 70–77. Doi: <https://doi.org/10.1289/ehp.10399>

Moore, L. D., Le, T., & Fan, G. (2012). DNA Methylation and Its Basic Function. *Neuropsychopharmacology*, 38(1), 23–38. Doi: <https://doi.org/10.1038/npp.2012.112>

Moraes da Costa, J., Kato, L. S., Galvan, D., Lelis, C. A., Saraiva, T., & Conte-Junior, C. A. (2023). Occurrence of phthalates in different food matrices: A systematic review of the main sources of contamination and potential risks. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 22(3), 2043–2080. <https://doi.org/10.1111/1541-4337.13140>

Nef, S. & Parada, L. F. (1999). Cryptorchidism in mice mutant for *Insl3*. *Nature genetics*, 22(3), 295–299. doi: 10.1038/10364

North, K., & Golding, J. (2000). A maternal vegetarian diet in pregnancy is associated with hypospadias. *BJU International*, 85(1), 107–113. <https://doi.org/10.1046/j.1464-410x.2000.00436.x>

Ormond, G., Nieuwenhuijsen, M. J., Nelson, P., Toledano, M. B., Iszatt, N., Geneletti, S., & Elliott, P. (2009). Endocrine Disruptors in the Workplace, Hair Spray, Folate Supplementation, and Risk of Hypospadias: Case–Control Study. *Environmental Health Perspectives*, 117(2), 303–307. Doi: <https://doi.org/10.1289/ehp.11933>

Pacyga, D. C., Sathyanarayana, S., & Strakovsky, R. S. (2019). Dietary Predictors of Phthalate and Bisphenol Exposures in Pregnant Women. *Advances in Nutrition*, 10(5), 803–815. <https://doi.org/10.1093/advances/nmz029>

Papadopoulou, E., Vafeiadi, M., Agramunt, S., Basagaña, X., Mathianaki, K., Karakosta, P., Spanaki, A., Koutis, A., Chatzi, L., Vrijheid, M., & Kogevinas, M. (2012). Anogenital Distances in Newborns and Children from Spain and Greece: Predictors, Tracking and Reliability. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*, 27(1), 89–99. Doi: <https://doi.org/10.1111/ppe.12022>

Pasqualotto, F. F., Sharma, R. K., Nelson, D. R., Thomas, A. J., & Agarwal, A. (2000). Relationship between oxidative stress, semen characteristics, and clinical

diagnosis in men undergoing infertility investigation. *Fertility and Sterility*, 73(3), 459–464. Doi: [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(99\)00567-1](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(99)00567-1)

Paulozzi, L. J. (1999). International trends in rates of hypospadias and cryptorchidism. *Environmental Health Perspectives*, 107(6), 297–302. doi: 10.1289/ehp.99107297

Pierik, F. H., Burdorf, A., Deddens, J. A., Juttmann, R. E., & Weber, R. F. A. (2004). Maternal and Paternal Risk Factors for Cryptorchidism and Hypospadias: A Case–Control Study in Newborn Boys. *Environmental Health Perspectives*, 112(15), 1570–1576. <https://doi.org/10.1289/ehp.7243>

Rao, B., Soufir, J. C., Martin, M., & David, G. (1989). Lipid peroxidation in human spermatozoa as related to midpiece abnormalities and motility. *Gamete Research*, 24(2), 127–134. Doi: <https://doi.org/10.1002/mrd.1120240202>

Rocheffort, H. (2017). Endocrine disruptors (EDs) and hormone-dependent cancers: Correlation or causal relationship? *Comptes Rendus Biologies*, 340(9-10), 439–445. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.crvi.2017.07.007>

Romano-Riquer, S. P., Hernández-Ávila, M., Gladen, B. C., Cupul-Uicab, L. A., & Longnecker, M. P. (2007). Reliability and determinants of anogenital distance and penis dimensions in male newborns from Chiapas, Mexico. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*, 21(3), 219–228. Doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-3016.2007.00810.x>

Rolfo, A., Nuzzo, A. M., De Amicis, R., Moretti, L., Bertoli, S., & Leone, A. (2020). Fetal–Maternal Exposure to Endocrine Disruptors: Correlation with Diet Intake and Pregnancy Outcomes. *Nutrients*, 12(6), 1744. <https://doi.org/10.3390/nu12061744>

Rubin, B. S. (2011). Bisphenol A: an endocrine disruptor with widespread exposure and multiple effects. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 127(1-2), 27–34. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2011.05.002>

Salazar-Martinez, E., Romano-Riquer, P., Yanez-Marquez, E., Longnecker, M. P., & Hernandez-Avila, M. (2004). Anogenital distance in human male and female newborns: a descriptive, cross-sectional study. *Environmental Health*, 3(1). Doi: <https://doi.org/10.1186/1476-069x-3-8>

Sathyanarayana, S., Grady, R., Redmon, J. B., Ivceck, K., Barrett, E., Janssen, S., Nguyen, R., Swan, S. H., & TIDES Study Team. (2015). Anogenital distance and penile width measurements in The Infant Development and the Environment Study (TIDES): methods and predictors. *Journal of Pediatric Urology*, 11(2), 76.e1-6. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpurol.2014.11.018>

Schecter, A., Malik, N., Haffner, D., Smith, S., Harris, T. R., Paepke, O., & Birnbaum, L. (2010). Bisphenol A (BPA) in U.S. Food. *Environmental Science & Technology*, 44(24), 9425–9430. <https://doi.org/10.1021/es102785d>

Sharma, A., Mollier, J., Brocklesby, R. W. K., Caves, C., Jayasena, C. N., & Minhas, S. (2020). Endocrine-disrupting chemicals and male reproductive health. *Reproductive Medicine and Biology*, 19(3), 243–253. Doi: <https://doi.org/10.1002/rmb2.12326>

Sharma, R. K., & Agarwal, A. (1996). Role of reactive oxygen species in male infertility. *Urology*, 48(6), 835–850. Doi: [https://doi.org/10.1016/s0090-4295\(96\)00313-5](https://doi.org/10.1016/s0090-4295(96)00313-5)

Sharpe, R. M., & Skakkebaek, N. E. (1993). Are oestrogens involved in falling sperm counts and disorders of the male reproductive tract? *The Lancet*, 341(8857), 1392–1396. Doi: [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(93\)90953-e](https://doi.org/10.1016/0140-6736(93)90953-e)

Sharpe, R., McKinnell, C., Kivlin, C., & Fisher, J. (2003). Proliferation and functional maturation of Sertoli cells, and their relevance to disorders of testis function in adulthood. *Reproduction*, 125(6), 769–784. Doi: <https://doi.org/10.1530/rep.0.1250769>

Skakkebaek, N. E., Rajpert-De Meyts, E., & Main, K. M. (2001). Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects: Opinion. *Human Reproduction*, 16(5), 972–978. Doi: <https://doi.org/10.1093/humrep/16.5.972>

Sun, X., Li, D., Liang, H., Miao, M., Song, X., Wang, Z., Zhou, Z., & Yuan, W. (2018). Maternal exposure to bisphenol A and anogenital distance throughout infancy:

A longitudinal study from Shanghai, China. *Environment International*, 121, 269–275. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.envint.2018.08.055>

Swan, S. H., Kruse, R. L., Liu, F., Barr, D. B., Drobni, E. Z., Redmon, J. B., Wang, C., Brazil, C., & Overstreet, J. W. (2003). Semen quality in relation to biomarkers of pesticide exposure. *Environmental Health Perspectives*, 111(12), 1478–1484. doi: <https://doi.org/10.1289/ehp.6417>

Swan, S. H., Main, K. M., Liu, F., Stewart, S. L., Kruse, R. L., Calafat, A. M., Mao, C. S., Redmon, J. B., Ternand, C. L., Sullivan, S., & Teague, J. L. (2005). Decrease in Anogenital Distance among Male Infants with Prenatal Phthalate Exposure. *Environmental Health Perspectives*, 113(8), 1056–1061. Doi: <https://doi.org/10.1289/ehp.8100>

Thankamony, A., Ong, K. K., Dungen, D. B., Acerini, C. L., & Hughes, I. A. (2009). Anogenital Distance from Birth to 2 Years: a Population Study. *Environmental Health Perspectives*, 117(11), 1786–1790. Doi: <https://doi.org/10.1289/ehp.0900881>

Thonneau, P. F., Candia, P., & Mieusset, R. (2003). Cryptorchidism: Incidence, Risk Factors, and Potential Role of Environment; An Update. *Journal of Andrology*, 24(2), 155–162. Doi: <https://doi.org/10.1002/j.1939-4640.2003.tb02654.x>

Toppari, J. (2001). Trends in the incidence of cryptorchidism and hypospadias, and methodological limitations of registry-based data. *Human Reproduction Update*, 7(3), 282–286. Doi: <https://doi.org/10.1093/humupd/7.3.282>

Ullah, A., Pirzada, M., Jahan, S., Ullah, H., Razak, S., Rauf, N., Khan, M., & Mahboob, S. (2019). Prenatal BPA and its analogs BPB, BPF, and BPS exposure and reproductive axis function in the male offspring of Sprague Dawley rats. *Human & Experimental Toxicology*, 38(12), 1344–1365. Doi: <https://doi.org/10.1177/0960327119862335>

Valavanidis, A., Vlachogianni, T., & Fiotakis, K. (2009). Tobacco Smoke: Involvement of Reactive Oxygen Species and Stable Free Radicals in Mechanisms of Oxidative Damage, Carcinogenesis and Synergistic Effects with Other Respirable

Particles. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 6(2), 445–462. Doi: <https://doi.org/10.3390/ijerph6020445>

Wang, Z., Zhou, Y., Liang, H., Miao, M., Chen, Y., Zhang, X., Song, X., & Yuan, W. (2021). Prenatal exposure to bisphenol analogues and digit ratio in children at ages 4 and 6 years: A birth cohort study. *Environmental Pollution*, 278, 116820. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2021.116820>

White, C. R., & Seymour, R. S. (2003). Mammalian basal metabolic rate is proportional to body mass^{2/3}. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 100(7), 4046–4049. Doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.0436428100>

Zimmermann, S., Steding, G., Emmen, J. M., Brinkmann, O., Nayernia, K., Holstein, A F., Engel, W. & Adham, I. M. (1999). Targeted disruption of the *Insl3* gene causes bilateral cryptorchidism. *Molecular endocrinology*, 13(5), 681–691. Doi: [10.1210/mend.13.5.0272](https://doi.org/10.1210/mend.13.5.0272).

Ünüvar, T., & Büyükgebiz, A. (2012). Fetal and Neonatal Endocrine Disruptors. *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*, 4(2), 51–60. Doi: <https://doi.org/10.4274/jcrpe.569>

Ελληνική

Moore, K. L., Dalley, A. F., & Agur, A. M. R. (2013). *ΚΛΙΝΙΚΗ ΑΝΑΤΟΜΙΑ*. Π. Χ. ΠΑΣΧΑΛΙΔΗΣ.

Τζιούφας, Α., & Βλαχογιαννόπουλος, Π. (2018). *Αρχές Παθοφυσιολογίας*. Broken Hill.

Ιστοσελίδες

<https://www.britannica.com/science/spermatogenesis>

<https://www.cdc.gov/ncbddd/birthdefects/surveillancemanual/quick-reference-handbook/hypospadias.html>

https://www.health.harvard.edu/a_to_z/undescended-testicle-a-to-z

http://www.iehconsulting.co.uk/IEH_Consulting/IEHCPubs/EndocrineDisrupters/WEYBRIDGE.pdf

<http://www.vivo.colostate.edu/hbooks/pathphys/endocrine/otherendo/pineal.html>

<https://www.wnyurology.com/content.aspx?chunkiid=99744>