

Gli interferenti endocrini: un aggiornamento sulle conoscenze pubblicato dal Programma Ambientale delle Nazioni Unite e dall'OMS

A cura di: Giacomo Toffol

Parole chiave: Interferenti endocrini, Industria chimica, Pesticidi, Salute riproduttiva, Patologie tiroidee, Disturbi mentali, Disturbi metabolici.

Keywords: Endocrine disruptors, Chemical industry, pesticides, Reproductive health, Thyroid diseases, Mental disorders, Metabolis disease.

Rif. Bibliografico: Bergman, Åke, et al. *State of the science of endocrine disrupting chemicals 2012: an assessment of the state of the science of endocrine disruptors prepared by a group of experts for the United Nations Environment Programme and World Health Organization*. World Health Organization, 2013.

Nel 2013 l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha pubblicato, in collaborazione con lo United Nations Environment Programme (UNEP) un aggiornamento delle conoscenze scientifiche disponibili sugli interferenti endocrini (IE). A 10 anni di distanza dal precedente rapporto prodotto dall' IPCS (International Programme on Chemical Safety) molti studi, sia osservazionali sull' uomo e sugli animali sia di laboratorio, hanno confermato la pericolosità di molte sostanze chimiche per la salute umana, ma ancor oggi quello che conosciamo sembra essere solamente la punta di un gigantesco iceberg che minaccia la salute attuale e futura della popolazione mondiale.

I concetti fondamentali che emergono da questo rapporto sono i seguenti:

- La salute umana e animale dipende dalle capacità di riprodursi e svilupparsi normalmente, e questo non è possibile senza un corretto funzionamento del sistema endocrino.
- Tre tipi di evidenze giustificano la preoccupazione della comunità scientifica sugli effetti delle sostanze chimiche con capacità di alterare le funzioni del sistema endocrino: l'elevata incidenza e il trend in continuo aumento di molti disordini correlati al sistema endocrino nell' uomo; l'osservazione di analoghe patologie correlate a disturbi del sistema endocrino in molte specie animali; l'identificazione in studi di laboratorio di correlazioni tra malattie e sostanze chimiche con effetto endocrino.
- Almeno 800 sostanze chimiche sono conosciute o sospettate di essere in grado di interferire con i recettori ormonali, la sintesi o il metabolismo degli ormoni. Tuttavia solo una piccola parte di esse è stata sottoposta a test per valutarne effetti sugli organismi viventi. Queste sostanze hanno diversi usi, quali pesticidi, ritardanti di fiamma in svariate applicazioni, additivi plastici e cosmetici senza contare poi i numerosi composti prodotti involontariamente o come residui di scarto dei sistemi di lavorazione dei prodotti finali.
- E' risaputo come gli effetti di queste sostanze sono molto maggiori durante determinate fasi dello sviluppo, quali lo sviluppo intrauterino e i primi mesi di vita, e l'età dello sviluppo puberale. E' noto inoltre come molte di queste sostanze possano agire in modo cumulativo e come questo non sia ancora stato evidenziato dagli studi effettuati, che si sono quasi tutti concentrati sul rapporto tra una singola classe di molecole e un gruppo di malattie, senza considerare l' effetto cocktail di queste sostanze.

- Le azioni governative messe in atto per ridurre l'esposizione a queste sostanze, seppur limitate, hanno dimostrato di essere efficaci in specifici casi (ad esempio i divieti e le restrizioni all'uso di piombo, clorpirifos, tributilina, PCB e molti altri POPs hanno determinato una riduzione dell'esposizione a queste sostanze) e devono essere ulteriormente perseguite.

Aspetti generali degli interferenti endocrini

Un interferente endocrino è definito come una sostanza o una miscela di sostanze esogene capace di alterare le funzioni del sistema endocrino e quindi di causare effetti avversi sulla salute di un organismo o della sua progenie.

Alcune di queste sostanze possono agire sui recettori ormonali con attività simile agli ormoni o come antagonisti. Altri possono agire direttamente sulle proteine che controllano il rilascio dell'ormone dai tessuti. Una ulteriore modalità di azione è l'alterazione dei meccanismi epigenetici ormono-dipendenti che definiscono e controllano lo sviluppo dei tessuti regolando l'epigenoma, ossia la combinazione di geni che può o non può essere espressa, con conseguente modificazione dello sviluppo normale. Proprio grazie a questa loro capacità alcuni interferenti si sono dimostrati in grado di provocare anche degli effetti transgenerazionali "ereditabili".

Gli IE producono degli effetti con curve di risposta non lineari sia in vitro che in vivo. Possono svolgere la loro attività come estrogeni, androgeni o con azione di tipo tiroideo. Possono inoltre svolgere azioni diverse simultaneamente.

Negli ultimi dieci anni è stato dimostrato che molte sostanze possono agire con effetto sinergico, determinando effetti non osservabili singolarmente.

Evidenze degli effetti degli interferenti endocrini sulla salute umana.

Negli ultimi anni sono emerse delle prove sia da studi su animali sia da osservazioni sull'uomo, degli effetti dannosi di queste sostanze chimiche in particolare durante l'esposizione materna e fetale e durante la giovinezza. Riassumiamo di seguito solo le più significative.

Salute riproduttiva femminile

Disturbi riproduttivi femminili come la sindrome dell'ovaio policistico (PCOS), i fibromi uterini e l'endometriosi sono le cause principali di infertilità e subfertilità e colpiscono rispettivamente dal 3 al 15%, il 25-50% e il 10-35% delle donne in età riproduttiva. Un ruolo degli IE nella multicasualità di queste disfunzioni è plausibile, anche se esistono solo pochi dati sperimentali sul ruolo di PCB, ftalati e diossina che supportano questa ipotesi.^{1 2}

Salute riproduttiva maschile

Esistono prove sufficienti che i disturbi riproduttivi maschili quali criptorchidismo, ipospadia e tumori delle cellule germinali testicolari, la cui origine avviene durante la vita fetale, sono in aumento e che questo aumento può essere almeno in parte legato alle esposizioni ambientali.

I tumori del testicolo sono aumentati negli ultimi 40-50 anni nella maggior parte dei paesi industrializzati, l'incidenza del criptorchidismo congenito varia tra l'1 ed il 9 % ed è aumentata in molti paesi, la frequenza dell'ipospadia è aumentata in numerose regioni dell'Australia, Europa, e Stati Uniti.^{3 4 5 6 7} Inoltre studi prospettici sulla popolazione generale di paesi del nord Europa, Germania, Spagna e Giappone dimostrano come il 20-40% dei giovani ha una qualità dello sperma inferiore a quella che viene considerata compatibile con una buona fecondità (concentrazione di spermatozoi inferiore a 40 milioni/millimetro).^{8 9 10}

Alcuni studi epidemiologici hanno dimostrato una debole associazione tra esposizione ad interferenti endocrini e criptorchidismo e ipospadia (studi su lavoratori agricoli, su esposti professionalmente a pesticidi clorurati, difenil eteri polibrominati (BDE) e diossine).^{11 12} Non esistono tuttavia prove certe, anche perché gli studi sono rari e con misure di esposizione non sempre ottimali.

Rapporto tra i sessi alla nascita

È dimostrato come l'esposizione ad elevate concentrazioni di diossina e ad alcune altre sostanze come alcuni PCB e alcuni pesticidi può determinare una alterazione del rapporto maschi/femmine alla nascita, che abitualmente è un valore costante in tutte le popolazioni umane.^{13 14 15} Il meccanismo con cui gli IE determinano queste modificazioni è ancora sconosciuto.

Disordini correlati alla tiroide

Le patologie e i disordini della tiroide rappresentano una porzione significativa e con una frequenza in crescita delle malattie nei bambini e negli adolescenti. Sia fattori genetici che ambientali entrano in causa in queste patologie, e le osservazioni effettuate negli animali da laboratorio e della fauna selvatica suggeriscono che l'esposizione a interferenti endocrini, in particolare durante la vita fetale, potrebbe svolgere un ruolo importante.

E' importante ricordare che un grave deficit di ormone tiroideo produce danni cerebrali importanti¹⁶ e che anche una moderata o transitoria insufficienza di questi ormoni può causare specifici difetti dello sviluppo.¹⁷ L'ipotiroidismo congenito, causato da disgenesia della tiroide durante lo sviluppo fetale, è una delle più importanti cause prevenibili di ritardo mentale, e la sua incidenza è quasi raddoppiata negli ultimi due decenni in diversi paesi studiati compresi gli USA, l'Australia, Italia¹⁸, il Nord dell'Inghilterra e la Grecia. Inoltre molti studi di popolazione riportano negli ultimi anni delle elevate incidenze di ipotiroidismo subclinico anche negli adolescenti¹⁹

Rispetto al 2002 esistono alcune prove di una correlazione tra esposizioni a interferenti endocrini e patologie correlate alla funzione tiroidea. Sono state identificate diverse sostanze chimiche che possono interferire direttamente con i recettori per l'ormone tiroideo o controllarne l'azione con altri processi.²⁰

Pediatri per un mondo possibile (PuMP)

Gruppo di studio sulle patologie correlate all'inquinamento ambientale dell'Associazione Culturale Pediatri
web: <http://pump.acp.it> - mail: pump@ACP.it

Una recente revisione della letteratura ha portato delle evidenze sulla responsabilità dei PCB e di altre sostanze tra cui ritardanti di fiamma bromurati, ftalati, bisfenolo A e sostanze chimiche perfluorurate nella genesi delle patologie tiroidee.²¹ Esistono inoltre prove sufficienti che correlano l' esposizione a PCB a una riduzione della funzione cognitiva in bambini.²²

Disturbi del neurosviluppo nei bambini

La potenziale relazione tra la crescente prevalenza di disturbi dello sviluppo neurologico e l'aumento dell'esposizione agli inquinanti negli ultimi decenni è stata oggetto di numerosi studi²³. A partire dagli anni 70 infatti è notevolmente aumentata l'incidenza di disturbi dello sviluppo neurologico precedentemente molto rari, quali autismo e disturbi autistici, ADHD, disturbi specifici dell' apprendimento, disturbi depressivi.^{24 25}

E' ormai noto che i bambini - soprattutto durante lo sviluppo fetale - sono molto sensibili agli effetti neurotossici di alcune sostanze come piombo e mercurio, anche a basse concentrazioni.²⁶ E' anche noto che gli ormoni svolgono molti ruoli critici nel neurosviluppo e che quindi le associazioni tra esposizioni chimiche e disturbi neurocomportamentali potrebbero essere plausibilmente legate ad alterazioni di processi endocrini.²⁷ Metalli come piombo e mercurio, ad esempio, possono alterare il neurosviluppo sia con effetti neurotossici diretti, sia con effetti sulla funzione tiroidea o attraverso meccanismi epigenetici.²⁸ E' noto che i meccanismi epigenetici, che svolgono un ruolo cruciale nella plasticità neuronale²⁹, sono potenziali obiettivi delle sostanze chimiche che possono alterare la funzione cognitiva, soprattutto quando l'esposizione avviene durante lo sviluppo prenatale e postnatale precoce.³⁰ Ci sono dimostrazioni sufficienti per concludere che l'esposizione ai PCB durante lo sviluppo fetale provoca dei deficit cognitivi (ad esempio, un più basso quoziente di intelligenza globale).³¹ E' da notare che a seguito del bando internazionale all' utilizzo dei PCB i livelli ematici di queste sostanze sono oggi sensibilmente inferiori di quanto non fossero negli anni 1970 - 1990 e uno studio recentemente effettuato in Germania ha suggerito che l'esposizione ai PCB agli attuali livelli ambientali non comprometta lo sviluppo neurologico.³²

Ci sono un certo numero di studi che supportano l'ipotesi che l' esposizione a Piombo, PCB e numerosi pesticidi organici fosforici rappresenta un importante fattore di rischio per disturbi da deficit dell'attenzione.^{33 34 35 36} Infine un recente studio ha dimostrato come la concentrazione di BPA e ftalati nelle urine materne durante la fase precoce della gravidanza è associata con iperattività ed atteggiamenti aggressivi nella prole di sesso femminile analizzata a due anni di età.³⁷

Ricordiamo infine che non vi è quasi nessuna informazione sugli effetti cumulativi di queste sostanze, a cui abitualmente la popolazione è esposta, e che verosimilmente possono essere maggiori della semplice somma degli effetti noti per le singole sostanze.

Disturbi metabolici

Obesità

La prevalenza dell' obesità è aumentata drammaticamente in molte parti del mondo negli ultimi 20 anni³⁸ e la cosa più importante è che il tasso di obesità e delle patologie ad essa correlate, come il diabete, è aumentato soprattutto nei bambini: stime americane indicano che più del 60% dei bambini di età maggiore di 10 anni sono obesi o lo diverranno nel corso della vita.³⁹ L'obesità è una complessa patologia correlate al sistema endocrino causata dall' interazione tra fattori genetici, comportamentali ed ambientali.⁴⁰ Questa correlazione giustifica una potenziale influenza degli interferenti endocrini sulla sua genesi,⁴¹ e giustifica l'ipotesi che le sostanze chimiche abbiano contribuito al rapido aumento della sua incidenza.^{42 43} Attualmente ci sono però solo limitate evidenze che l'esposizione ad alcune sostanze chimiche durante lo sviluppo (tributilina, bisfenolo A, pesticidi organo clorati e organo fosfati, inquinamento aereo, piombo, nicotina) possa influenzare l'incremento ponderale in bambini e ragazzi^{44 45 46} Queste sostanze chimiche sono anche denominate interferenti metabolici, o obesogeni.⁴⁷

Diabete tipo 2

Similmente all'obesità, le stime della prevalenza globale del diabete mettono in evidenza un incremento enorme negli ultimi tre decenni, con un numero stimato di persone affette più che raddoppiato. Si è passati da 153 (127-182) milioni di persone nel 1980 a 347 (314-382) milioni nel 2008⁴⁸. Di particolare interesse è il fatto che l'incidenza del diabete di tipo 2 è in aumento nei bambini e adolescenti a tassi simili a quelli degli aumenti di obesità; i dati provenienti dal Nord America mostrano che uno su quattro bambini in sovrappeso ha una ridotta tolleranza al glucosio⁴⁹. Numerosi interferenti endocrini sono stati implicati nello sviluppo del diabete di tipo 2, sia in studi su animali sia in studi epidemiologici. Tra essi bisfenolo A, ftalati, ritardanti di fiamma, arsenico, POP, e pesticidi⁵⁰. Nell'uomo vi è una crescente evidenza epidemiologica che esposizioni di adulti agli IE possano contribuire allo sviluppo del diabete di tipo 2: alcuni studi riportano un aumento del rischio dopo l'esposizione ai POP (tra cui PCB, DDE, diossina, pesticidi organoclorurati, esaclorobenzene), arsenico ed alcuni ritardanti di fiamma.^{51 52}

Complessivamente questi studi rendono plausibile la possibilità che l'esposizione alle sostanze chimiche durante la gravidanza possa contribuire non solo all' insorgenza di diabete di tipo 2 nella prole, ma anche al diabete gestazionale e nel tempo al diabete di tipo 2 nelle madri anche se a oggi mancano studi sull'uomo per molte delle sostanze che si sono dimostrate in grado di causare questi effetti negli animali da esperimento.

Esposizione umana agli interferenti endocrini

Un grande numero di sostanze chimiche appartenenti a classi diverse sono stati identificati come interferenti endocrini. Esse includono additivi presenti in materiali e beni di consumo (farmaceutici, prodotti per la cura della persona, prodotti elettronici, imballi per alimenti, vestiti ecc.), metalli e pesticidi di uso comune. Queste sostanze provengono da una varietà di sorgenti e contaminano l'ambiente durante la produzione, l'utilizzo, lo smaltimento.

Pediatri per un mondo possibile (PuMP)

Gruppo di studio sulle patologie correlate all' inquinamento ambientale dell' Associazione Culturale Pediatri
web: <http://pump.acp.it> - mail: pump@ACP.it

Le popolazioni sono quindi esposte a una complessa miscela di sostanze chimiche che possono essere persistenti (cioè rimanere intatte per svariati anni) e che si possono bioaccumulare, concentrandosi nei grassi o nei tessuti proteici, oppure possono essere meno persistenti ed essere rapidamente eliminate dall'organismo. Ci sono ancora limitate conoscenze sul tipo complessivo di queste miscele, e su come possono interagire con il sistema endocrino, tuttavia è chiaro come l'esposizione a queste miscele può determinare un rischio molto maggiore rispetto alla semplice somma delle singole esposizioni.⁵³

Le principali famiglie di sostanze chimiche con effetti endocrini noti o potenziali, identificate sulla base di revisioni di letteratura o rapporti ufficiali,^{54 55 56 57} sono le seguenti:

POPs (Inquinanti Organici Persistenti) La maggior parte delle sostanze definite come POP dalla Convenzione di Stoccolma⁵⁸ sono sostanze con azione endocrina. Benché molte di esse siano state vietate da numerosi anni, alcune, tra cui i PCB, sono ancora un problema a causa della loro persistenza nell'ambiente.

Altre sostanze chimiche persistenti e bioaccumulabili. Ci sono numerose altre sostanze organo alogenate oltre alle precedenti in fase di revisione per una inclusione nella convenzione di Stoccolma (esabromociclododecano, esaclorobutadiene, pentaclorofenolo...)

Plasticizzanti ed altri additivi contenuti in materiali e beni. Solo poche classi di questi composti chimici sono state analizzate per le loro proprietà di interferire con il sistema endocrino. I plasticizzanti, ad esempio gli ftalati, alcuni esteri degli acidi grassi e alcuni esteri organo fosfati sono comunemente usati come additivi in molti prodotti.

Idrocarburi policiclici aromatici. Sono inquinanti persistenti che si generano durante le combustioni incomplete dei materiali organici e possono essere anche contenuti nei cibi⁵⁹.

Composti fenolici alogenati e non alogenati Questi composti possono essere di origine commerciale, come metaboliti dei POP, o di origine naturale. Possono essere componenti dei pesticidi e di alcuni ritardanti di fiamma.

Pesticidi di uso corrente. Molti di essi possono accumularsi nei suoli e nelle acque. Oltre che nelle coltivazioni, vengono utilizzati anche per altri impieghi, ad esempio nei materiali da costruzione.

Farmaci ed additivi dei prodotti per la cura della persona. Gli ormoni ed altre sostanze contenute nei farmaci, vengono eliminati nell'ambiente contaminando così le acque. Gli studi su queste sostanze sono rari, e quasi solamente su animali da esperimento.

Metalli e metalloidi Molti di essi sono interferenti endocrini. Oltre ad essere presenti in natura sono utilizzati in molti prodotti commerciali, e possono essere rilasciati durante la produzione, l'utilizzo e soprattutto lo smaltimento.

Fonti di esposizione

Molte sostanze chimiche con caratteristiche di interferenti endocrini sono presenti in materiali (imballaggi) beni (apparecchiature elettroniche, prodotti per la pulizia della casa) prodotti per la cura della persona (cosmetici, lozioni, saponi, shampoo) e farmaci. Sono rilasciati in acqua, nel suolo e nell'atmosfera durante la produzione, l'utilizzo e lo smaltimento. Le sorgenti di emissione possono essere puntiformi (acque di smaltimento di fabbriche, terreni o abitazioni) e non puntiformi (terreni agricoli, emissioni urbane) e le sostanze si possono diffondere in modo ubiquitario per via naturale (venti, correnti oceaniche...) Le fonti di esposizione per l'uomo sono multiple: ingestione dei cibi, polvere e acqua, inalazione di particelle volatili e assorbimento trans dermico.

Nei cibi sono stati individuati POPs, pesticidi, additivi degli imballaggi, metalli e IPA. I cosmetici e altri prodotti per la cura del corpo (shampoo, dentifrici, lozioni, saponi) contengono profumi, solventi, preservanti, elasticizzanti, stabilizzanti, sostanze antimicrobiche e metalli. Molti sono aggiunti appositamente, ma molti sono dei contaminanti senza alcuna utilità. Alcune sostanze farmaceutiche per uso umano o veterinario (contraccettivi e altre terapie ormonali, regolatori lipidici, beta bloccanti, anti depressivi, antibiotici) contengono IE. Prodotti per la casa, la scuola o i posti di lavoro ed i giardini come tovagliolini, giochi, apparecchiature elettroniche, materiali di costruzione, pitture, carta, contengono una serie di IE inclusi ritardanti di fiamma, sostanze antimicrobiche e stabilizzanti, elasticizzanti, profumi, solventi, metalli e pesticidi. Molti interferenti si possono rinvenire in concentrazioni elevate nella polvere di casa e questa può essere una sorgente importante soprattutto per i bambini. Le discariche di materiali elettrici sono state infine recentemente individuate come una ulteriore fonte di esposizione.

Conclusioni

E' ormai chiaro che un grosso numero di malattie non contagiose vede la sua genesi nelle fasi iniziali di sviluppo degli organismi. E' altrettanto chiaro che uno dei principali fattori di rischio di queste malattie è l'esposizione ad IE durante queste fasi dello sviluppo. Centinaia sono le sostanze di questo tipo cui noi siamo esposti, tanto che è ormai impossibile identificare nel mondo una popolazione che non sia esposta a queste sostanze, anche se le informazioni e le conoscenze in nostro possesso derivano principalmente da studi effettuati nella parte più evoluta del mondo, mentre mancano dati relativi a molte altre regioni, in particolare Africa, Asia, America centrale e del sud.

Bisogni futuri

E' importante non concentrare gli sforzi su una singola sostanza e una singola malattia alla volta, ma studiare meglio le miscele di sostanze chimiche, tenendo conto delle caratteristiche e correlazioni di tutto il sistema immunitario. Gli IE noti potrebbero non essere rappresentativi dell'intera gamma di molecole implicate, quindi sono necessarie ricerche per identificare altre possibili molecole con questi effetti. Degli screening e dei sistemi di test che possano identificare il potenziale effetto di interferente endocrino di determinate sostanze sono in fase di studio da parte di numerose agenzie governative.

Pediatri per un mondo possibile (PuMP)

Gruppo di studio sulle patologie correlate all'inquinamento ambientale dell'Associazione Culturale Pediatri
web: <http://pump.acp.it> - mail: pump@ACP.it

Questi nuovi approcci sono importanti in considerazione dell'elevato numero di sostanze in commercio non ancora mai testate, oltre che delle nuove emissioni di sostanze. E' fondamentale conoscere la natura degli IE a cui siamo esposti, e avere informazioni sulla loro concentrazione nel sangue, placenta, liquido amniotico e altri tessuti. E' inoltre fondamentale che queste valutazioni siano fatte lungo tutta la vita, e particolarmente nelle età più critiche, come lo sviluppo fetale, la prima infanzia, l'età riproduttiva. E' fondamentale riuscire a identificare tutti i prodotti chimici con potenziale effetto di interferente, compresi i sottoprodotti sconosciuti o non intenzionali che si formano durante i processi di produzione dei beni. Ad oggi solo i principi attivi contenuti nei prodotti farmaceutici e nei pesticidi devono per legge essere documentati nel prodotto finale, mentre ciò non è ancora obbligatorio per le sostanze chimiche contenute in molti altri articoli, materiali e merci. I prodotti per l'igiene personale e i cosmetici ad esempio, in cui il numero di sostanze chimiche utilizzate si conta a migliaia, necessiterebbero di un obbligo analogo relativamente alla loro composizione.

Metodi di valutazione delle prove.

Infine va ricordato che non vi è attualmente nessun sistema ampiamente accettato per valutare la forza dell'evidenza dell'associazione tra esposizione a sostanze chimiche (compresi gli IE) ed effetti sulla salute. La necessità di sviluppare un miglior approccio per valutare la forza delle prove, insieme a migliori metodi per la valutazione del rischio, è ampiamente riconosciuta. A causa della differenza tra scienze ambientali e scienze cliniche la valutazione delle prove e le decisioni che governano questa seconda scienza non sono applicabili alle esposizioni ai contaminanti ambientali, tra cui gli IE. Sarà quindi necessario sviluppare nuovi approcci metodologici per risolvere questo problema.

¹ Kandaraki E, Chatzigeorgiou A, Livadas S, (2011). Endocrine disruptors and polycystic ovary syndrome (PCOS): Elevated serum levels of bisphenol A in women with PCOS. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 96(3):E480.

² Weuve J, Hauser R, Calafat AM, Missmer SA, Wise LA (2010). Association of exposure to phthalates with endometriosis and uterine leiomyomata: findings from NHANES, 1999–2004. *Environmental Health Perspectives*, 118(6):825.

³ Richiardi L, Bellocco R, Adami HO, Torrang A, Barlow L, Hakulinen T, Rahu M, Stengrevics A, Storm H, Tretli S, Kurtinaitis J, Tyczynski JE, Akre O (2004). Testicular cancer incidence in eight Northern European countries: Secular and recent trends. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 13(12):2157-2166.

⁴ Toppari J, Virtanen HE, Main KM, Skakkebaek NE (2010). Cryptorchidism and hypospadias as a sign of testicular dysgenesis syndrome (TDS): Environmental connection. *Birth Defects Research, Part A: Clinical and Molecular Teratology*, 88(10):910-919.

⁵ Paulozzi LJ (1999). International trends in rates of hypospadias and cryptorchidism. *Environmental Health Perspectives*, 107(4):297-302.

⁶ Nassar N, Bower C, Barker A (2007). Increasing prevalence of hypospadias in Western Australia, 1980-2000. *Archives of Disease in Childhood*, 92(7):580-584.

⁷ Lund L, Engebjerg MC, Pedersen L, Ehrenstein V, Norgaard M, Sørensen HT (2009). Prevalence of hypospadias in Danish boys: a longitudinal study, 1977-2005. *European Urology*, 55(5):1022-1026.

⁸ Bonde JPE, Ernst E, Jensen TK, Hjollund NHI, Kolstad H, Henriksen TB, Scheike T, Giwercman A, Olsen J, Skakkebaek NE (1998). Relation between semen quality and fertility: a population-based study of 430 first-pregnancy planners. *Lancet*, 352(9135):1172-1177.

⁹ Guzik DS, Overstreet JW, Factor-Litvak P, Brazil CK, Nakajima ST, Coutifaris C, Carson SA, Cisneros P, Steinkampf MP, Hill JA, Xu D, Vogel DL, Network NCRM (2001). Sperm morphology, motility, and concentration in fertile and infertile men. *New England Journal of Medicine*, 345(19):1388-1393.

- ¹⁰ Skakkebaek NE (2010). Normal reference ranges for semen quality and their relations to fecundity. *Asian Journal of Andrology*, 12(1):95-98.
- ¹¹ Carmichael SL, Herring AH, Sjodin A, Jones R, Needham L, Ma C, Ding K, Shaw GM (2010). Hypospadias and halogenated organic pollutant levels in maternal mid-pregnancy serum samples. *Chemosphere*, 80(6):641-646.
- ¹² Rocheleau CM, Romitti PA, Dennis LK (2009). Pesticides and hypospadias: a meta-analysis. *Journal of Pediatric Urology*, 5(1):17-24.
- ¹³ Mocarelli P, Gerthoux PM, Ferrari E, Patterson DG, Kieszak SM, Brambilla P, Vincoli N, Signorini S, Tramacere P, Carreri V, Sampson EJ, Turner WE, Needham LL (2000). Paternal concentrations of dioxin and sex ratio of offspring. *Lancet*, 355(9218):1858-1863.
- ¹⁴ Goldsmith JR (1997). Dibromochloropropane: Epidemiological findings and current questions. *Preventive Strategies for Living in A Chemical World: A Symposium in Honor of Irving J. Selikoff*, 837:300-306.
- ¹⁵ Hertz-Picciotto I, Jusko TA, Willman EJ, Baker RJ, Keller JA, Teplin SW, Charles MJ (2008). A cohort study of in utero polychlorinated biphenyl (PCB) exposures in relation to secondary sex ratio. *Environmental Health*, 7.
- ¹⁶ Chen ZP, Hetzel BS (2010). Cretinism revisited. *Best Practice and Research. Clinical Endocrinology and Metabolism*, 24(1):39-50.
- ¹⁷ Oerbeck B, Reinvang I, Sundet K, Heyerdahl S (2007). Young adults with severe congenital hypothyroidism: Cognitive event related potentials (ERPs) and the significance of an early start of thyroxine treatment. *Scandinavian Journal of Psychology*, 48(1):61-67.
- ¹⁸ Corbetta C, Weber G, Cortinovis F, Calebiro D, Passoni A, Vigone MC, Beck-Peccoz P, Chiumello G, Persani L (2009). A 7-year experience with low blood TSH cutoff levels for neonatal screening reveals an unsuspected frequency of congenital hypothyroidism (CH). *Clinical Endocrinology*, 71(5):739-745. <http://www.cdc.gov/nchs/nhanes/nh3data.htm>
- ¹⁹ <http://www.cdc.gov/nchs/nhanes/nh3data.htm>
- ²⁰ Gilbert ME, Rovet J, Chen ZP, Koibuchi N (2012). Developmental thyroid hormone disruption: Prevalence, environmental contaminants and neurodevelopmental consequences. *Neurotoxicology*, 33(4):842-852.
- ²¹ Boas M, Feldt-Rasmussen U, Main KM (2011). Thyroid effects of endocrine disrupting chemicals. *Molecular and Cellular Endocrinology*
- ²² Schantz SL, Widholm JJ, Rice DC (2003). Effects of PCB exposure on neuropsychological function in children. *Environmental Health Perspectives*, 111(3):357-576.
- ²³ Landrigan PJ, Goldman LR (2011). Protecting children from pesticides and other toxic chemicals. *Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology*, 21(2):119-120.
- ²⁴ Rice CD (2007). Prevalence of autism spectrum disorders--autism and developmental disabilities monitoring network, six sites, United States, 2000. *MMWR Surveillance Summaries*, 56(1):1-11.
- ²⁵ Polanczyk G, de Lima MS, Horta BL, Biederman J, Rohde LA (2007). The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and meta-regression analysis. *The American journal of psychiatry*, 164(6):942-948
- ²⁶ Needleman H (2009). Low level lead exposure: history and discovery. *Annals of Epidemiology*, 19(4):235-238.
- ²⁷ Jugan ML, Levi Y, Blondeau JP (2010). Endocrine disruptors and thyroid hormone physiology. *Biochemical Pharmacology*, 79(7):939-947.
- ²⁸ Takser L, Mergler D, Baldwin M, de Grosbois S, Smargiassi A, Lafond J (2005). Thyroid hormones in pregnancy in relation to environmental exposure to organochlorine compounds and mercury. *Environmental Health Perspectives*, 113(8):1039-1045.
- ²⁹ Borrelli E, Nestler EJ, Allis CD, Sassone-Corsi P (2008). Decoding the epigenetic language of neuronal plasticity. *Neuron*, 60(6):961-974.
- ³⁰ Bellinger D (2008). Environmental neurotoxicants and child development. *International Journal of Psychology*, 43(3-4):358-358.
- ³¹ Carpenter DO (2006). Polychlorinated biphenyls (PCBs): routes of exposure and effects on human health. *Reviews on Environmental Health*, 21(1):1-23.
- ³² Wilhelm M, Ranft U, Kramer U, Wittsiepe J, Lemm F, Furst P, Eberwein G, Winneke G (2008). Lack of neurodevelopmental adversity by prenatal exposure of infants to current lowered PCB levels: comparison of two German birth cohort studies. *Journal of Toxicology and Environmental Health. Part A*, 71(11-12):700-702.
- ³³ Eubig PA, Aguiar A, Schantz SL (2010). Lead and PCBs as risk factors for attention deficit/hyperactivity disorder. *Environmental Health Perspectives*, 118(12):1654-1667.
- ³⁴ Kuehn BM (2010). Increased risk of ADHD associated with early exposure to pesticides, PCBs. *JAMA*, 304(1):27-28.
- ³⁵ Xu X, Nembhard WN, Kan H, Kearney G, Zhang ZJ, Talbott EO (2011). Urinary trichlorophenol levels and increased risk of attention deficit hyperactivity disorder among US school-aged children. *Occupational and Environmental Medicine*, 68(8):557-561.
- ³⁶ Calderon N, Eskenazi B (2010). Organophosphate pesticide exposure and attention in young Mexican-American children: the CHAMACOS study. *Environmental Health Perspectives*, 118(12):1768-1774.

- ³⁷ Yolton K, Xu Y, Strauss D, Altaye M, Calafat AM, Khoury J (2011). Prenatal exposure to bisphenol A and phthalates and infant neurobehavior. *Neurotoxicology and Teratology*, 33(5):558-566.
- ³⁸ Sassi F, Devaux M, Cecchini M, Rusticelli E (2009). The obesity epidemic: Analysis of past and projected future trends in selected OECD countries", OECD Health Working Papers, No. 45, OECD, Publishing <http://dx.doi.org/10.1787/225215402672>.
- ³⁹ Oken E, Gillman MW (2003). Fetal origins of obesity. *Obesity Research*, 11(4):496-506.
- ⁴⁰ Stanley S, Wynne K, McGowan B, Bloom S (2005). Hormonal regulation of food intake. *Physiological Reviews*, 85(4):1131-1158.
- ⁴¹ Ropero AB, Alonso-Magdalena P, Quesada I, Nadal A (2008). The role of estrogen receptors in the control of energy and glucose homeostasis. *Steroids*, 73(9-10):874-879.
- ⁴² Newbold RR (2010). Impact of environmental endocrine disrupting chemicals on the development of obesity. *Hormones (Athens)*, 9(3):206-217.
- ⁴³ Keith SW, Redden DT, Katzmarzyk PT, (2006). Putative contributors to the secular increase in obesity: exploring the roads less traveled. *International Journal of Obesity*, 30(11):1585-1594.
- ⁴⁴ Tang-Peronard JL, Andersen HR, Jensen TK, Heitmann BL (2011). Endocrine-disrupting chemicals and obesity development in humans: a review. *Obesity Reviews*, 12(8):622-636.
- ⁴⁵ La Merrill M, Birnbaum LS (2011). Childhood obesity and environmental chemicals. *Mount Sinai Journal of Medicine*, 78(1):22-48.
- ⁴⁶ Heindel JJ (2011). The Obesogen Hypothesis of Obesity: Overview and Human Evidence Obesity Before Birth. In: (Lustig RH ed.), pp. 355-365. Springer US.
- ⁴⁷ Casals-Casas C, Desvergne B (2011). Endocrine disruptors: from endocrine to metabolic disruption. *Annual Review of Physiology*, 73:135-162.
- ⁴⁸ Danaei G, Finucane MM, Lu Y, GBMRF (2011). National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants. *Lancet*, 378(9785):31-40.
- ⁴⁹ Pleis JR, Lucas JW, Ward BW (2009). Summary health statistics for U.S. adults: National Health Interview Survey, 2008. *Vital and Health Statistics. Series 10: Data from the National Health Survey*, (242):1-157.
- ⁵⁰ Alonso-Magdalena P, Quesada I, Nadal A (2011). Endocrine disruptors in the etiology of type 2 diabetes mellitus. *Nature Reviews. Endocrinology*, 7(6):346-353.
- ⁵¹ Neel BA, Sargis RM (2011). The paradox of progress: environmental disruption of metabolism and the diabetes epidemic. *Diabetes*, 60(7):1838-1848.
- ⁵² IPCS (2011). *DDT in indoor residual spraying: Human health aspects*, International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, Geneva, Switzerland.
- ⁵³ National Research Council (2008). *Phthalates and cumulative risk assessment: The task ahead*. Washington, DC, National Academies Press.
- ⁵⁴ US EPA (2010a). *Endocrine disruptor screening program; Second list of chemicals for Tier 1 screening*. Environmental Protection Agency (EPA).
- ⁵⁵ Kortenkamp A, Martin O, Faust M, Evans R, McKinlay R, Orton F, Rosivatz E (2011). *State of the Art Assessment of Endocrine Disruptors, Final Report*. European Commission, DG Environment, Project Contract Number 070307/2009/550687/SER/D3, 23 December 2011.
- ⁵⁶ EEA (2012). *The impacts of endocrine disruptors on wildlife, people and their environments – The Weybridge+15 (1996–2011) report*. Copenhagen, Denmark, European Environment Agency.
- ⁵⁷ TEDX (2011). TEDX List of Potential Endocrine Disruptors. [http:// www.endocrinedisruption.org/endocrine.TEDXList.overview.php](http://www.endocrinedisruption.org/endocrine.TEDXList.overview.php). Paonia, CO, The Endocrine Disruption Exchange, Inc.
- ⁵⁸ The Stockholm Convention (<http://chm.pops.int>)
- ⁵⁹ Fatoki OS, Ximba BJ, Opeolu BO (2011). Polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) in food and environmental samples: An overview. *Fresenius Environmental Bulletin*, 20(8a):2012-2020.