

ΔΙΑΤΑΡΑΞΗ ΕΝΔΟΚΡΙΝΙΚΗΣ ΙΣΟΡΡΟΠΙΑΣ ΑΠΟ ΤΟΞΙΚΕΣ ΟΥΣΙΕΣ ΤΟΥ ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΟΣ

Φ. Χαρσούλης

Τα τελευταία χρόνια συσσωρεύθηκε εκτενής βιβλιογραφία για τις βλαπτικές επιδράσεις που μπορεί να προκληθούν στο έμβρυο και στο νεογνό από τις συνθετικές χημικές ουσίες, οι οποίες μπορεί να επηρεάσουν τις ορμόνες, τους νευροδιαβιβαστές και τους αυξητικούς παράγοντες, που ελέγχουν την αύξηση και την ομαλή ανάπτυξη του¹. Οι ανεπιθύμητες αυτές επιδράσεις σε πολλές περιπτώσεις είναι μη αναστρέψιμες. Η γνώση τους αποτελεί πρόσθετη πληροφόρηση, η οποία θα βοηθήσει τον κλινικό ιατρό να σχηματίσει ολοκληρωμένη αντίληψη μιας ενδοκρinoπάθειας. Ο λόγος είναι ότι η επελευθερωμένη βλάβη είναι ενδεχόμενο να μην αναγνωριστεί κατά τη γέννηση, αλλά οι επιδράσεις αυτές να εκδηλωθούν π.χ. ως έκπτωση λειτουργίας ενός αδένου ή αλλαγή της συμπεριφοράς κατά τα επόμενα χρόνια. Το πιο αντιπροσωπευτικό παράδειγμα είναι η έκθεση του εμβρύου στο συνθετικό οιστρογόνο διεθυλστυλβεστρόλη (σήμερα δε χρησιμοποιείται), το οποίο προκαλεί βαριές αλλοιώσεις στο γεννητικό σωλήνα, οι οποίες εκδηλώνονται κλινικώς κατά την ενηλικίωση, η κυριότερη των οποίων είναι το αδενοκαρκίνωμα του κόλπου². Άλλες όμως βλάβες, όπως η έκπτωση του IQ και η κακή ποιότητα του σπέρματος, είναι ενδεχόμενο να παραμείνουν αδιάγνωστες.

Περίγραμμα τις ενδοκρινικής δυσλειτουργίας

Οι συνθετικές χημικές ουσίες που έχουν ενοχοποιηθεί και επιδρούν βλαπτικά στην ενδοκρινική λειτουργία είναι πολλές (Πίν. 27.1) και οι παθογενετικοί μηχανισμοί μπορεί να ταξινομηθούν ως εξής³:

1. Δέσμευση στους ορμονικούς υποδοχείς και ενίσχυση της δράσης τους ως αγωνιστών ορμονών.
2. Αποκλεισμός των υποδοχέων και αναστολή της ορμονικής δράσης (ανταγωνιστές ορμονών).
3. Άμεση παρέμβαση στις ενδογενείς ορμόνες.
4. Έμμεση παρέμβαση στις ενδογενείς ορμόνες ή σε άλλους χημικούς αγγελιοφόρους οι οποίοι παράγονται φυσιολογικά.
5. Αλλοίωση της στεροειδογένεσης, του μεταβολισμού και της απέκκρισης των στεροειδών ορμονών.
6. Αλλοίωση των επιπέδων των ορμονικών υποδοχέων.

Μια χημική ουσία μπορεί να τροποποιήσει την ομοιοστασία κατά περισσότερους από ένα τρόπους και η τοξικότητα εξαρτάται περισσότερο από το χρόνο έκθεσης παρά από τη δόση¹.

Επιδημιολογία – Παγκόσμια διασπορά

Η έκθεση στις χημικές ουσίες είναι πολύ μεγαλύτερη από ό,τι μπορεί κάποιος να φανταστεί. Υπο-

λογίζεται ότι υπάρχουν τουλάχιστον 500 χημικά ανιχνεύσιμες ουσίες (και πολλές που δεν ανιχνεύονται ακόμη) στους ιστούς του ανθρώπινου σώματος, οι οποίες δεν υφίσταντο πριν από τη δεκαετία 1920. Ορισμένες από τις ουσίες αυτές είναι ικανές να παρακάμψουν τον πλακούντα, τους εγκεφαλικούς φραγμούς και τις δεσμευτικές πρωτεΐνες του ορού, που προστατεύουν το έμβryo και τη μητέρα από την έκθεση σε υπερβολικές ποσότητες ορμονών. Το αποτέλεσμα είναι ότι οι ξένες ουσίες μπορεί να αναμιχθούν στη μήτρα με τις ενδογενείς φυσικές ορμόνες και άλλους παράγοντες που ελέγχουν την ανάπτυξη του εμβρύου ή να παρεμβούν στη φυσιολογική γονιδιακή έκφραση και να επηρεάσουν το μέλλον του εμβρύου και του κνήματος⁴.

Η γνώση μας για την επίπτωση στο ενδοκρινικό σύστημα προήλθε κυρίως από την έρευνα διάφορων χημικών ουσιών, οι οποίες δεν αποδομούνται εύκολα και συσσωρεύονται στο περιβάλλον. Το γεγονός αυτό σε συνδυασμό με τις λιποφιλικές ιδιότητές τους έχει ως αποτέλεσμα να αθροίζονται στους ιστούς φυτών και ζώων που αποτελούν τροφή των ζώων αλλά και του ανθρώπου⁵. Στο σημείο αυτό πρέπει να αναφερθεί ότι υπάρχει ένας εντυπωσιακός αριθμός μελετών σε πτηνά, ψάρια και θηλαστικά, από τις οποίες φαίνονται οι σημαντικές βλαπτικές επιδράσεις στο ενδοκρινικό σύστημα³. Οι επιδράσεις αυτές περιγράφηκαν σε παρατηρήσεις που έγιναν τα τελευταία 40-50 χρόνια κυρίως στις μεγάλες λίμνες της Βορείου Αμερικής, στη Βαλτική θάλασσα αλλά και στη Μεσόγειο.

Οι χημικές ενώσεις οι οποίες ενοχοποιούνται είναι χλωριούχα οργανικά παράγωγα, όπως τα πολυχλωριωμένα διφαινόλια (Polychlorinated Biphenyls, PCBs), οι διοξίνες και τα φουράνια. Τα πρώτα χρησιμοποιήθηκαν σε ηλεκτρικές συσκευές από το 1929 ως το 1979, οπότε η χρήση τους απαγορεύτηκε στις ΗΠΑ. Οι διοξίνες και τα φουράνια δεν παράγονται με το σκοπό της βιομηχανικής χρήσης, αλλά είναι προϊόντα ατελούς καύσεως υλικών που περιέχουν οργανικά παράγωγα, όπως το πολυβινυλοχλωρίδιο (Polyvinyl Chloride, PVC) ή υποπροϊόντα κατά την παραγωγή χλωριούχων οργανικών εντομοκτόνων.

Μία άλλη ομάδα χημικών που παραμένουν επί μακρόν είναι τα χλωριούχα οργανικά εντομοκτό-

να, όπως το DDT, το ντελντρίν, το λιντάν, το χλωρντάν, το εξαχλωροβενζένιο κ.ά. Τα εντομοκτόνα αυτά χρησιμοποιήθηκαν στις ΗΠΑ και στη Ευρώπη κατά τη δεκαετία του 1970, αλλά έκτοτε η χρήση τους περιορίστηκε σημαντικά, ενώ συνεχίζεται στις αναπτυσσόμενες χώρες. Η χρήση του DDT απαγορεύτηκε στις ΗΠΑ το 1992 και επιτρέπεται μόνο σε ειδικές περιπτώσεις, κατόπιν ειδικής αδείας. Παρά ταύτα βρέθηκε ότι κάθε κάτοικος των ΗΠΑ έχει μετρούμενα ποσά DDE (παράγωγο του DDT) στους ιστούς του. Πρόσφατα το DDT και παράγωγα του απομονώθηκαν από τα αυγά και το αίμα των θαλασσινών πουλιών άλμπατρος στο Βόρειο Ειρηνικό Ωκεανό, περίπου 500 μίλια μακριά από τη στεριά⁶. Το DDT και τα παράγωγα του έχουν ημιπερίοδο ζωής 57,5 χρόνια στα εδάφη των περιοχών που καλλιεργούνται οπωροφόρα δένδρα⁷.

Είναι σήμερα παραδεκτό ότι η γενικευμένη και αναπόφευκτη έκθεση σε ουσίες που παραβλάπτουν την ενδοκρινική ισορροπία επέρχεται μέσω της ατμόσφαιρας και των ρευμάτων των ωκεανών, καθώς και από την ευρεία χρήση πλαστικών, τα οποία χρησιμοποιούνται σε ποικίλες καθημερινές χρήσεις. Στο σημείο αυτό πρέπει να αναφερθεί ότι ορισμένα παράγωγα των πλαστικών δεσμεύονται στους υποδοχείς των οιστρογόνων. Συγκεκριμένα η διφαινόλη-Α (BPA), που χρησιμοποιείται στην παρασκευή του πολυστυρενίου, δεσμεύεται και από τους υποδοχείς οιστρογόνων και επάγει τον πολλαπλασιασμό των καρκινικών κυττάρων μαστού *in vitro*⁸. Βρέθηκε επίσης ότι ορισμένα φθαλικά, που χρησιμοποιούνται στην παρασκευή PVC, δεσμεύονται επίσης από υποδοχείς οιστρογόνων και προκαλούν ατροφία του σπερματικού επιθηλίου και της σπερματογένεσης σε πειραματόζωα⁹. Επομένως φαίνεται ότι, ενώ ελαττώθηκε η χρήση των χλωριούχων οργανικών εντομοκτόνων, εντούτοις αυξήθηκε η έκθεση στα πλαστικά και στα προϊόντα τους.

Ανεπιθύμητες επιδράσεις στον άνθρωπο

Τα τελευταία 20 χρόνια από διάφορες κλινικές μελέτες φαίνεται ότι η έκθεση στα χημικά του περιβάλλοντος έχει υπερβεί τα επιτρεπτά όρια, πέραν των οποίων επέρχεται βλάβη στον άνθρωπο. Σε μια εκτενή κλινική μελέτη εξετάστηκαν παιδιά, οι μητέρες των οποίων τρέφονταν τουλάχι-

στον για έξι (6) χρόνια πριν από την κύηση με ψά-
ρια από τη λίμνη Μίτσιγκαν (ΗΠΑ). Η εξέταση
έγινε από ειδικά εκπαιδευμένους ψυχολόγους,
αμέσως μετά τη γέννηση και μετά από 4 χρόνια.
Τα παιδιά των οποίων οι μητέρες είχαν τις υψηλό-
τερες συγκεντρώσεις χημικών PCBs στον ομφάλιο
λώρο βρέθηκε να έχουν ανιχνεύσιμες νευρολογι-
κές βλάβες και στην ηλικία των 4 ετών προβλήμα-
τα μνήμης. Στην ηλικία των 11 ετών τα παιδιά με
την υψηλότερη προγεννητική έκθεση σε PCBs
μειονεκτούσαν κατά 6,2 βαθμούς IQ και βρίσκο-
νταν πλέον του έτους πίσω από τους συνομηλί-
κους τους¹⁰.

Ανάλογα ευρήματα διαπιστώθηκαν σε δύο άλ-
λες επιδημιολογικές μελέτες, που έγιναν στην
Ολλανδία και στις ΗΠΑ. Υγιείς μητέρες και τα
παιδιά τους μελετήθηκαν κατά την περίοδο 1990-
1992, προκειμένου να εξετασθεί η ψυχοκοινωνική
ανάπτυξη και η ανοσιακή κατάσταση των νεο-
γνών σε σχέση με τα επίπεδα PCBs στο πλάσμα
και στο γάλα της μητέρας τους, καθώς επίσης της
διοξίνης και των ισοδύναμων τοξικών προϊό-
των¹¹. Τα αποτελέσματα αυτών των μελετών
έδειξαν ότι η έκθεση στις PCBs και στις διοξίνες
έχει ως συνέπεια την εμφάνιση ανεπιθύμητων
επιδράσεων στην πρώιμη ψυχοκινητική ανάπτυξη,
οι οποίες δεν είναι ανιχνεύσιμες με τις ίδιες δοκι-
μασίες, καθώς τα παιδιά πλησιάζουν την ηλικία
των 2 ετών. Οι ερευνητές όμως σημειώνουν ότι
δεν είναι βέβαιο ότι τα παιδιά αυτά θα εμφανί-
σουν ανάλογες εκδηλώσεις στο μέλλον. Τα επίπε-
δα PCBs (διοξίνης) των νεογνών βρέθηκαν αντι-
στρόφως ανάλογα προς τον αριθμό των μονοκυτ-
τάρων και κοκκιοκυττάρων στους 3 μήνες και πα-
ρουσίαζαν θετική συσχέτιση με τον υποπληθυσμό
των T κυττάρων στους 18 μήνες. Στα παιδιά αυτά
παρατηρήθηκε επίσης αντίστροφη σχέση μεταξύ
των επιπέδων των θυρεοειδικών ορμονών T₃, T₄
και των τοξικών παραγώγων διοξίνης.

Πρέπει να σημειωθεί ότι μολονότι οι αλλοιώ-
σεις αυτών των παιδιών ήταν στατιστικά σημαντι-
κές, εντούτοις θα περνούσαν απαρατήρητες από
τους γονείς και τους ιατρούς των παιδιών. Η ανί-
χνευσή τους έγινε από εκπαιδευμένους ψυχολό-
γους με τη βοήθεια εξειδικευμένων διαγνωστικών
δοκιμασιών. Τα παιδιά αυτά δεν ήταν καθυστερη-
μένα ούτε εμφανώς διαφορετικά, αλλά ενδεχομέ-
νως δεν ανέπτυσαν το πλήρες δυναμικό του

εγκεφάλου τους. Σε μια ειδική συνάντηση επιστη-
μόνων, που ασχολούνται με τα προβλήματα περι-
βάλλοντος, ανασκοπήθηκαν τα πορίσματα των
σχετικών μελετών και εξετάσθηκε η απώλεια του
δυναμικού που προκαλείται από την έκθεση σε
συνθετικά χημικά, τόσο από τη δράση στον εγκέ-
φαλο όσο και από την επίδραση στο θυρεοειδή.
Το βασικό συμπέρασμα αυτής της ομάδας εργα-
σίας ήταν ότι «η γενικευμένη έκθεση σε αυτά τα
χημικά θα αλλάξει τα χαρακτηριστικά των αν-
θρώπινων κοινωνιών και ότι περιορισμός της χρή-
σης τους θα έχει αναμφισβήτητα οφέλη στην
υγεία»¹².

Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος

Η αντίληψη που επικρατούσε τα προηγούμενα
χρόνια στην επιστημονική κοινότητα ήταν ότι τα
συνθετικά χημικά δεν επηρεάζουν το ενδοκρινικό
σύστημα, διότι δεν υπήρχαν εμφανείς επιδράσεις
και η ποσότητα που έφτανε στον άνθρωπο ήταν
πολύ μικρή. Η άποψη αυτή στηριζόταν στην κλα-
σική τοξικολογική αντίληψη, κατά την οποία μια
ουσία χαρακτηριζόταν ασφαλής, όταν χορηγούμε-
νη σε μεγάλη δόση δεν προκαλούσε καρκίνο ή άλ-
λες βλάβες. Ως εκ τούτου κατά τη διενέργεια των
σχετικών πειραμάτων οι χημικές ουσίες χορηγού-
νταν στα πειραματόζωα σε δόσεις με τις οποίες
επιτυγχάνονταν δύο ως έξι φορές μεγαλύτερες
συγκεντρώσεις από τις συνήθεις φαρμακολογικές
δόσεις, και κατά συνέπεια προέκυπταν τα σχετικά
συμπεράσματα για τις μικρές δόσεις.

Εντούτοις από νεότερα πειραματικά δεδομένα
αμφισβητείται η παραδοσιακή αυτή τακτική και
δίνεται άλλη διάσταση στο θέμα της επίδρασης
των συνθετικών χημικών ουσιών στο ενδοκρινικό
σύστημα κατά την ενδομήτρια ζωή.

Οι ορμονικές συγκεντρώσεις κατά την ενδομή-
τρια ζωή, οι οποίες διαμορφώνουν την ανάπτυξη
των διάφορων οργάνων είναι εξαιρετικά χαμηλές
και ευρίσκονται στα επίπεδα 10⁻¹³ g/ml για την
ελεύθερη οιστραδιόλη και 10⁻¹² g/ml για την ελεύ-
θερη θυροξίνη. Μικρή αύξηση της ελεύθερης οι-
στραδιόλης στον ορό αρσενικών εμβρύων ποντι-
κών τροποποιεί την ανάπτυξη του προστάτη¹³. Ο
προστάτης αυξάνει σε βάρος, διότι αυξάνουν στο
τριπλάσιο οι υποδοχείς ανδρογόνων και τα νεο-
γέννητα γίνονται πιο επιθετικά. Η ίδια επιθετική
συμπεριφορά παρατηρήθηκε σε αρσενικά νεογέν-

νητα ποντίκια, οι μητέρες των οποίων έλαβαν διεθυλσιλβεστρόλη (δόσεις 0,0001, 0,001, 0,01, 1,0 και 10 μg/ημερησίως και το ένα από τα δύο εντομοκτόνα μεθοξυχλώρ και ο,p'-DDT (0,1-1,0 και 100 μg/ημερησίως). Το μεθοξυχλώρ είναι εντομοκτόνο εν χρήσει, το οποίο αντικατέστησε το DDT, οι μεταβολίτες του οποίου έχουν εντομοκτόνο δράση. Οι δόσεις που εχρησιμοποιήθηκαν στα πειράματα αυτά στηρίχτηκαν στη δεσμευτική ικανότητά τους για τους υποδοχείς οιστρογόνων σε σχέση με την ελεύθερη οιστραδιόλη. Είναι ενδιαφέρον ότι το μέγεθος του προσάτη και η επιθετικότητα αυξάνεται, καθώς οι μικρότερες δόσεις διεθυλσιλβεστρόλης αυξάνονται, αλλά μετά από ένα σημείο μειώνονται και, καθώς η δόση αύξανε περισσότερο, ο προσάτης γινόταν μικρότερος και πιο ατροφικός και η επιθετικότητα υποχωρούσε¹³. Είναι σαφές ότι η χορήγηση μεγάλων μόνο δόσεων δε θα μπορούσε να ανιχνεύσει αυτές τις σημαντικές μεταβολές, οι οποίες παρατηρήθηκαν από την επίδραση των μικρών δόσεων.

Στο σημείο αυτό πρέπει να υπομνησθεί ότι τα πρώτα στάδια της ενδομήτριας ανάπτυξης είναι τα πιο ευαίσθητα σε οποιαδήποτε διαταραχή της ενδοκρινικής ισορροπίας. Για παράδειγμα η χορήγηση 0,064 μg/kg β.σ. διοξίνης σε θήλειες έγκυους επίμυες κατά τη 15^η ημέρα της κύησης (ημέρα έναρξης της φυλετικής διαφοροποίησης στους επίμυες) προκαλεί αλλοιώσεις της φυλετικής ανάπτυξης, όπως ελάττωση της σπερματογένεσης και ατροφία των σπερματικών σωληναρίων¹⁴. Σημειώνεται ότι για πολλά χρόνια η έρευνα σχετικά με την τοξικότητα της διοξίνης στρεφόταν αποκλειστικά στην πιθανότητα καρκινογένεσης, ενώ οι πληροφορίες αυτές δίνουν νέα διάσταση στο θέμα, χωρίς όμως να υπάρχουν στοιχεία για ανάλογη βλαπτική επίδραση στον άνθρωπο. Μια άλλη ιδιαιτερότητα των συνθετικών ουσιών που έχουν οιστρογόνο δράση είναι ότι δε δεσμεύονται από τις ειδικές δεσμευτικές πρωτεΐνες που δεσμεύουν τις ενδογενείς ορμόνες, με αποτέλεσμα να ανταγωνίζονται τα ελεύθερα κλάσματα των ορμονών στους ορμονικούς υποδοχείς του εμβρύου. Υπενθυμίζεται ότι τα οιστρογόνα δεσμεύονται από δεσμευτικές πρωτεΐνες, οι οποίες εμποδίζουν τη διόδο δια του πλακούντα των οιστρογόνων, παραμένει δε ένα μικρό ελεύθερο κλάσμα το οποίο είναι και το βιολογικά δραστικό. Η δράση αυτών των

συνθετικών χημικών μπορεί να είναι αθροιστική ή και δυναμική. Υπενθυμίζεται ότι το συνθετικό οιστρογόνο διεθυλσιλβεστρόλη δε δεσμεύεται από τις πρωτεΐνες του πλάσματος, οι δε ανεπιθύμητες ενέργειες κατέστησαν εμφανείς μόνο κατά την ενηλικίωση.

Ο ρόλος του κλινικού ιατρού

Οι βλαπτικές επιδράσεις που ασκούνται από τα συνθετικά χημικά στην ενδοκρινική ομοιοστασία κατά την ενδομήτρια ανάπτυξη στην πράξη προκαλούν λειτουργικές διαταραχές αλλά όχι εμφανή κλινικώς νόσο. Το γεγονός αυτό εμποδίζει τον κλινικό ιατρό να εκτιμήσει εάν η διανοητική κατάσταση, η συμπεριφορά, το ανοσιακό σύστημα και η αναπαραγωγική κατάσταση ενός ατόμου έχουν πράγματι επηρεαστεί. Για παράδειγμα, κατά καιρούς αναφέρεται ότι σε κάποια περιοχή των ανεπτυγμένων χωρών έχει καταγραφεί αύξηση της κρυφορχίας, του καρκίνου των όρχεων ή ελάττωση της σπερματογένεσης, χωρίς όμως τα φαινόμενα αυτά να είναι σταθερά ή να επαναλαμβάνονται. Ο μεμονωμένος ιατρός δεν μπορεί να επιβεβαιώσει μία από τις παραπάνω διαταραχές σε μια γενικότερη αύξηση σε μεγαλύτερο βαθμό από ό,τι στο παρελθόν. Πως μπορεί κανείς να αποκλείσει την τυχαία αύξηση;

Η απάντηση σε αυτά τα ερωτήματα πρέπει να προέλθει από τη συνεργασία των υγειονομικών αρχών του κράτους με τους ιατρούς. Απαιτείται γνώση των ιδιοτήτων των εντομοκτόνων που χρησιμοποιούνται στις γεωργικές καλλιέργειες, καθώς και του γεγονότος ότι η μόλυνση των ατόμων δεν προκαλείται μόνο από την άμεση επαφή με τις ουσίες, αλλά ότι μπορεί να γίνει μέσω μεταφοράς με τον αέρα και με την πόση ύδατος. Η βρώση ιχθύων ή θαλασσινών, γενικότερα, από περιοχές που έχουν μολυνθεί εγκλείει κινδύνους κυρίως για τις έγκυες γυναίκες, για τις οποίες απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή και έγκαιρη ενημέρωση. Οι ιατροί πρέπει να είναι ιδιαίτερα ευαίσθητοποιημένοι κατά τη λήψη του ιστορικού για περιπτώσεις ανωμαλιών που διαπιστώνονται σε νεογνά, όπως π.χ. υποσπαδία ή κρυφορχία, αλλά και άλλων παθήσεων, όπως οι αυτοάνοσες αρθρίτιδες, ο ερυθηματώδης λύκος και ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου I. Το ιστορικό πρέπει να περιλαμβάνει σχολαστικό ερωτηματολόγιο σχετικά με τις

Πίνακας 27.1 Συνθετικές χημικές ουσίες οι οποίες ενοχοποιήθηκαν ότι διαταράσσουν την ενδοκρινική και αναπαραγωγική ομοιοστασία

Α. Παρασιτοκτόνα		Β. Βιομηχανικά χημικά
1. Ζιζανιοκτόνα	3. Εντομοκτόνα	
2,4 D	Aldrin	4-OH Alkyl phenol
2,4,5 T	β-HCH	4-OH Biphenyl
Alachlor	Carbaryl	Benzylbutylphthalate
Amitrole	Chlordane	Bisphenol-A
Atrazine	Chlordecone	t-Butylhydroxyanisole
Metribuzin	DDT-παράγωγα	Cadmium
Nitrofen	Dicofol	Dioxin
Trifluralin	Dieldrin	Lead
	Endosulfan (α και β)	Mercury
2. Μυκητοκτόνα	Heptachlor, H-epoxide	PBBs
Benomyl thiourea	Lindane	PCBS
Ethylene thiourea	Malathion methomyl	Pentabromodiphenyl ether
Fenarimol	Methoxychlor	Pentachlorophenol
Hexachlorobenzene	Oxychlordane	Penta-to nonylphenols
Mancozeb	Parathion	Phthalates
Maneb	Synthetic pyrethroids	Styrenes
Metiram	Toxophene	
Tributyltin	Transnonachlor	
Vinclozolin		
Zineb		
Ziram		

συνθήκες ζωής της μητέρας αλλά και των γονέων της. Υπενθυμίζεται ότι η αιτιολογική σχέση διεθυσιλβεστρούλης που χορηγήθηκε στην κύηση και αδενοκαρκινώματος στην κόρη της εγκύου ανακαλύφθηκε από την εμμονή του θεράποντος ιατρού ο οποίος την επιβεβαίωσε και σε άλλες περιπτώσεις¹⁵.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Colborn T, Clement C eds. Chemically induced alterations in sexual and functional development: the wildlife/human connection. Princeton MJ: Princeton Scientific Publishing, 1992.
- Rotmensch J, Frey K, Herbst AL. Effects on female offspring and mothers after exposure to diethylstilbestrol. In: Mori T, Nagasawa H eds. Toxicity of hormones in perinatal life. Boca Raton, Florida: CRC Press 1988, 143-59.
- Colborn T. Endocrine disruption from environmental toxicants. In: Rom WN, ed. Philadelphia: Environmental and Occupational Medicine, Lippincott-Raven 1998.
- Colborn T, von Saul FS, Soto AM. Developmental effects of endocrine-disrupting chemicals in wildlife and humans. Environ Health Perspect 1993, 101: 378-84.
- Rolland R, Gilbertson M, Colborn T, eds. Environmentally induced alterations in development: A focus on wildlife. Environ Health Perspect 1995, 103(Suppl 4).
- Jones PD, Hannah DJ, Buckland SJ, et al. Persistent synthetic chlorinated hydrocarbons in albatross tissue samples from midway atoll. Environ Toxicol Chem 1996, 15: 1793-800.
- Blus LJ, Henny CJ, Stafford CJ, Grove RA. Persistence of DDT and metabolites in midlife from Washington state orchards. Arch Environ Contam Toxicol 1987, 16: 467-76.
- Krishnan AV et al. Biphenol A: An estrogenic substance is released from polycarbonate flasks during autoclaving. Endocrinology 1993, 132: 2279-86.
- Heindel JJ, Gulati DK, Mounce RC, Russell SR, Lamb JC. Reproductive toxicity of three phthalic acid esters in a continuous breeding protocol. Fundam App Toxicol 1989, 12: 508-18.

10. Jacobson JL, Jacobson SW. Intellectual impairment in children exposed to polychlorinated in utero. *N Engl J Med* 1996, 335: 783-9.
11. Koopmun-Essboom C, Weisglas-Kuperus N, deRidder MAJ, Van der Paauw CG, Tuinstra LGMT, Sauer PJJ. Effects of polychlorinated biphenyl/dioxin exposure and feeding type on infants mental and psychomotor developments. *Pediatrics* 1996, 97: 700-6.
12. Consensus statement from the work session on environmental endocrine-disrupting chemicals: Neural, endocrine and behavioral effects. *Toxicol Ind Health* 1998, 14(1/2): 1-8.
13. von Saal FS, Timms BG, Montano MM, et al. Prostate enlargement in mice due to fetal exposure to low doses of estradiol or diethyl stilbestrol and opposite effects at high doses. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997, 94: 2056-61.
14. Gray LE Jr, Ostby JS. In utero 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) alters reproductive morphology and function in female rat offspring. *Toxicol Appl Pharmacol* 1995, 133: 285-94.
15. Herbst AL, Ulfelder H, Paskanzel DC. Adenocarcinoma of the vagina: Association of maternal stilbestrol therapy with tumor appearance in young women. *N Engl J Med* 1971, 284: 878-81.