

## ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ REVIEW

### Ενδοκρινικοί διαταράκτες και θυρεοειδική λειτουργία

Οι ενδοκρινικοί διαταράκτες είναι χημικές ουσίες (φυσικές ή συνθετικές), οι οποίες παρεμβαίνουν στην ομαλή λειτουργία του ορμονικού συστήματος τόσο του ανθρώπου, όσο και των ζώων. Η χρήση των ενδοκρινικών διαταρακτών είναι πολύ διαδεδομένη και οι πηγές έκθεσης πολλαπλές. Η έκθεση στους ενδοκρινικούς διαταράκτες μπορεί να συμβεί από την τροφή, το νερό, τον αέρα και το έδαφος, αλλά και επιπρόσθετα μέσω της μητρικής οδού (μέσω του πλακούντα και μέσω του θηλασμού). Έχουν εντοπιστεί περισσότερες από εκατό φυσικές ή συνθετικές ουσίες, οι οποίες επιδρούν στη θυρεοειδική λειτουργία με πολλαπλούς μηχανισμούς: Αναστέλλοντας την πρόσληψη του ιωδίου από το θυρεοειδή (υπερχλωρικά, θειοκυανιούχα και νιτρικά ιόντα), τη δράση της θυρεοειδικής υπεροξειδάσης (ισοφλαβόνες), επηρεάζοντας τη σύνδεση με τον υποδοχέα των θυρεοειδικών ορμονών (πολυχλωριωμένα διφαινύλια, πολυβρωμιούχα διφαινύλια, διφαινόλη-A, triclosan), καθώς και τη μεταφορά και το μεταβολισμό των θυρεοειδικών ορμονών (πολυχλωριωμένα διφαινύλια, πολυβρωμιούχα διφαινύλια, γενιστεΐνη, διοξίνες κ.ά.). Η έκθεση στους ενδοκρινικούς διαταράκτες μας αφορά όλους, ο άνθρωπος όμως είναι περισσότερο ευάλωτος στις χημικές αυτές ουσίες κατά την εμβρυϊκή ζωή και κατά την παιδική ηλικία, καθώς μπορεί να επέμβουν σε διάφορα στάδια της ανάπτυξης. Σε ορισμένες περιπτώσεις, ενδέχεται να μεσολαβεί ένα σημαντικό χρονικό διάστημα από την έκθεση στους ενδοκρινικούς διαταράκτες έως την εμφάνιση των συμπτωμάτων, γεγονός που καθιστά τη μελέτη της δράσης τους ιδιαίτερα δύσκολη. Κάποιοι πιθανοί θυρεοειδικοί διαταράκτες έχουν μελετηθεί αποκλειστικά *in vitro* ή σε πειραματόζωα, ενώ η δράση τους στον άνθρωπο παραμένει υπό διερεύνηση. Στο κεφάλαιο αυτό, αναφέρεται η επίδραση των ενδοκρινικών διαταρακτών στη θυρεοειδική λειτουργία ταξινομημένη ανάλογα με το μηχανισμό δράσης τους, καθώς και η πιθανή επίδρασή τους στην ανάπτυξη όγκων θυρεοειδούς. Υπάρχει ανάγκη υλοποίησης επιδημιολογικών μελετών ώστε να διευκρινιστεί η δράση τους, αλλά και κρατικών μηχανισμών πρόληψης για να αποφευχθεί η έκθεση στις ουσίες αυτές.

#### 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο θυρεοειδής αδένας προέρχεται από το εμβρυϊκό ενδόδερμα και αναπτύσσεται την 3η εβδομάδα της εμβρυϊκής ζωής ως πάχυνση του επιθηλίου στο έδαφος του πρωτογενούς φάρυγγα.<sup>1</sup> Ο αναπτυσσόμενος θυρεοειδής (θυρεοειδικό εκκόλπωμα) κατέρχεται μπροστά από το λαιμό, διατηρώντας την ένωσή του με τη γλώσσα μέσω του θυρεογλωσσικού πόρου, η απόληξη του οποίου στη γλώσσα είναι το τυφλό τρήμα. Όταν ο θυρεοειδής φθάσει στην τελική του θέση μπροστά από την τραχεία, περίπου την 7η εβδομάδα, ο θυρεογλωσσικός πόρος τις περισσότερες φορές εξαφανίζεται.<sup>1</sup> Τα παραθυλακικά κύτταρα ή κύτταρα C προέρχονται από τον 4ο φαρυγγικό θύλακο. Η

παραγωγή των θυρεοειδικών ορμονών στο έμβρυο αρχίζει στο τέλος του 1ου τριμήνου (περίπου τη 10η εβδομάδα). Η φυσιολογική λειτουργία του θυρεοειδούς αδένου, τόσο της μητέρας όσο και του εμβρύου κατά τη διάρκεια της κύησης, συμβάλλει σημαντικά στην ομαλή ανάπτυξη και εξέλιξη ζωτικών συστημάτων του οργανισμού –όπως το νευρικό σύστημα, ο αμφιβληστροειδής, η ακουστική οδός και άλλα– ιδιαίτερα στους πρώτους μήνες της ζωής, ενώ η φυσιολογική θυρεοειδική λειτουργία είναι αναγκαία στη μετέπειτα ζωή για τη φυσιολογική ανάπτυξη του εγκεφάλου και των νοητικών λειτουργιών, για τη ρύθμιση του μεταβολισμού, της θερμογένεσης και των άλλων παραμέτρων που έχουν σχέση με την ανάπτυξη.

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2012, 29(1):7-14  
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2012, 29(1):7-14

Ε. Κούστα,  
Γ. Μαστοράκος

Μονάδα Ενδοκρινολογίας, Σακχαρώδη  
Διαβήτη και Μεταβολισμού,  
«Αρεταίειο» Νοσοκομείο, Ιατρική Σχολή,  
Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα

Endocrine disruptors and thyroid  
function

Abstract at the end of the article

#### Λέξεις ευρετηρίου

Ενδοκρινικοί διαταράκτες  
Θυρεοειδής  
Καρκίνος θυρεοειδούς  
Μεταβολισμός θυρεοειδικών ορμονών

Υποβλήθηκε 7.5.2011  
Εγκρίθηκε 24.5.2011

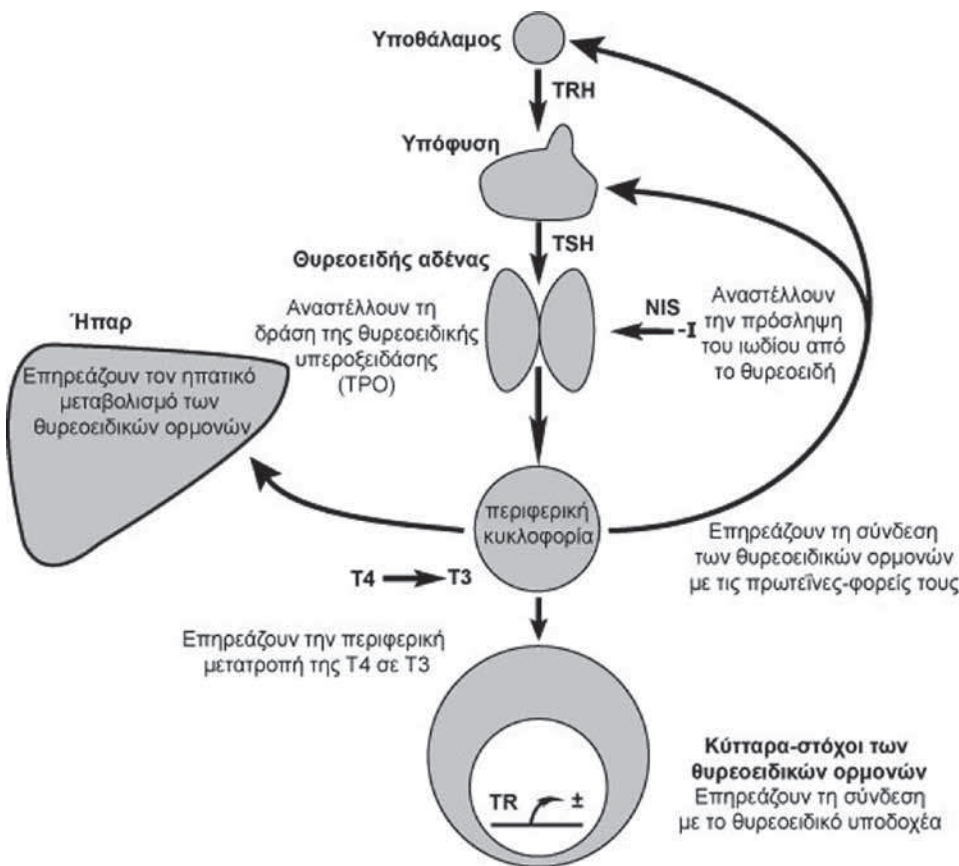
Οι ενδοκρινικοί διαταράκτες είναι χημικές ουσίες (φυσικές ή συνθετικές), οι οποίες παρεμβαίνουν στην ομαλή λειτουργία του ορμονικού συστήματος, επηρεάζοντας τη δράση, τη σύνθεση, το μεταβολισμό και την απέκκριση των ορμονών.<sup>2</sup> Ως ενδοκρινικοί διαταράκτες μπορεί να δράσουν προϊόντα της χημικής βιομηχανίας, όπως τα πολυχλωριωμένα διφαινύλια (polychlorinated biphenyls, PCBs) (έχουν χρησιμοποιηθεί ευρέως ως μονωτικά υλικά), τα πολυβρωμιούχα διφαινύλια (polybrominated biphenyls, PBBs) (έχουν χρησιμοποιηθεί ως επιβραδυντικά ανάφλεξης σε ηλεκτρικές συσκευές και πλαστικά), οι διοξίνες, τα πλαστικά, όπως η διφαινόλη-Α (bisphenol-A, BPA) (χρησιμοποιούνται σε πλαστικά μπιμπερόν, μπουκάλια νερού, κουτιά αναψυκτικών κ.λπ.), οι πλαστικοποιητές, όπως οι φθαλικές ενώσεις (χρησιμοποιούνται σε παιδικά παιχνίδια, προϊόντα περιποίησης, συσκευασίες τροφίμων κ.λπ.), τα φυτοφάρμακα (όπως το DDT και ο μεταβολίτης του το DDE), ορισμένα φάρμακα όπως η diethylstilbestrol, τα φυτοοιστρογόνα και τα βαρέα μέταλλα. Οι ενδοκρινικοί διαταράκτες συνήθως είναι μίγματα χημικών ουσιών με πολλαπλές και πολύπλοκες επιδράσεις. Η χρήση τους είναι πολύ διαδεδομένη και οι πηγές έκθεσης πολλαπλές. Μπορεί να μη μεταβολίζονται ή οι μεταβολίτες τους να είναι επίσης τοξικές ουσίες. Συνήθως, έχουν μεγάλο χρόνο

ημίσειας ζωής. Η έκθεση στους ενδοκρινικούς διαταράκτες μπορεί να συμβεί από την τροφή, το νερό, τον αέρα και το έδαφος. Μια επιπρόσθετη, πολύ σημαντική οδός έκθεσης, είναι μέσω του πλακούντα κατά την εμβρυϊκή ζωή και μέσω του θηλασμού στα βρέφη.<sup>3</sup>

Έχουν εντοπιστεί πάνω από εκατό φυσικές ή συνθετικές ουσίες, οι οποίες επιδρούν στη θυρεοειδική λειτουργία με πολλαπλούς μηχανισμούς.<sup>4,5</sup> Κάποιοι πιθανοί διαταράκτες της θυρεοειδικής λειτουργίας έχουν μελετηθεί αποκλειστικά *in vitro* ή σε πειραματόζωα και η δράση τους στον άνθρωπο παραμένει υπό διερεύνηση. Στο κεφάλαιο αυτό αναφέρεται η επίδραση των ενδοκρινικών διαταρακτών στη θυρεοειδική λειτουργία ταξινομημένη ανάλογα με το μηχανισμό δράσης τους (εικ. 1), καθώς και η πιθανή επίδρασή τους στην ανάπτυξη όγκων θυρεοειδούς.

**2. ΟΥΣΙΕΣ ΠΟΥ ΑΝΑΣΤΕΛΛΟΥΝ ΤΗΝ ΠΡΟΣΛΗΨΗ ΤΟΥ ΙΩΔΙΟΥ ΑΠΟ ΤΟ ΘΥΡΕΟΕΙΔΗ**

Το αρχικό στάδιο για την παραγωγή των θυρεοειδικών ορμονών είναι η ενεργητική μεταφορά του ιωδίου στον ενδοκυττάριο χώρο (στο θυλακιδώδες κύτταρο του θυρεοειδούς) από το συμμεταφορέα νατρίου-ιωδίου (sodium/iodine symporter). *In vitro* παρατηρήσεις έδειξαν ότι τα υπερχλω-



**Εικόνα 1.** Σχηματική παράσταση των μηχανισμών, μέσω των οποίων οι ενδοκρινικοί διαταράκτες επηρεάζουν τη θυρεοειδική λειτουργία.

ρικά ιόντα, τα οποία βρίσκονται με τη μορφή αλάτων στο περιβάλλον, συνδέονται ισχυρότερα με το συμμεταφορέα νατρίου-ιωδίου σε σύγκριση με τα θειοκυανιούχα, ιωδιούχα και νιτρικά ιόντα (15, 30 και 240 φορές, αντίστοιχα).<sup>6</sup> Όταν συμβεί έκθεση στις ουσίες αυτές σε αρκετά υψηλές συγκεντρώσεις, μπορεί να μειωθεί η ενεργός μεταφορά του ιωδίου στο θυρεοειδή και συνεπώς να επηρεαστεί η σύνθεση των θυρεοειδικών ορμονών (ιδιαίτερα σε άτομα με χαμηλή πρόσληψη ιωδίου).

Η ρύπανση από τα υπερχλωρικά άλατα, τα οποία έχουν χρησιμοποιηθεί σε καύσιμα πυραύλων, σπύρτα, μπαταρίες, λιπάσματα και αλλού, είναι εκτεταμένη, ενώ ανιχνεύονται στο νερό και στα τρόφιμα. Στις ΗΠΑ, μετρήθηκαν τα επίπεδα υπερχλωρικών αλάτων στα ούρα σε 2.820 άτομα (NHANES survey, 2001–2002) και ανιχνεύτηκε η χημική αυτή ουσία σε όλα τα δείγματα. Επίσης, είναι ενδιαφέρον ότι η συγκέντρωση ήταν σημαντικά υψηλότερη στα παιδιά σε σύγκριση με τους εφήβους και τους ενήλικες.<sup>7</sup> Σε τμήμα της ίδιας μελέτης παρατηρήθηκε θετική συσχέτιση ανάμεσα στα επίπεδα των υπερχλωρικών αλάτων στα ούρα και στην TSH ορού στις γυναίκες (αλλά όχι στους άνδρες), ενώ στην υποομάδα των γυναικών με χαμηλή απέκκριση ιωδίου στα ούρα (<100 μg/L) (36% του συνόλου) παρατηρήθηκε επί πλέον και αντίστροφη συσχέτιση των υπερχλωρικών αλάτων στα ούρα με την T4 στον ορό.<sup>8</sup> Οι περισσότερες όμως κλινικές μελέτες δείχνουν ότι η χορήγηση υπερχλωρικών δεν επηρεάζει σημαντικά τις θυρεοειδικές ορμόνες, τη θυρεοσφαιρίνη ή τον όγκο του θυρεοειδούς (στο υπερηχογράφημα), αλλά ελαττώνει σε μικρό βαθμό την πρόσληψη ιωδίου, κυρίως όταν χορηγηθούν μεγάλες δόσεις.<sup>9–12</sup>

Τα υπερχλωρικά άλατα ανιχνεύονται στο μητρικό γάλα, στο αμνιακό υγρό και στα ούρα γυναικών που θηλάζουν, καθώς και στα βρεφικά γάλατα του εμπορίου.<sup>13</sup> Επί πλέον, ο συμμεταφορέας νατρίου-ιωδίου έχει εντοπιστεί και στο μαζικό αδέν. Οι παρατηρήσεις αυτές θέτουν τον προβληματισμό ότι η έκθεση στα υπερχλωρικά άλατα θα μπορούσε ενδεχομένως να επηρεάσει τη θυρεοειδική λειτουργία, και συνεπώς την ανάπτυξη, στα βρέφη. Από τις έως τώρα κλινικές μελέτες, όμως, δεν έχει παρατηρηθεί μεταβολή στις θυρεοειδικές ορμόνες ή στην TSH σε έγκυες γυναίκες που είχαν εκτεθεί σε αυξημένες συγκεντρώσεις υπερχλωρικών –μέσω του πόσιμου νερού– ούτε στα βρέφη τους, ούτε παρατηρήθηκε συσχέτιση ανάμεσα στα επίπεδα υπερχλωρικών αλάτων και ιωδίου στο μητρικό γάλα.<sup>13–15</sup>

Τα θειοκυανιούχα άλατα περιέχονται στο τσιγάρο και σε λαχανικά όπως το λάχανο, το μπρόκολο, τα λαχανάκια Βρυξελλών και το κουνουπίδι. Σε περιοχές με ιωδιοπενία, η αυξημένη κατανάλωση τροφών που περιέχουν θειοκυανιούχα συσχετίστηκε με την εμφάνιση βρογχοκήλης.<sup>16</sup>

Το κάπνισμα κατά τη διάρκεια της κύησης, πιθανόν λόγω της έκθεσης στα θειοκυανιούχα μέσω του τσιγάρου, συσχετίστηκε με χαμηλά επίπεδα FT4 και T4 της μητέρας, με ελαττωμένη συγκέντρωση ιωδίου στο μητρικό γάλα και με αυξημένα επίπεδα TSH, καθώς και με αύξηση του μεγέθους του θυρεοειδούς των νεογνών.<sup>5,17–20</sup>

Τα νιτρικά άλατα έχουν χρησιμοποιηθεί σε συντηρητικά τροφίμων και λιπάσματα και ανιχνεύονται σε λαχανικά, ενώ σε ορισμένες περιοχές στο πόσιμο νερό. Παρ' όλο που σε ορισμένες μελέτες δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση ανάμεσα στην έκθεση σε νιτρικά άλατα και στη θυρεοειδική λειτουργία ή στον όγκο θυρεοειδούς σε ενήλικες, σε παιδιά σχολικής ηλικίας η έκθεση στα νιτρικά άλατα συσχετίστηκε με την ανάπτυξη βρογχοκήλης και υποκλινικού υποθυρεοειδισμού, ιδιαίτερα όταν συνυπάρχει χαμηλή πρόσληψη ιωδίου.<sup>5,21,22</sup> Επίσης, η έκθεση στα νιτρικά άλατα κατά τη διάρκεια της κύησης συσχετίστηκε με διαταραχές στη θυρεοειδική λειτουργία.<sup>23</sup>

*In vitro* παρατηρήσεις έδειξαν ότι ακόμη και οι φθαλικές ενώσεις, η χρήση των οποίων είναι ευρέως διαδεδομένη, είναι πιθανόν να επεμβαίνουν στη λειτουργία του συμμεταφορέα νατρίου-ιωδίου και να επηρεάζουν τη θυρεοειδική λειτουργία.<sup>24</sup>

### 3. ΟΥΣΙΕΣ ΠΟΥ ΑΝΑΣΤΕΛΛΟΥΝ ΤΗ ΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΘΥΡΕΟΕΙΔΙΚΗΣ ΥΠΕΡΟΞΕΙΔΑΣΗΣ (ΤΡΟ)

Οι ισοφλαβόνες, ειδικότερα η γενιστεΐνη (genistein) και η δαϊδζεΐνη (daidzein), βρίσκονται σε λαχανικά όπως η σόγια, τα ρεβύθια, το τριφύλλι, οι φακές και τα φασόλια και σε μικρότερες ποσότητες στα δευτερογενή προϊόντα της σόγιας (γάλα και αλεύρι). Οι ισοφλαβόνες αναστέλλουν τη δράση της θυρεοειδικής υπεροξειδάσης (ΤΡΟ), η οποία είναι αναγκαία για την ιωδίωση και τη σύζευξη των ιωδοτυροσινών. Συνεπώς, αναστέλλουν τη βιοσύνθεση των θυρεοειδικών ορμονών. Είναι πιθανόν οι ισοφλαβόνες να επηρεάζουν τη θυρεοειδική λειτουργία και με άλλους μηχανισμούς.<sup>3</sup>

Μια πρόσφατη ανασκόπηση από 14 προοπτικές μελέτες για τις επιπτώσεις της σόγιας ή των ισοφλαβονών στη θυρεοειδική λειτουργία σε υγιείς ενήλικες (γυναίκες και άνδρες) κατέληξε στο συμπέρασμα ότι δεν επηρεάζεται σημαντικά η θυρεοειδική λειτουργία από την κατανάλωση των συγκεκριμένων ουσιών.<sup>25</sup> Μία μόνο –μη τυχαιοποιημένη– μελέτη διέφερε, η οποία έδειξε σημαντική αύξηση της TSH (ωστόσο, εντός των φυσιολογικών ορίων) και αύξηση του ποσοστού εμφάνισης βρογχοκήλης με την κατανάλωση σόγιας.

Στα παιδιά, όμως, φαίνεται ότι η κατανάλωση των εν λόγω

ουσιών έχει διαφορετική και σημαντικότερη επίπτωση. Σε βρέφη που τρέφονται με γάλα σόγιας μπορεί να εμφανιστεί βρογχοκήλη ή να επηρεαστεί η θυρεοειδική λειτουργία.<sup>26,27</sup> Επίσης, η χορήγηση σόγιας στο γάλα βρεφών μπορεί να περιπλέξει τη θεραπεία του συγγενούς υποθυρεοειδισμού και συσχετίζεται με την εμφάνιση αυτοάνοσης θυρεοειδίτιδας στη μετέπειτα ζωή.<sup>28,29</sup>

Επί πλέον, παρατηρήσεις σε πειραματόζωα έδειξαν ότι η γενιστεΐνη πιθανόν να συνδέεται με την ΤΡΟ, επιδρώντας στην ανοσιακή απάντηση και ίσως οδηγώντας στην ανάπτυξη αυτοάνοσης θυρεοειδίτιδας.<sup>30</sup>

*In vitro* παρατηρήσεις έδειξαν ότι και η 4-nonylphenol (που χρησιμοποιείται σε πλαστικά και βερνίκια) μπορεί επίσης να αναστείλει τη δράση της ΤΡΟ.<sup>31</sup>

#### **4. ΟΥΣΙΕΣ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΗ ΣΥΝΔΕΣΗ ΜΕ ΤΟΝ ΥΠΟΔΟΧΕΑ ΤΩΝ ΘΥΡΕΟΕΙΔΙΚΩΝ ΟΡΜΟΝΩΝ**

Παρ' όλο που απαγορεύτηκε σε ορισμένες χώρες η παραγωγή των PCBs τη δεκαετία του 1970, η ρύπανση από τις χημικές αυτές ουσίες είναι εκτεταμένη. Τα PCBs μπορεί να επηρεάσουν τη θυρεοειδική λειτουργία –λόγω της ομοιότητας της χημικής δομής τους με τις θυρεοειδικές ορμόνες– συνδεόμενα με τους υποδοχείς των θυρεοειδικών ορμονών (ιδιαίτερα με τον TRβ) και δρώντας ως αγωνιστές ή ανταγωνιστές των θυρεοειδικών ορμονών.<sup>2,5</sup> Στα πειραματόζωα, η έκθεση σε PCBs συσχετίστηκε με χαμηλά επίπεδα θυροξίνης, χωρίς να αυξάνεται η TSH.<sup>32</sup> Στον άνθρωπο, όμως, η δράση τους δεν έχει διευκρινιστεί πλήρως. Σε ορισμένες μελέτες, αλλά όχι σε όλες, η έκθεση στις χημικές αυτές ουσίες συσχετίστηκε με αυξημένο όγκο θυρεοειδούς, αυξημένη συχνότητα εμφάνισης αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων και σε ορισμένες περιπτώσεις με χαμηλότερα επίπεδα θυρεοειδικών ορμονών και υψηλότερα επίπεδα TSH.<sup>5,33–35</sup>

Λόγω της σημασίας που έχουν οι θυρεοειδικές ορμόνες κατά την εμβρυϊκή ζωή, διερευνήθηκε η επίδραση των συγκεκριμένων χημικών ουσιών στη θυρεοειδική λειτουργία κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Στα πειραματόζωα, παρατηρήθηκε ότι έχουν νευροτοξική δράση στον αναπτυσσόμενο εγκέφαλο (διέρχονται τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό). Ένας πιθανός μηχανισμός (αλλά όχι ο μόνος) ενδεχομένως είναι ο προκαλούμενος σχετικός υποθυρεοειδισμός.<sup>2,36,37</sup> Διαπερνούν τον πλακούντα και ανιχνεύονται στον ομφάλιο λώρο.<sup>38</sup> Σε ορισμένες μελέτες, αλλά όχι σε όλες, η έκθεση σε PCBs κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης συσχετίστηκε με χαμηλότερα επίπεδα θυρεοειδικών ορμονών και υψηλότερη TSH της μητέρας και με χαμηλότερα

επίπεδα θυρεοειδικών ορμονών του νεογνού.<sup>39–42</sup> Μια πιθανή ερμηνεία των αντιφατικών αποτελεσμάτων στις κλινικές μελέτες είναι ότι το stress στις περιπτώσεις κατά τις οποίες ο τοκετός δεν είναι φυσιολογικός –επείγουσα καισαρική ή πρόκληση τοκετού– οδηγεί σε αύξηση των θυρεοειδικών ορμονών και δυσχεραίνει την ανίχνευση των συνεπειών της έκθεσης σε τοξικές ουσίες.<sup>42</sup> Όμως, το σημαντικότερο όλων είναι ότι η έκθεση στις χημικές αυτές ουσίες κατά την ενδομήτρια ζωή ή και κατά τη γαλουχία συσχετίστηκε με επιδείνωση της γνωσιακής λειτουργίας και του δείκτη ευφυΐας στα παιδιά, ίσως επηρεάζοντας τη θυρεοειδική λειτουργία.<sup>43–46</sup>

Τα PBBs, η BPA και το triclosan συνδέονται επίσης με τους θυρεοειδικούς υποδοχείς.<sup>5</sup> Τα PBBs έχουν παρόμοια δομή με τις θυρεοειδικές ορμόνες και μπορούν να συνδεθούν με τους θυρεοειδικούς υποδοχείς (κυρίως με τον TRβ) με χαμηλή συγγένεια (low affinity). Η BPA συνδέεται με τους θυρεοειδικούς υποδοχείς και δρα ανταγωνιστικά, κυρίως ως προς τον TRβ, αναστέλλοντας την αρνητική παλίνδρομη αλληλορύθμιση των θυρεοειδικών ορμονών προς την υπόφυση. Στα ποντίκια, η έκθεση σε BPA αυξάνει τα επίπεδα των θυρεοειδικών ορμονών χωρίς να επηρεάζονται τα επίπεδα της TSH –όπως συμβαίνει και στο σύνδρομο αντίστασης στις θυρεοειδικές ορμόνες–<sup>47</sup> δεν υπάρχουν όμως μελέτες στον άνθρωπο που να τεκμηριώνουν τις συγκεκριμένες παρατηρήσεις. Το triclosan είναι ένα βακτηριοκτόνο και μυκητοκτόνο που έχει χρησιμοποιηθεί σε σαπούνια, οδοντόκρεμες και προϊόντα περιποίησης. Στα πειραματόζωα, η έκθεση σε μεγάλες ποσότητες triclosan οδηγεί σε χαμηλά επίπεδα T4, χωρίς να επηρεαστεί η TSH.<sup>48</sup> Παρ' όλο που ανιχνεύεται στο μητρικό γάλα, δεν υπάρχουν πολλές μελέτες στον άνθρωπο για τις συνέπειες της έκθεσης στο triclosan. Σε μια πρόσφατη μελέτη παρατηρήθηκε ότι η έκθεση στο triclosan για 14 ημέρες, από τη χρήση οδοντόκρεμας που το περιείχε, δεν επηρέασε τα επίπεδα των θυρεοειδικών ορμονών και της TSH.<sup>49</sup>

#### **5. ΟΥΣΙΕΣ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΗ ΣΥΝΔΕΣΗ ΤΩΝ ΘΥΡΕΟΕΙΔΙΚΩΝ ΟΡΜΟΝΩΝ ΜΕ ΤΙΣ ΠΡΩΤΕΪΝΕΣ-ΦΟΡΕΙΣ ΤΟΥΣ**

Με την τρανσθυρετίνη (ή προλευκωματίνη) συνδέεται περίπου το 11% της T4 και το 9% της T3.<sup>50</sup> Η τρανσθυρετίνη σχηματίζει σύμπλοκο με την προσδένουσα πρωτεΐνη της ρετινόλης (βιταμίνη Α), εκφράζεται στο χοριοειδές πλέγμα και συμβάλλει σημαντικά στη μεταφορά των θυρεοειδικών ορμονών στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό. Οι χημικές ουσίες που αναστέλλουν τη σύνδεση των θυρεοειδικών ορμονών με την τρανσθυρετίνη (PBBs, PCBs και γενιστεΐνη) μπορεί αφ' ενός να οδηγήσουν σε ελάττωση της βιοδιαθεσιμότητας



και των επιπέδων των θυρεοειδικών ορμονών και αφ' ετέρου να συμβάλλουν στη μεταφορά τοξικών ουσιών σε διάφορους ιστούς, όπως ο εγκέφαλος και ο πλακούντας.<sup>2</sup> *In vitro* παρατηρήσεις έδειξαν ότι η γενιστεΐνη συνδέεται ισχυρά με την τρανσθυρετίνη, εκτοπίζοντας την T4 στον ανθρώπινο ορό και στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό.<sup>51</sup> Στα πειραματόζωα, η έκθεση σε PBBs συσχετίστηκε με χαμηλά επίπεδα θυρεοειδικών ορμονών, κυρίως λόγω της ελαττωμένης σύνδεσης της T4 με την τρανσθυρετίνη.<sup>52,53</sup> Στον άνθρωπο, υπάρχουν λίγες και αντικρουόμενες κλινικές παρατηρήσεις. Η έκθεση σε PBBs, μέσω της κατανάλωσης ψαριών, συσχετίστηκε με αυξημένα επίπεδα T4, χαμηλά επίπεδα T3 και αυξημένο ποσοστό αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων, ενώ σε μια άλλη μελέτη παρατηρήθηκε αρνητική συσχέτιση με την TSH.<sup>54,55</sup>

Η θεραπεία με οιστρογόνα σε γυναίκες στην εμμηνόπαυση, αλλά και η έκθεση σε ενδοκρινικούς διαταράκτες με οιστρογονική δράση, μπορεί να αυξήσουν τη θυρεοδυσμετρική σφαιρίνη (thyroxine-binding globulin, TBG), ελαττώνοντας την FT4 και αυξάνοντας την ανάγκη για θυροξίνη σε γυναίκες με υποθυρεοειδισμό.<sup>3</sup> Η κλινική σημασία της έκθεσης των βρεφών σε ενδοκρινικούς διαταράκτες με οιστρογονική δράση –με πιθανή συνέπεια τη μείωση της FT4– παραμένει υπό διερεύνηση.

## 6. ΟΥΣΙΕΣ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΟ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟ ΤΩΝ ΘΥΡΕΟΕΙΔΙΚΩΝ ΟΡΜΟΝΩΝ

Μια σειρά από παρασιτοκτόνα και προϊόντα της χημικής βιομηχανίας [όπως παράγωγα του DDT, β-hexachlorocyclohexane (β-HCH), διοξίνες, φουράνια κ.ά.] ελαττώνουν το χρόνο ημίσειας ζωής της θυροξίνης, αυξάνοντας τη δραστηριότητα του ηπατικού ενζύμου διφωσφορική ουριδινό-γλυκουρονοσουλ-τρανσφεράση (UDPGT), το οποίο συμβάλλει στη γλυκουρονίδωση της θυροξίνης.<sup>5</sup> Συνεπώς, αντισταθμιστικά αυξάνεται η παραγωγή θυροξίνης από το θυρεοειδή, με αποτέλεσμα την πιθανή πρόκληση βρογχοκήλης ή υποθυρεοειδισμού. Κλινικές παρατηρήσεις επιβεβαιώνουν την επίδρασή τους στη θυρεοειδική λειτουργία. Στην Ισπανία, μελετήθηκαν έγκυες γυναίκες 12 εβδομάδων και διαπιστώθηκε ότι οι γυναίκες με τα υψηλότερα επίπεδα του παρασιτοκτόνου DDE είχαν υψηλότερα επίπεδα TSH στον ορό (>2,5 mIU/L). Επί πλέον, παρατηρήθηκε αρνητική συσχέτιση ανάμεσα στα επίπεδα DDE και στην FT4 στον ορό.<sup>56</sup> Σε παιδιά προσχολικής ηλικίας βρέθηκε ότι η έκθεση σε DDT, β-HCH και ορισμένα παράγωγα των PCBs συσχετίστηκε με χαμηλότερα επίπεδα θυρεοειδικών ορμονών, ενώ σε νεογέννητα διαπιστώθηκε θετική συσχέτιση ανάμεσα στην TSH και στα επίπεδα β-HCH και PCB-153 (ενός παραγώγου των PCBs).<sup>57,58</sup>

Στην περιοχή του Σεβέζο στην Ιταλία το 1976, μετά από ατύχημα σε εργοστάσιο της περιοχής, απελευθερώθηκαν μεγάλες ποσότητες διοξίνης στην ατμόσφαιρα. Από το 1994–2005 μελετήθηκαν 481 παιδιά, οι μητέρες των οποίων είχαν εκτεθεί στη ρύπανση, και 533 παιδιά μάρτυρες. Μετρήθηκε η TSH 72 ωρών μετά τη γέννηση και βρέθηκε αυξημένη η μέση τιμή της TSH στα παιδιά των οποίων οι μητέρες είχαν εκτεθεί στη ρύπανση (1,66 IU/mL σε σύγκριση με 0,98 IU/mL στον πληθυσμό αναφοράς), ενώ το ποσοστό των παιδιών με TSH >5 μIU/mL ήταν μεγαλύτερο στα συγκεκριμένα παιδιά σε σχέση με τον πληθυσμό αναφοράς (16,1% στην περιοχή με τη μεγαλύτερη ρύπανση, 8% στον πληθυσμό αναφοράς).<sup>59</sup>

Τα στυρένια –χημικές ουσίες που χρησιμοποιούνται για την παρασκευή ελαστικών– έχουν ανιχνευτεί στα τρόφιμα και είναι πιθανόν να αναστέλλουν τη μετατροπή της T4 προς T3. Σε εργάτες εκτεθειμένους σε αυτές τις χημικές ουσίες παρατηρήθηκε θετική συσχέτιση ανάμεσα στο χρόνο έκθεσης στις εν λόγω ουσίες και στον όγκο θυρεοειδούς, καθώς και θετική συσχέτιση ανάμεσα στους μεταβολίτες των στυρενίων στα ούρα και στα επίπεδα FT4 ή FT4/FT3 στον ορό.<sup>60</sup>

Παρατηρήσεις σε πειραματόζωα έδειξαν ότι χημικές ουσίες που περιέχονται στα αντηλιακά (4-methylbenzylidene-camphor και octylmethoxycinnamate) μπορεί να ελαττώνουν τη δραστηριότητα της ηπατικής (τύπου I) αποϊωδινάσης.<sup>31</sup> Οι ουσίες αυτές ανιχνεύονται στα ψάρια και στο μητρικό γάλα. Στα πειραματόζωα, παρατηρήθηκε επίσης ότι η δραστηριότητα των αποϊωδινάσεων και, συνεπώς, η θυρεοειδική λειτουργία επηρεάζεται από ενδοκρινικούς διαταράκτες όπως οι διοξίνες, ο μόλυβδος, το κάδμιο και ο υδράργυρος.<sup>3</sup> Ωστόσο, δεν έχει τεκμηριωθεί η επίδρασή τους στον άνθρωπο.

## 7. ΕΝΔΟΚΡΙΝΙΚΟΙ ΔΙΑΤΑΡΑΚΤΕΣ ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΘΥΡΕΟΕΙΔΟΥΣ

Παρατηρήσεις σε πειραματόζωα έδειξαν ότι η έκθεση σε ενδοκρινικούς διαταράκτες –κυρίως στα ζιζανιοκτόνα acetochlor και amitrol– οδηγεί σε υπερπλασία, υπερτροφία των θυλακιδίων κυττάρων και πιθανόν και σε εμφάνιση όγκων θυρεοειδούς.<sup>61</sup> Ο μηχανισμός μέσω του οποίου η έκθεση σε ενδοκρινικούς διαταράκτες οδηγεί σε όγκους θυρεοειδούς στα πειραματόζωα παραμένει άγνωστος. Ίσως να συμβάλλουν πολλαπλοί μηχανισμοί όπως η αύξηση της TSH (λόγω της επίδρασης των διαταρακτών σε διάφορα στάδια της θυρεοειδικής λειτουργίας) ή η δημιουργία μεταλλάξεων ή η επίδραση των διαταρακτών στους επιγενετικούς μηχανισμούς. Στον άνθρωπο, δεν είναι γνωστό αν η έκθεση στους ενδοκρινικούς διαταράκτες σχετίζεται

με καρκίνο θυρεοειδούς. Σε μια μελέτη που αφορούσε σε 325.228 γυναίκες, οι οποίες λόγω της εργασίας τους εκτέθηκαν σε ενδοκρινικούς διαταράκτες μέσω του δέρματος ή μέσω της εισπνοής, διαπιστώθηκε μικρή αύξηση της επίπτωσης του καρκίνου του θυρεοειδούς (proportional incidence ratio 1,13, 95% CI: 1,04–1,23).<sup>62</sup>

## 8. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Τα τελευταία χρόνια, διαπιστώνεται ότι χημικές ουσίες που αποτελούν μέρος του καθημερινού περιβάλλοντος των ανθρώπων μπορούν να επιδράσουν στη θυρεοειδική λειτουργία, επιδρώντας στην πρόσληψη του ιωδίου από το θυρεοειδή, στη δράση της θυρεοειδικής υπεροξειδάσης, στη σύνδεση με τον υποδοχέα των θυρεοειδικών ορμονών, καθώς και στη μεταφορά και στο μεταβολισμό των θυρεοειδικών ορμονών. Οι ενδοκρινικοί διαταράκτες είναι δυνατόν να εισέλθουν στον ανθρώπινο οργανισμό

όχι μόνο από τις προφανείς οδούς έκθεσης (την τροφή, το νερό, τον αέρα ή το έδαφος), αλλά επιπρόσθετα μέσω του πλακούντα και μέσω του θηλασμού. Η έκθεση στους ενδοκρινικούς διαταράκτες αφορά σε όλον τον πληθυσμό της γης. Ο άνθρωπος όμως είναι περισσότερο ευάλωτος στις χημικές αυτές ουσίες κατά την εμβρυϊκή ζωή και κατά την παιδική ηλικία, καθώς οι ενδοκρινικοί διαταράκτες ενδέχεται να παρέμβουν στη διαδικασία της ανάπτυξης. Ορισμένες χημικές ουσίες ή τα παράγωγά τους μπορεί να δρουν με πολλαπλούς μηχανισμούς και σε ορισμένες περιπτώσεις μεσολαβεί ένα σημαντικό χρονικό διάστημα από την έκθεση έως την εμφάνιση των συμπτωμάτων. Συνεπώς, η μελέτη της δράσης τους γίνεται ιδιαίτερα δύσκολη. Υπάρχει ανάγκη υλοποίησης επιδημιολογικών μελετών ώστε να χαρακτηριστούν και να διευκρινιστεί η δράση τους, αλλά κυρίως κρατικών μηχανισμών πρόληψης για να αποφευχθεί η έκθεση στις ουσίες αυτές.

## ABSTRACT

### Endocrine disruptors and thyroid function

E. KOUSTA, G. MASTORAKOS

*Unit of Endocrinology, Diabetes and Metabolism, "Aretaieio" Hospital, Medical School, University of Athens, Athens, Greece*

*Archives of Hellenic Medicine 2012, 29(1):7–14*

Endocrine disruptors are chemical substances (natural or synthetic) that interfere with endogenous hormone function in humans and animals. The use of these chemicals is widespread and the sources of human exposure are multiple, including food, water, air and soil. Maternal-child exposure (through the placenta or breast milk) is an additional source. More than one hundred natural or synthetic compounds affecting thyroid function by multiple mechanisms have been identified. Endocrine disruptors may inhibit thyroidal iodine uptake (perchlorate, thiocyanate and nitrate ions), or thyroperoxidase activity (isoflavones), act directly on the thyroid hormone receptor (polychlorinated biphenyls, polybrominated biphenyls, bisphenol-A and triclosan), or affect the transport and metabolism of thyroid hormones (polychlorinated biphenyls, polybrominated biphenyls, genistein, dioxins and others). Exposure to endocrine disruptors is an important health issue for the general population, but humans are more vulnerable during gestation and childhood, as endocrine disruptors may affect development at several stages. In certain cases there is a significant time lag between exposure to endocrine disruptors and clinical presentation of the effects, which makes their study particularly difficult. Some thyroid disruptors have been studied exclusively *in vitro* or in experimental animals, and their effects in humans are still under investigation. In this review, thyroid disruptors are classified and presented according to their mode of action, including their potential role in thyroid tumorigenesis. Additional epidemiological studies are needed to further elucidate their action. Preventive strategies are becoming necessary to avoid public exposure to these substances.

**Key words:** Endocrine disruptors, Metabolism, Thyroid, Thyroid cancer, Thyroid hormone

## Βιβλιογραφία

- SADLER TW. Head and neck. In: Lippincott Williams & Wilkins (eds) *Langman's medical embryology*. 10th ed. Baltimore, Maryland, USA, 2006:257–283
- DIAMANTI-KANDARAKIS E, BOURGUIGNON JP, GIUDICE LC, HAUSER R, PRINS GS, SOTO AM ET AL. Endocrine-disrupting chemicals: An Endocrine Society scientific statement. *Endocr Rev* 2009, 30:293–342
- MASTORAKOS G, KAROUTSOU EI, MIZAMTSIDI M, CREATSAS G. The menace of endocrine disruptors on thyroid hormone physiology and their impact on intrauterine development. *Endocrine* 2007, 31:219–237
- HOWDESHHELL KL. A model of the development of the brain as a construct of the thyroid system. *Environ Health Perspect* 2002, 110(Suppl 3):337–348
- PEARCE EN, BRAVERMAN LE. Environmental pollutants and the thyroid. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009, 23:801–813
- TONACCHERA M, PINCHERA A, DIMIDA A, FERRARINI E, AGRETTI P, VITTI P ET AL. Relative potencies and additivity of perchlorate, thiocyanate, nitrate, and iodide on the inhibition of radioactive iodide uptake by the human sodium iodide symporter. *Thyroid* 2004, 14:1012–1019
- BLOUNT BC, VALENTIN-BLASINI L, OSTERLOH JD, MAULDIN JP, PIRKLE JL. Perchlorate exposure of the US population, 2001–2002. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2007, 17:400–407
- BLOUNT BC, PIRKLE JL, OSTERLOH JD, VALENTIN-BLASINI L, CALDWELL KL. Urinary perchlorate and thyroid hormone levels in adolescent and adult men and women living in the United States. *Environ Health Perspect* 2006, 114:1865–1871
- LAWRENCE JE, LAMM SH, PINO S, RICHMAN K, BRAVERMAN LE. The effect of short-term low-dose perchlorate on various aspects of thyroid function. *Thyroid* 2000, 10:659–663
- LAWRENCE J, LAMM S, BRAVERMAN LE. Low dose perchlorate (3 mg daily) and thyroid function. *Thyroid* 2001, 11:295
- GREER MA, GOODMAN G, PLEUS RC, GREER SE. Health effects assessment for environmental perchlorate contamination: The dose response for inhibition of thyroidal radioiodine uptake in humans. *Environ Health Perspect* 2002, 110:927–937
- BRAVERMAN LE, HE X, PINO S, CROSS M, MAGNANI B, LAMM SH ET AL. The effect of perchlorate, thiocyanate, and nitrate on thyroid function in workers exposed to perchlorate long-term. *J Clin Endocrinol Metab* 2005, 90:700–706
- PEARCE EN, LEUNG AM, BLOUNT BC, BAZRAFESHAN HR, HE X, PINO S ET AL. Breast milk iodine and perchlorate concentrations in lactating Boston-area women. *J Clin Endocrinol Metab* 2007, 92:1673–1677
- AMITAI Y, WINSTON G, SACK J, WASSER J, LEWIS M, BLOUNT BC ET AL. Gestational exposure to high perchlorate concentrations in drinking water and neonatal thyroxine levels. *Thyroid* 2007, 17:843–850
- PEARCE EN, LAZARUS JH, SMYTH PP, HE X, DALL'AMICO D, PARKES AB ET AL. Perchlorate and thiocyanate exposure and thyroid function in first-trimester pregnant women. *J Clin Endocrinol Metab* 2010, 95:3207–3215
- VANDERPAS J. Nutritional epidemiology and thyroid hormone metabolism. *Annu Rev Nutr* 2006, 26:293–322
- MEBERG A, MARSTEIN S. Smoking during pregnancy – effects on the fetal thyroid function. *Acta Paediatr Scand* 1986, 75:762–766
- CHANOINE JP, TOPPET V, BOURDOUX P, SPEHL M, DELANGE F. Smoking during pregnancy: A significant cause of neonatal thyroid enlargement. *Br J Obstet Gynaecol* 1991, 98:65–68
- PEARCE EN, OKEN E, GILLMAN MW, LEE SL, MAGNANI B, PLATEK D ET AL. Association of first-trimester thyroid function test values with thyroperoxidase antibody status, smoking, and multivitamin use. *Endocr Pract* 2008, 14:33–39
- LAURBERG P, NØHR SB, PEDERSEN KM, FUGLSANG E. Iodine nutrition in breast-fed infants is impaired by maternal smoking. *J Clin Endocrinol Metab* 2004, 89:181–187
- GATSEVA PD, ARGIROVA MD. Iodine status and goitre prevalence in nitrate-exposed schoolchildren living in rural Bulgaria. *Public Health* 2008, 122:458–461
- TAJTÁKOVÁ M, SEMANOVÁ Z, TOMKOVÁ Z, SZÖKEOVÁ E, MAJOROS J, RÁDIKOVÁ Z ET AL. Increased thyroid volume and frequency of thyroid disorders signs in schoolchildren from nitrate polluted area. *Chemosphere* 2006, 62:559–564
- GATSEVA PD, ARGIROVA MD. High-nitrate levels in drinking water may be a risk factor for thyroid dysfunction in children and pregnant women living in rural Bulgarian areas. *Int J Hyg Environ Health* 2008, 211:555–559
- BREOUS E, WENZEL A, LOOS U. The promoter of the human sodium/iodide symporter responds to certain phthalate plasticisers. *Mol Cell Endocrinol* 2005, 244:75–78
- MESSINA M, REDMOND G. Effects of soy protein and soybean isoflavones on thyroid function in healthy adults and hypothyroid patients: A review of the relevant literature. *Thyroid* 2006, 16:249–258
- LABIB M, GAMA R, WRIGHT J, MARKS V, ROBINS D. Dietary malodice as a cause of hypothyroidism and short stature. *Br Med J* 1989, 298:232–233
- RIPP JA. Soybean-induced goiter. *Am J Dis Child* 1961, 102:106–109
- CONRAD SC, CHIU H, SILVERMAN BL. Soy formula complicates management of congenital hypothyroidism. *Arch Dis Child* 2004, 89:37–40
- FORT P, MOSES N, FASANO M, GOLDBERG T, LIFSHTIZ F. Breast and soy-formula feedings in early infancy and the prevalence of autoimmune thyroid disease in children. *J Am Coll Nutr* 1990, 9:164–167
- DOERGE DR, SHEEHAN DM. Goitrogenic and estrogenic activity of soy isoflavones. *Environ Health Perspect* 2002, 110(Suppl 3):349–353
- SCHMUTZLER C, HAMANN I, HOFMANN PJ, KOVACS G, STEMLER L, MENTRUP B ET AL. Endocrine active compounds affect thyrotropin and thyroid hormone levels in serum as well as endpoints of thyroid hormone action in liver, heart and kidney. *Toxicology* 2004, 205:95–102
- KHAN MA, HANSEN LG. Ortho-substituted polychlorinated biphenyl (PCB) congeners (95 or 101) decrease pituitary response to thyrotropin releasing hormone. *Toxicol Lett* 2003, 144:173–182
- LANGER P, KOCAN A, TAJTÁKOVÁ M, KOSKA J, RÁDIKOVÁ Z, KŠINANTOVÁ L ET AL. Increased thyroid volume, prevalence of thyroid antibodies and impaired fasting glucose in young adults from organochlorine cocktail polluted area: outcome of transgen-

- erational transmission? *Chemosphere* 2008, 73:1145–1150
34. SCHELL LM, GALLO MV, RAVENSCROFT J, DeCAPRIO AP. Persistent organic pollutants and anti-thyroid peroxidase levels in Akwesasne Mohawk young adults. *Environ Res* 2009, 109:86–92
  35. TURYK ME, ANDERSON HA, PERSKY VW. Relationships of thyroid hormones with polychlorinated biphenyls, dioxins, furans, and DDE in adults. *Environ Health Perspect* 2007, 115:1197–1203
  36. MIYAZAKI W, IWASAKI T, TAKESHITA A, KURODA Y, KOIBUCHI N. Polychlorinated biphenyls suppress thyroid hormone receptor-mediated transcription through a novel mechanism. *J Biol Chem* 2004, 279:18195–18202
  37. CROFTON KM. Developmental disruption of thyroid hormone: Correlations with hearing dysfunction in rats. *Risk Anal* 2004, 24:1665–1671
  38. PARK HY, PARK JS, SOVCIKOVA E, KOCAN A, LINDERHOLM L, BERGMAN A ET AL. Exposure to hydroxylated polychlorinated biphenyls (OH-PCBs) in the prenatal period and subsequent neurodevelopment in eastern Slovakia. *Environ Health Perspect* 2009, 117:1600–1606
  39. KOOPMAN-ESSEBOOM C, MORSE DC, WEISGLAS-KUPERUS N, LUTKESCHIPHOLT IJ, VAN DER PAAUW CG, TUINSTRALG ET AL. Effects of dioxins and polychlorinated biphenyls on thyroid hormone status of pregnant women and their infants. *Pediatr Res* 1994, 36:468–473
  40. TAKSER L, MERGLER D, BALDWIN M, DE GROSBOIS S, SMARGIASI A, LAFOND J. Thyroid hormones in pregnancy in relation to environmental exposure to organochlorine compounds and mercury. *Environ Health Perspect* 2005, 113:1039–1045
  41. CHEVRIER J, ESKENAZI B, HOLLAND N, BRADMAN A, BARR DB. Effects of exposure to polychlorinated biphenyls and organochlorine pesticides on thyroid function during pregnancy. *Am J Epidemiol* 2008, 168:298–310
  42. HERBSTMAN JB, SJÖDIN A, APELBERG BJ, WITTER FR, HALDEN RU, PATTERSON DG ET AL. Birth delivery mode modifies the associations between prenatal polychlorinated biphenyl (PCB) and polybrominated diphenyl ether (PBDE) and neonatal thyroid hormone levels. *Environ Health Perspect* 2008, 116:1376–1382
  43. JACOBSON JL, JACOBSON SW, HUMPHREY HE. Effects of *in utero* exposure to polychlorinated biphenyls and related contaminants on cognitive functioning in young children. *J Pediatr* 1990, 116:38–45
  44. WALKOWIAK J, WIENER JA, FASTABEND A, HEINZOW B, KRÄMER U, SCHMIDT E ET AL. Environmental exposure to polychlorinated biphenyls and quality of the home environment: Effects on psychodevelopment in early childhood. *Lancet* 2001, 358:1602–1607
  45. BOUCHER O, MUCKLE G, BASTIEN CH. Prenatal exposure to polychlorinated biphenyls: A neuropsychologic analysis. *Environ Health Perspect* 2009, 117:7–16
  46. STEWART PW, LONKY E, REIHMAN J, PAGANO J, GUMP BB, DARVILL T. The relationship between prenatal PCB exposure and intelligence (IQ) in 9-year-old children. *Environ Health Perspect* 2008, 116:1416–1422
  47. ZOELLER TR. Environmental chemicals targeting thyroid. *Hormones (Athens)* 2010, 9:28–40
  48. ZORRILLA LM, GIBSON EK, JEFFAY SC, CROFTON KM, SETZER WR, COOPER RL ET AL. The effects of triclosan on puberty and thyroid hormones in male Wistar rats. *Toxicol Sci* 2009, 107:56–64
  49. ALLMYR M, PANAGIOTIDIS G, SPARVE E, DICZFALUSY U, SANDBORGH-ENGLUND G. Human exposure to triclosan via toothpaste does not change CYP3A4 activity or plasma concentrations of thyroid hormones. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2009, 105:339–344
  50. LARSEN PR, DABIES TF, SCHLUMBERGER MJ, HAY ID. Thyroid physiology and diagnostic evaluation of patients with thyroid disorders. In: Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR (eds) *Williams textbook of endocrinology*. 11th ed. Saunders Elsevier, Philadelphia, 2008:299–332
  51. RADOVIĆ B, MENTRUP B, KÖHRLER J. Genistein and other soya isoflavones are potent ligands for transthyretin in serum and cerebrospinal fluid. *Br J Nutr* 2006, 95:1171–1176
  52. DARNERUD PO, AUNE M, LARSSON L, HALLGREN S. Plasma PBDE and thyroxine levels in rats exposed to Bromkal or BDE-47. *Chemosphere* 2007, 67:S386–S392
  53. HALLGREN S, DARNERUD PO. Polybrominated diphenyl ethers (PBDEs), polychlorinated biphenyls (PCBs) and chlorinated paraffins (CPs) in rats-testing interactions and mechanisms for thyroid hormone effects. *Toxicology* 2002, 177:227–243
  54. TURYK ME, PERSKY VW, IMM P, KNOBELOCH L, CHATTERTON R, ANDERSON HA. Hormone disruption by PBDEs in adult male sport fish consumers. *Environ Health Perspect* 2008, 116:1635–1641
  55. HAGMAR L, BJÖRK J, SJÖDIN A, BERGMAN A, ERFURTH EM. Plasma levels of persistent organohalogenes and hormone levels in adult male humans. *Arch Environ Health* 2001, 56:138–143
  56. LOPEZ-ESPINOSA MJ, VIZCAINO E, MURCIA M, LLOP S, ESPADA M, SECO V ET AL. Association between thyroid hormone levels and 4,4'-DDE concentrations in pregnant women (Valencia, Spain). *Environ Res* 2009, 109:479–485
  57. ALVAREZ-PEDREROL M, RIBAS-FITÓ N, TORRENT M, CARRIZO D, GRIMALT JO, SUNYER J. Effects of PCBs, p,p'-DDT, p,p'-DDE, HCB and beta-HCH on thyroid function in preschool children. *Occup Environ Med* 2008, 65:452–457
  58. ALVAREZ-PEDREROL M, RIBAS-FITÓ N, TORRENT M, CARRIZO D, GARCIA-ESTEBAN R, GRIMALT JO ET AL. Thyroid disruption at birth due to prenatal exposure to beta-hexachlorocyclohexane. *Environ Int* 2008, 34:737–740
  59. BACCARELLI A, GIACOMINI SM, CORBETTA C, LANDI MT, BONZINI M, CONSONNI D ET AL. Neonatal thyroid function in Seveso 25 years after maternal exposure to dioxin. *PLoS Med* 2008, 5:e161
  60. SANTINI F, MANTOVANI A, CRISTAUDDO A, RAGO T, MARSILI A, BUSELLI R ET AL. Thyroid function and exposure to styrene. *Thyroid* 2008, 18:1065–1069
  61. HURLEY PM. Mode of carcinogenic action of pesticides inducing thyroid follicular cell tumors in rodents. *Environ Health Perspect* 1998, 106:437–445
  62. QUACH T, DOAN-BILLING PA, LAYEFSKY M, NELSON D, NGUYEN KD, OKAHARA L ET AL. Cancer incidence in female cosmetologists and manicurists in California, 1988–2005. *Am J Epidemiol* 2010, 172:691–699
- Corresponding author:  
E. Kousta, 6 S. Arvanitaki street, GR-491 00 Corfu, Greece  
e-mail: lkousta@otenet.gr