

Es realmente difusa la barrera entre la revisión de la investigación de frontera de un tema especializado y una contribución para la actualización docente. Esta sección recoge artículos de revisión adecuados para la enseñanza. Es realmente difusa la barrera entre la revisión de la investigación de frontera de un tema especializado y una contribución para la actualización docente. Esta sección recoge artículos de revisión adecuados para la enseñanza.

# Impacto endócrino de sustancias químicas de uso común

Karina Nava Carrillo,<sup>1</sup> Carmen Adriana Mendoza-Rodríguez,<sup>1</sup> Patricia Romano-Riquer<sup>2</sup> y Marco Cerbón<sup>1</sup>

## Abstract

Chemical compounds with endocrine activity, which have the potential to interfere with diverse physiological process in humans and animals, are present in the environment. Some of the physiological systems that are affected by these compounds are central nervous, endocrine and the immune systems. In hormone dependent and hormone sensitive tissues, these compounds have biological effects like natural hormones, such as estradiol (E2). Currently, it is believed that these compounds are involved in some reproductive abnormalities detected in living beings. Furthermore, it has been reported that these compounds are related with an increase in the incidence of some cancers, among them, testicular cancer. Currently, in Mexico, there are no adequate strategies to evaluate the health risk by endocrine disruptors present in the environment because there are no evaluations performed at low doses of these compounds. It is now known that low doses of these chemicals can affect the metabolism; therefore, molecular evaluation methods are required, to know the effects of these compounds in the Mexican population.

## Introducción

Todos los seres vivos estamos expuestos a numerosas drogas y contaminantes del medio ambiente que habitamos. Los disruptores endocrinos son agentes que causan efectos adversos en órganos blanco, impidiendo la interacción de las hormonas endógenas con sus receptores. La toxicidad reproductiva de los disruptores endocrinos es mediada principalmente por los receptores a estrógenos y andrógenos. Un estrógeno es una hormona esteroide sexual que inte-

ractúa con sus receptores y es capaz de regular el desarrollo normal del sistema reproductivo y otros tejidos.

Las evidencias recientes sugieren que la presencia permanente de los disruptores endocrinos en el ambiente, a dosis variables y en contacto con el organismo, altera el desarrollo y la fisiología normal, en una gran variedad de especies, incluyendo el hombre. Asimismo, se sabe que existe una correlación importante entre las sustancias sintéticas que mimetizan los efectos de hormonas endógenas y el riesgo a la salud reproductiva humana (Arakawa *et al.*, 2004; ATSDR, 2002).

## Disruptores endocrinos

Los disruptores endocrinos se encuentran ampliamente distribuidos en la naturaleza, ya que son empleados como pesticidas, medicamentos, funguicidas y conservadores alimenticios, y algunos otros se liberan normalmente de los procesos industriales. Es importante conocer el riesgo potencial de estos compuestos a dosis bajas y suministrados por largos periodos, ya que representan la manera en la que nosotros y los seres vivos en general, se encuentra en contacto con ellos. Se conocen los efectos de muchos de ellos, pero la mayoría de los estudios se realizan a dosis farmacológicas, mayores a las encontradas en el ambiente. En realidad, aún falta mucho por saber acerca de cuál es el verdadero límite de seguridad de estas sustancias, así como sus efectos a largo plazo. En este artículo se muestran algunos de los efectos producidos por algunos de estos compuestos, profundizando en el bisfenol-A, debido a su amplia distribución en el ambiente y al contacto rutinario de todos los seres vivos con él durante largos periodos y desde las primeras etapas de la vida, así como para despertar el interés de los estudiosos de la química en los efectos biológicos de estos compuestos.

## Dietilelbestrol

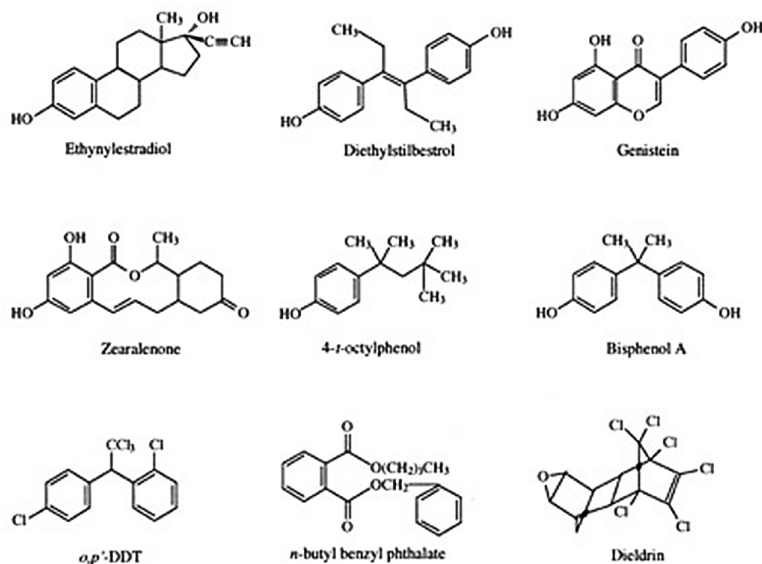
Desde el año 1940 y hasta su prohibición en 1971 se utilizó el dietilelbestrol (DES) para el tratamiento del embarazo de alto riesgo. Durante este tiempo,

<sup>1</sup> Facultad de Química, Departamento de Biología. Universidad Nacional Autónoma de México. 04510 México DF, México.

<sup>2</sup> Comisión coordinadora de los Institutos Nacionales de Salud y Hospitales de Alta Especialidad. SSA. México, DF.

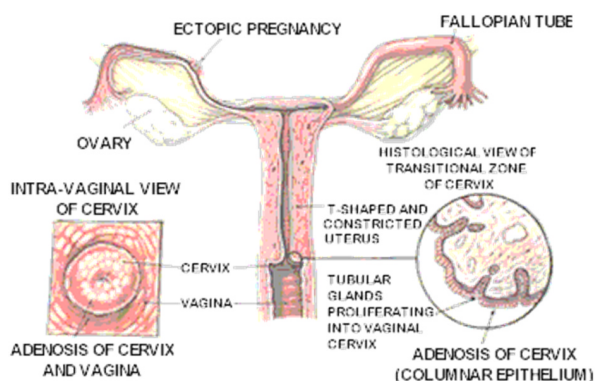
Correo electrónico: mcerbon85@yahoo.com.mx; megara163@yahoo.com.mx

Recibido: 2 de junio de 2007; aceptado: 27 de octubre de 2007.



**Figura 1.** Disruptores endocrinos naturales y sintéticos. El etinilestradiol, el dietilstilbestrol son estrógenos sintéticos, la genisteína proviene de la soya. Los compuestos de la segunda fila son compuestos sintéticos usados para la producción de plásticos de uso diario y los de la última son pesticidas.

millones de mujeres embarazadas fueron tratadas. Treinta años más tarde se probó que este esteroide sintético no proporciona beneficios sino que, por el contrario, las hijas de madres tratadas con DES, jóvenes entre 7 a 24 años, presentaron adenocarci-



**Figura 2.** Anormalidades debidas a la exposición a DES.

noma de células claras de vagina y cérvix. En estas jóvenes se han encontrado una gran cantidad de anomalías del tracto reproductivo, incluyendo una rara forma de cáncer vaginal, adenocarcinoma vaginal, y malformaciones uterinas. Entre las lesiones benignas figuran alteraciones histológicas en el epitelio vaginal (adenosis), anatómicas en útero y trompas, a más de alteraciones de la función menstrual y reproductiva (Rubin, 2007).

### Pesticidas (DDT)

Existe una gran gama de pesticidas, pero quizás uno de los más tóxicos para el ser humano y que fue ampliamente utilizado a partir de la década de los 40 en múltiples campañas de erradicación de mosquitos transmisores de enfermedades, como el paludismo y el dengue hemorrágico, es el DDT. Aunque en la actualidad su uso está prohibido, su utilidad se contempla como un recurso de emergencia. El DDT es un compuesto liposoluble con baja volatilidad, alta estabilidad química y lenta tasa de biotransformación y degradación. Debido a esto, se encuentran residuos en la naturaleza y en seres vivos.

El ATSDR clasifica al DDT como potencialmente cancerígeno (2A). Se ha reportado en diversos estudios que la dieta es la principal fuente de exposición debido a la afinidad del DDT a los lípidos. El DDT se ha medido, por lo general, mediante la cuantificación de metabolitos en sangre, leche materna y tejido adiposo (ATSDR, 2002). Sin embargo, también se ha medido a través de la detección de metabolitos en orina, heces y semen.

Los efectos descritos para el DDT y sus metabolitos son daño neurológico, daño hepático, efectos reproductivos y daño genético. Ejemplo de ello es el tratamiento perinatal de ratas con DDT, el cual induce estros vaginales persistentes (Gotz *et al.*, 2001).

La exposición prenatal de fetos machos de ratón a muy bajas dosis de o,p'-DDT (un contaminante encontrado en el DDT comercial) produce un incremento en el comportamiento territorial adulto, específicamente un incremento en el marcado de ambientes nuevos con orina, que influencia el com-



portamiento social y reproductivo (Vom Saal *et al.*, 1995). Este incremento en el comportamiento territorial también es observado en ratones machos expuestos en etapa prenatal a químicos estrogénicos. Un incremento de agresión dentro de las poblaciones de roedores está asociado con baja reproducción y una disminución en el tamaño de la población. La orina de los machos (tratados neonatalmente con DDT) también es atractiva para las hembras, acelera la pubertad e induce estros, bloquea el embarazo y estimula la agresión entre hembras.

En ratones adultos (4 meses) que han sido expuestos a DDT (0.5 mg/kg peso corporal) durante el periodo prenatal (3, 10 y 19 días), se observaron efectos permanentes en la actividad locomotora, los cuales están asociados a cambios en los receptores muscarínicos de la corteza cerebral (Eriksson *et al.*, 1992).

Otros datos experimentales también han demostrado claramente que, el p'p'DDT y su principal metabolito p'p'DDE, tiene efectos sobre el sistema reproductivo masculino ya que inhiben el receptor a andrógenos. Estudios en animales sugieren que el DDE puede cruzar la barrera placentaria afectando a las crías masculinas de animales alimentados con DDE durante el embarazo. Las crías masculinas presentan la distancia anogenital reducida, así como pezones torácicos retenidos. Ambas anomalías son indicadores de efectos antiandrógenos prenatales (Vom Saal *et al.*, 1989).

Estudios epidemiológicos sugieren que alta concentraciones de DDT/DDE pueden estar asociadas con alteraciones en algunos puntos controlados por la función hormonal, tales como la duración de la lactancia, tiempo de embarazo, cáncer de mama y fertilidad (Longnecker *et al.*, 2003; Snedeker *et al.*, 2001), así como con efectos neurológicos como parestias, temblores, hiperexcitabilidad y convulsiones.

Se han asociado aberraciones cromosómicas en humanos a la exposición a DDT (Dewailly *et al.*, 2000; Ribas-Fitó *et al.*, 2003; Herrera-Portugal *et al.*, 2004). Un estudio en un grupo de mujeres expuestas al DDT demostró mayor fragmentación del ADN en células sanguíneas en comparación con mujeres controles (Gladen *et al.*, 1998; Rogan *et al.*, 1986).

### Ftalatos

Los ftalatos, ésteres de ácido ftálico, son un grupo de químicos industriales usados como plastificantes para otorgar flexibilidad a los plásticos. Tienen diversos usos comerciales, incluyendo productos de cuidado personal (*vgr.* perfumes, lociones y cosméticos), pin-

turas y, más comúnmente, como plastificante en empaques de alimentos, en construcción industrial y en algunos dispositivos médicos y farmacéuticos.

Los humanos están expuestos a estos compuestos a través de varias vías: ingestión, inhalación y dérmica desde su vida intrauterina. Los ftalatos se han determinado para la población general en fluidos biológicos incluyendo cordón umbilical y líquido amniótico (Latinni *et al.*, 2003; Silva *et al.*, 2004). Los ftalatos son rápidamente metabolizados en humanos a su respectivo monoéster, que a su vez puede ser metabolizado a productos oxidados, excretables éstos en orina y heces.

El di-(2-etilhexil) ftalato (DEHP) es el más abundante en el ambiente (ATSDR 1995, 1997, 2001, 2002) y es clasificado por la EPA como posible cancerígeno (B2), basado en evidencia del crecimiento del peso del hígado en roedores. Estudios recientes han mostrado que la exposición a algunos ftalatos pueden cambiar de manera irreversible el desarrollo del tracto reproductivo (Foster *et al.*, 2001; Sharpe 2003) especialmente en varones, incrementando la posibilidad de desordenes reproductivos en humanos debido a la exposición a ftalatos (Ablake *et al.*, 2004; Ema *et al.*, 2003).

En años recientes se ha documentado, en animales, que la exposición a ftalatos antes de la pubertad tiene efectos sobre la fertilidad y la reproducción, así como efectos cancerígenos. En particular, ciertos ésteres de ftalatos (DEHP, DBP y BBP) son altamente tóxicos al administrarse experimentalmente en animales durante la ventana crítica del desarrollo en el embarazo (Ablake *et al.*, 2004; Calafat *et al.*, 2005; Thompson, 2004). Estos ésteres han mostrado producir un síndrome de anomalías reproductivas, el cual es caracterizado por malformaciones en el epidídimo, vías deferentes, vesícula seminal, próstata y genitales externos (hipospadias) y criptorquideas, así como cambios permanentes (feminización) y retención de aureolas (Foster *et al.*, 2006).

Asimismo, se ha observado que los ftalatos inducen alteraciones de la expresión de genes de enzimas y proteínas transportadoras involucradas en la biosíntesis normal de testosterona y su transporte en las células de Leydig, así como una reducción en la síntesis de testosterona (Lehmann *et al.*, 2004; Wilson *et al.*, 2004).

En humanos, los datos sobre daños producidos por la exposición a ftalatos es limitada, y la evaluación de riesgo se ha basado principalmente en estudios en animales. La exposición potencial en humanos pue-

de ocurrir por inhalación por exposición laboral, mientras que en la población general, la exposición se da principalmente por la ingestión de residuos y plastificante en alimentos, agua o por la inhalación de aire contaminado. Los aditivos plastificantes del PVC han sido utilizados también en la industria de los juguetes, principalmente en la manufactura de muñecas y de juguetes blandos, de manera que se sugiere que los niños pueden estar potencialmente expuestos a las sustancias, asumiendo una alta migración de los plastificantes; sin embargo, no se ha detectado toxicidad aguda por ftalatos.

### Dioxinas

Durante el periodo de su desarrollo, el cerebro es altamente sensible al tetraclorodibenzo-p-dioxina (TCDD; dioxina) y compuestos relacionados, que afectan una amplia gama de funciones cerebrales, desde el control de la reproducción hasta las funciones cerebrales avanzadas (Mandal, 2005). Además, se ha reportado que la exposición perinatal a las dioxinas afecta el desarrollo del feto aun cuando el nivel de exposición sea muy bajo para inducir la toxicidad. El tratamiento de ratas hembras prepúberes con TCDD inhibe la ovulación inducida por la hormona gonadotropina coriónica, modifica la morfología ovárica, reduce el peso del ovario e incrementa liberación de LH y FSH (Li *et al.*, 1995 y 1997; Ushinohama *et al.*, 2001; Roby 2001).

La administración de TCDD (1 µg/kg) a ratas preñadas reduce los niveles de estradiol en las hembras descendientes durante la pubertad, con un incremento del receptor a estrógenos en el hipotálamo, útero y ovario (Chaffin *et al.*, 1996, 1997). La exposición in útero y lactancia demasculiniza parcialmente y feminiza el comportamiento sexual en ratas machos adultos, probablemente causado por una diferenciación sexual incompleta del sistema nervioso central.

En ratas macho adultas, la administración de TCDD reduce el apetito, el cual ha sido asociado con la reducción de la expresión de NADPH-diaforasa (un

marcador específico de la óxido nítrico sintasa neuronal) en el hipotálamo (Cheng *et al.*, 2003). La regulación del apetito y el ciclo circadiano puede ser interrumpida por exposición a la dioxina (Petersen *et al.*, 2000).

### Bisfenol-A

El bisfenol-A (BPA) es un compuesto químico que fue sintetizado inicialmente como un estrógeno y es ahora empleado en la producción de productos plásticos. Este difenilo es un compuesto que contiene dos grupos hidroxilo en posición para y actúa químicamente como un radical libre porque inhibe la polimerización del metacrilato (Kadoma and Fujisawa, 2000).

Aunque el BPA fue formulado casi al mismo tiempo que el DES, nunca fue utilizado clínicamente por ser considerado un estrógeno menos potente. Aun así todos estamos expuestos al BPA diariamente, ya que se trata de un compuesto que se polimeriza para obtener policarbonato, resinas epóxicas y otros plásticos (polisulfonas, alquilfenólicas, y poliestireno). Las resinas de policarbonato son empleadas en contenedores de alimentos, botellas de agua, biberones, forros interiores de cajas y latas, adhesivos, discos compactos, partes de automóviles, filtros de agua, sellantes dentales e instrumentos médicos, quirúrgicos y de oficina. Recientemente se ha prestado gran atención al BPA, debido a su amplia distribución en el ambiente y su elevado potencial para la exposición humana.

Con el tiempo, el calor o el simple uso, las uniones éster del polímero son degradadas liberando monómeros de BPA, los cuales son liberados a los alimentos, bebidas y medio ambiente. Debido a esto, la población en general está inevitablemente expuesta al BPA, el cual es ingerido en dosis bajas en los alimentos enlatados y en los contenidos de las botellas de plástico. Además puede absorberse por la piel mediante todos los instrumentos de oficina, médicos, quirúrgicos, partes de autos, etc.

Lo anterior sugiere que los humanos ingerimos rutinariamente el BPA. Un estudio publicado recientemente reportó que el BPA se encontró en el 95% de 394 muestras urinarias analizadas (Calafat *et al.*, 2005; Matsumoto *et al.*, 2003; Ouchi and Watanabe, 2002). En otro estudio (36 muestras analizadas), Arakawa *et al.*, reportaron una excreción media urinaria diaria de 1.2 µg/día de este compuesto.

También se ha encontrado BPA en suero humano (hombres adultos: 1.49±0.11 ng/mL; mujeres

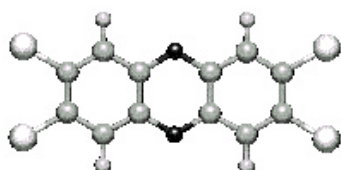


Figura 3. Dioxinas.

adultas:  $0.64 \pm 0.10$  ng/mL), así como en plasma materno y fetal (Ikezuki *et al.*, 2002; Schonfelder *et al.*, 2002). La concentración de BPA en fluido amniótico fue aproximadamente cinco veces mayor que la medida en plasma materno. El rango de concentraciones de BPA en la placenta fue de entre 1-100 ng/g, con un nivel medio de 12 ng/g. Diversos estudios han reportado niveles de BPA en tejidos humanos en el orden de partes por millón.

En estudios *in vitro* se observó que el BPA compite con el estradiol (E2) para unirse al receptor a estrógenos alfa (ER $\alpha$ ) e induce la expresión de receptor a progesterona (RP) (Krishnan *et al.*, 1993; Soto *et al.*, 1995; Villalobos *et al.*, 1995).

En roedores, el BPA pasa rápidamente de la madre al feto (Shin *et al.*, 2002) y puede activar receptores a estrógenos fetales (Lemmen *et al.*, 2004). Los roedores expuestos al BPA durante el desarrollo presentan inicio prematuro de la pubertad (Howdeshell *et al.*, 1999) y alteraciones en la meiosis (Hunt *et al.*, 2003), morfología de la próstata (Timms *et al.*, 2005; Welshons *et al.*, 1999) y en los genitales (Marky *et al.*, 2005). Muchos investigadores tienen la hipótesis de que la exposición prolongada e inadvertida a este compuesto durante periodos críticos del desarrollo, como *in útero* y el postnatal temprano, puede afectar no sólo la salud reproductiva, sino además producir otras alteraciones en los seres vivos.

La etapa y periodo de exposición a BPA, son muy importantes, ya que se ha observado que una exposición limitada de animales adultos puede producir efectos reversibles. Sin embargo, la exposición perinatal a estos compuestos estrogénicos produce efectos irreversibles.

Existen reportes de muchos estudios realizados a diferentes dosis, tiempos y en diferentes cepas de roedores, algunos de los cuales son resumidos en la tabla 1.

### Conclusiones

Los efectos a largo plazo de los disruptores endocrinos, con los cuales estamos en contacto diariamente, aún se desconocen en el humano, por lo que se requiere realizar un mayor número de estudios en los cuales es importante analizar sus efectos a dosis bajas por largos periodos de tiempo en modelos *in vivo*. Estos estudios podrán proporcionar evidencia científica de los efectos de estos compuestos en el cerebro, el comportamiento y la reproducción, y de esta forma podremos conocer los periodos críticos de exposición y/o la necesidad de retirarlos o no del mercado.

Generalmente se piensa que los disruptores endocrinos ambientales son menos potentes que sus contrapartes naturales (hormonas endógenas), y que, por lo tanto, no tienen la capacidad de causar efectos adversos a la salud. Sin embargo, se ha demostrado que los disruptores endocrinos ambientales son capaces de producir múltiples efectos, que varían dependiendo de la dosis.

En conclusión, se requiere un mayor compromiso por parte de la comunidad científica para desarrollar estrategias que disminuyan la utilización y liberación de estos compuestos al ambiente y por consiguiente evitar la exposición de los seres vivos a estos compuestos. ■

### Agradecimientos

Este trabajo fue realizado con apoyo de Conacyt, PAPIIT y Facultad de Química, UNAM. México, DF. México.

### Referencias

- Ablake M, Itoh M, Terayama H, Hayashi S, Shoji S, Naito M, Takahashi K, Suna S, Jitsunari. F. Di-(2-ethylhexyl) phthalate induces severe aspermatogenesis in mice, however, subsequent antioxidant vitamins supplementation accelerates regeneration of the seminiferous epithelium, *Int J Androl*, 27, 274-281, 2004.
- Arakawa C, Fujimaki K, Yoshinaga J, Imai H, Serizawa S, Shiraishi H. Daily urinary excretion of bisphenol-A, *Environ Health Prevent Med*, 9, 22-26, 2004.
- Ashby J, Tinwell H. Uterotropic activity of bisphenol-A in the immature rat, *Environ Health Perspect*, 106, 719-720, 1998.
- ATSDR, Toxicological profile for Di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP); Agency for toxic substance and disease registry, 2002.
- ATSDR, Toxicological profile for DDT, DDE and DDD, GA; Agency for toxic substance and disease, registry, 2002.
- Calafat AM, Kuklennyik Z, Reidy JA, Caudill SP, Ekong J, Needham LL. Urinary concentrations of bisphenol A and 4-nonylphenol in a human reference population, *Environ Health Perspect*, 113, 391-395, 2005.
- Dewailly É, Ayotte P, Bruneau S, Gingras S, Belles-Isles M, Roy R. Susceptibility to infections and immune status in Inuit exposed to organochlorines, *Environ Health Perspect*, 108, 205-211, 2001.
- Ema M, Miyawaki E, Hirose A, Kamata E. Decrea-

**Tabla 1.** Efectos reportados por la administración de BPA en modelos murinos.

Cepa	Periodo y etapa de exposición	Ruta de administración	Rango de dosis	Dosis mínima positiva	Referencia	Efectos
C57BL/6	Hembras de 4 semanas y 6 a 8 meses de edad.	Vía oral	20, 40 y 100 ng/g de peso corporal por vía oral	20 ng/g	Hunt, <i>et al.</i> , 2003	Incremento en disturbios meióticos, incluyendo aneuploidias e incremento en los niveles de no-disyunción.
F344 y SD	Hembras de 7-8 semanas de edad OVEX.	Vía ip Implantes de SILASTIC.	18.75, 37.5, 50, 75, 150 y 200 mg/kg de BPA.	37.5 mg/kg	Steinmetz, <i>et al.</i> , 1998	Incremento en niveles del mRNA c-fos aprox. 7 a 9 veces los normales a 2 hrs. Incremento del grosor del epitelio vaginal y estimula queratinización.
Alpk:AP	PND 21-22 con peso entre 38-48 g,	VO y SC.	Estudio 1. 400 y 600 mg/kg Estudios 2 y 3. 800 mg/kg	600 mg/kg	Ashby and Tinwell, 1998	Apertura vaginal prematura e incremento de peso en útero.
CF - 1 ratón	GD 11 - 17	VO	2.4 g/g	2.4 g/g	Howdeshell <i>et al.</i> , 1999	Incremento del peso corporal, disminución del tiempo entre la apertura vaginal y el primer estro.
SD	Ratas de 2-3 meses de edad. GD 6-PND 21	En el agua	0.1 mg/kg y 1.2 mg/kg	0.1 mg/kg	Rubin <i>et al.</i> , 2001	Incremento del peso corporal. A dosis alta también se observó falla en la presencia de estros regulares y bajos niveles de LH en plasma. El incremento de peso se mantuvo por más tiempo en la dosis baja.
SD	GD 6 - 21	VO	0.1 y 50 mg/kg por día de BPA	0.1 mg/kg	Schonfelder <i>et al.</i> , 2002	No queratinización de superficie epitelial a dosis baja, en dosis alta el efecto es similar pero menos pronunciado. Falta de expresión de la variante de 64kDa de ER $\alpha$ durante el estro a dosis baja. Falta de expresión de ER en vagina durante el estro a dosis alta
C57BL/6 ratón	Fetos de 18.5 días de gestación	Pellets	20 $\mu$ g/kg de peso corporal/día	20 g/kg	Susiarjo, <i>et al.</i> , 2007	Incremento en anomalías sinápticas, incremento de asociaciones terminales ( <i>end-to-end</i> ) y aumento en la frecuencia de recombinación.
CD - 1 ratón	Hembras de 8 semanas de edad. GD9 - PND4	Pumps	25 y 250 ng BPA/kg.	25 ng/kg.	Markey <i>et al.</i> , 2005	Incremento del área total del árbol ductal y del número de conductos terminales, extremos terminales y brotes alveolares. Incremento significativo del número de células epiteliales que expresan PR.

sed anogenital distance and increased incidence of undescended testes in fetuses of rats given monobenzyl phthalate, a major metabolite of butyl benzyl phthalate, *Reprod Toxicol*, 17, 407-412, 2003.

Eriksson P, Ahlbom J, Fredriksson A. Exposure to DDT during a defined period in neonatal life induces permanent changes in brain muscarinic receptors and behaviour in adult mice. *Brain Res*, 582, 277-281, 1992.

Farabollini F, Porrini S, Dessi-Fulgheri F. Perinatal exposure to the estrogenic pollutant bisphenol A affects behavior in male and female rats, *Pharmacol Biochem Behav*, 64, 687-694, 1999.

Foster E, Mylchereerst E, Gardo KW and Sar M. Effects of phthalate ester on the developing reproductive track of male rats, *Human Reproductive Update*, 7, 231-235, 2001.

Foster, PM. Disruption of reproductive development in male rat offspring following in utero exposure to phthalate esters, *Int J Androl*, 29, 140-147, 2006.

Guiseppe Latini, Marika M and De felice C. Prenatal exposure to phthalate and intrauterine inflammation, A unifying hypothesis, *Toxicological Sciences*, 85, 742, 2003.

Gladden BC, Rogan WJ, Hardy P, Thullen J, Tingelstad J, Tully M. Development after exposure to polychlorinated biphenyls and dichlorodiphenyl

- dichloroethene transcentally and through human milk, *J Pediatr*, 113, 991-995, 1998.
- Gould JC, Leonard LS, Maness SC, Wagner BL, Conner K, Zacharewski T, Safe S, McDonnell DP, Gaido KW. Bisphenol A interacts with the estrogen receptor alpha in a distinct manner from estradiol, *Mol Cell Endocrinol*, 142, 203-214, 1998.
- Herrera-Portugal C, Ochoa H, Franco-Sánchez G, Yañez L, Díaz Barriga F. Environmental pathways of exposure to DDT for children in pregnant women of Chiapas, México, *Arch Environ Health*, 59, 559-565, 2004.
- Howdeshell KL, AK Thayer, KA Vandenberg, JG vom Saal, FS. Exposure to bisphenol A advances puberty, *Nature*, 401, 763-764, 1999.
- Hunt PA, Koehler KE, Susiarjo M, Hodges CA, Ilegan A, Voigt RC, Thomas S, Thomas BF, Hassold TJ. Bisphenol A exposure causes meiotic aneuploidy in the female mouse, *Curr Biol*, 13, 546-553, 2003.
- Ikezuki Y, Tsutsumi O, Takai Y, Kamei Y, Taketani Y. Determination of bisphenol A concentrations in human biological fluids reveals significant early prenatal exposure, *Hum Reprod*, 17, 2839-2841, 2002.
- Lehmann, K. P., Phillips, S., Sar, M., Foster, P. M., and Gaido, K. W. Dose-dependent alterations in gene expression and testosterone synthesis in the fetal testes of male rats exposed to di(n-butyl) phthalate, *Toxicol, Sci*, 81, 60-68, 2004.
- Longnecker MP, Wolff MS, Gladen BC, Brock JW, Grandjean P, Jacobson JL. Comparison of polychlorinated biphenyl levels across studies of human neurodevelopment, *Environ Health Perspect*, 111, 65-70, 2003.
- Markey CM, Wadia PR, Rubin BS, Sonnenschein C, Soto AM. Long-term effects of fetal exposure to low doses of the xenoestrogen bisphenol-A in the female mouse genital tract, *Biol Reprod*, 72, 1344-1351, 2005.
- Ribas-Fitó N, Cardo e, Sala M, de Muga ME, Mazoón C, Verdi A. Breastfeeding, exposure to organochlorine compounds and neuridevelopment in infants, *Pediatrics*, 111, e580-e585, 2003.
- Rogan WJ, Gladen BC, McKinney JD, Carreras N, Hardy P, Thullen J. Polychlorinated biphenyls (PBCs) and dichlorodiphenyl dichloroethene (DDE) in human milk, Effects of maternal factors and previous lactation, *Am J Public Health*, 76, 172-177, 1986.
- Rubin BS, Murray MK, Damassa DA, King JC, Soto AM. Perinatal exposure to low doses of bisphenol-A affects body weight, patterns of estrous cyclicity and plasma LH levels, *Environ Health Perspect*, 109, 675-680, 2001.
- Rubin MM. Antenatal exposure to DES: lessons learned future concerns, *Obstet Gynecol Surv*, 62, 548-555, 2007.
- Sharpe RM, Skakkebaek NE. Male reproductive disorders and the role of endocrine disruption: advances in understanding and identification of areas for future research, *Pure Appl Chem*, 75, 2023-2038, 2003.
- Thompson CJ, Ross SM, Gaido KW. Di(n-butyl) phthalate impairs cholesterol transport and steroidogenesis in the fetal rat testis through a rapid and reversible mechanism, *Endocrinology*, 145, 1227-1237, 2004.
- Silva MJ, Barr DB, Reidy JA, Malek NA, Hodge CC, Caudill SP. Urinary levels of seven phthalate metabolites in the U.S population from the National Health and Nutrition examination Survey (NHANES) 1991-2000, *Environ Health Perspectives*, 112, 331-338, 2004.
- Steinmetz R, Mitchner NA, Grant A, Allen DL, Bigsby RM, Ben-Jonathan N. The xenoestrogen bisphenol A induces growth, differentiation, and c-fos gene expression in the female reproductive tract, *Endocrinology*, 139, 2741-2747, 1998.
- Schonfelder G, Flick B, Mayr E, Talsness C, Paul M, Chahoud I. In utero exposure to low doses of bisphenol A lead to long-term deleterious effects in the vagina, *Neoplasia*, 4, 98-102, 2002.
- Schonfelder G, Wittfoht W, Hopp H, Talsness CE, Paul M, Chahoud I. Parent bisphenol A accumulation in the human maternal-fetal-placental unit, *Environ Health Perspect*, 110, A703-A707, 2002.
- Snedeker SM. Pesticide and breast cancer risk: A review of DDT, DDE and Dieldrin, *Environ Health Perspectives*, 109, 35-47, 2001.
- Susiarjo M, Hassold TJ, Freeman E, Hunt PA. Bisphenol A exposure in utero disrupts early oogenesis in the mouse, *PLoS Genet*, 3, 63-70, 2007.
- Von saal FS. Sexual differentiation in litter-bearing mammals: influence of sex of adjacent fetuses in utero, *J Anim Sci*, 67, 1824-1840, 1995.
- Wilson VS, Lambright C, Furr J, Ostby J, Wood C, Held G. Phthalate ester-induced gubernacular lesions are associated with reduced insl3 gene expression in the fetal rat testis, *Toxicol Lett*, 146, 207-215, 2004).