

Revisión

Disruptores endocrinos y enfermedades endocrinológicas en niños y adolescentes

Lina Lucía Briceño Rodríguez ¹, Camila Céspedes Salazar ², Catalina Forero Ronderos  ²

¹Programa de Pediatría, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia

²Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, Hospital Universitario San Ignacio,
Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia

Cómo citar: Briceño Rodríguez LL, Céspedes Salazar C, Forero Ronderos C. Disruptores endocrinos y enfermedades endocrinológicas en niños y adolescentes. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2024;11(2):e872.
<https://doi.org/10.53853/encr.11.2.872>

Recibido: 22/Enero/2024

Aceptado: 05/Mayo/2024

Publicado: 17/Junio/2024

Resumen

Contexto: la influencia del contacto con disruptores endocrinos, tanto en el periodo prenatal como posnatal, ha generado preocupación, debido a su posible relación con el desarrollo de enfermedades endocrinológicas en la población pediátrica.

Objetivo: recopilar la evidencia científica con respecto a la presentación de enfermedades endocrinológicas en niños y adolescentes como consecuencia de la exposición a disruptores endocrinos.

Metodología: en esta revisión narrativa se examinó la literatura publicada sobre este tema mediante la utilización de bases de datos electrónicas y búsquedas manuales en revistas especializadas. En total se seleccionaron 30 artículos.

Resultados: se encontró relación entre el contacto con estas sustancias y el desarrollo de enfermedades no transmisibles, tales como obesidad, diabetes, síndrome metabólico, trastornos del crecimiento y desarrollo, y alteraciones en la función tiroidea. Asimismo, se ha comprobado que la exposición a dichos compuestos puede generar repercusiones a largo plazo en el desarrollo endocrino y reproductivo.

Conclusión: hay que realizar investigaciones adicionales para abordar las brechas en el conocimiento actual y establecer una base científica robusta que respalde la toma de decisiones en salud pública.

Palabras clave: disruptores endocrinos, enfermedades del sistema endocrino, pediatría, niño, adolescente, contaminantes ambientales.

Destacados

- Existe una clara conexión entre la exposición a disruptores endocrinos y enfermedades no transmisibles como la obesidad, la diabetes, el síndrome metabólico y los trastornos del crecimiento, así como con alteraciones en la función tiroidea.
- La exposición a disruptores endocrinos se ha relacionado con efectos a largo plazo en el desarrollo endocrino y reproductivo.
- Se necesitan más estudios sobre los efectos a largo plazo, las interacciones y los posibles efectos acumulativos de la exposición a estas sustancias.
- Es necesario implementar medidas de protección y reducción contra estos compuestos.

 **Correspondencia:** Catalina Forero Ronderos, carrera 7 #40-62, Hospital Universitario San Ignacio, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia. Correo-e: catalina.forero@javeriana.edu.co

Endocrine diseases in infants and adolescents and the exposure to endocrine disruptors

Abstract

Background: The influence of contact with endocrine disruptors, both in the prenatal and postnatal periods, has generated concern due to its possible relationship with the development of endocrinological diseases in the pediatric population.

Purpose: Compile scientific evidence regarding the presentation of endocrinological diseases in children and adolescents as a consequence of exposure to endocrine disruptors.

Methodology: In this narrative review, we examine the literature published on this topic using electronic databases and handsearching of specialized journals. A total of 30 articles were selected.

Results: A relationship was found between contact with these substances and the development of non-communicable diseases, such as obesity, diabetes, metabolic syndrome, growth and development disorders, and alterations in thyroid function. It has also been shown that exposure to these compounds can have long-term impacts on endocrine and reproductive development.

Conclusions: Additional research needs to be conducted to address gaps in current knowledge and establish a robust scientific basis to support public health decision-making.

Keywords: endocrine disruptors, diseases of the endocrine system, pediatrics, child, adolescent, environmental pollutants.

Highlights

- There is a clear connection between exposure to endocrine disruptors and non-communicable diseases such as obesity, diabetes, metabolic syndrome and growth disorders, as well as alterations in thyroid function.
- Exposure to endocrine disruptors has also been related to long-term effects on endocrine and reproductive development.
- More studies are required regarding long-term effects, interactions and possible cumulative effects of exposure to these substances.
- Protective and reductive measures must be implemented against these compounds.

Introducción

Los disruptores endocrinos (DE) son sustancias químicas exógenas, ya sea individuales o una mezcla de ellas, que interfieren con diversos aspectos de la acción hormonal (1-2). Su relevancia a nivel mundial comenzó con la detección de efectos anormales en el desarrollo de peces, animales acuáticos y aves, debido a la contaminación industrial de alto nivel (3-4). Inicialmente, la exposición humana no tenía relevancia epidemiológica (3), sin embargo, en la actualidad existe una amplia literatura científica que aborda las consecuencias de estas sustancias (3).

Desafortunadamente, para el análisis e investigación de los complejos mecanismos de sus acciones en el cuerpo humano, hasta ahora solo se han puesto a disposición sistemas de modelos *in vitro*. Los estudios epidemiológicos han sido criticados a menudo porque la reproducibilidad de estos no siempre ha sido posible y garantizada

(4); además, la información proviene de estudios epidemiológicos y experimentales que han establecido una relación causal con múltiples trastornos orgánicos (4-5).

El sistema endocrino es un complejo de comunicación química, fundamental en todas las etapas de la vida, desde la gestación hasta la senescencia, que regula diversas funciones vitales como el metabolismo, la función inmunológica, la reproducción y el neurodesarrollo. La exposición a determinados factores en diferentes etapas de la vida puede tener un impacto significativo en su integridad y su correcto desarrollo (6). Esto a raíz de que los diferentes DE poseen efectos estrogénicos, antiestrogénicos, androgénicos, antiandrogénicos, entre otros (5). Por lo tanto, es de suma importancia comprender la interacción entre estas sustancias y la presentación de enfermedades endocrinas en niños y adolescentes, dado que estas etapas abarcan momentos críticos de crecimiento y desarrollo.

Materiales y métodos

Se realizó una búsqueda bibliográfica utilizando bases de datos electrónicas como PubMed, Embase y ClinicalKey, con términos clave relacionados con la exposición prenatal y posnatal a DE y el desarrollo de enfermedades endocrinas en niños y adolescentes. Se incluyeron estudios publicados en los últimos cinco años. Además, se hicieron búsquedas manuales en revistas especializadas y se consultaron las referencias bibliográficas de los artículos seleccionados, así como páginas oficiales gubernamentales y no gubernamentales para identificar estudios o información adicional pertinentes.

Los estudios seleccionados se incluyeron con base en los siguientes criterios de inclusión: (1) investigaciones que evaluaran la relación entre la exposición prenatal o posnatal a DE y el desarrollo de enfermedades endocrinas en niños y adolescentes; (2) estudios que proporcionaran información sobre los mecanismos subyacentes, los efectos a largo plazo y las interacciones de los DE en el desarrollo endocrino; (3) investigaciones que emplearan diseños de estudio adecuados, como estudios longitudinales, estudios de cohorte o estudios experimentales en modelos animales o de laboratorio. Se excluyeron los estudios que no cumplieron con los criterios de inclusión mencionados.

Finalmente, se seleccionaron 30 artículos como base sólida para el desarrollo del marco teórico y las conclusiones de esta revisión bibliográfica.

Disruptores endocrinos: fuentes de exposición, modo de acción y vías de absorción

Estos compuestos constituyen una amplia categoría sustancias presentes en nuestro entorno, ya sea de forma natural o sintética y, en la actualidad, se consideran una de las mayores preocupaciones para la salud pública (6). Diversas sociedades científicas, organizaciones no gubernamentales y agencias gubernamentales, como la Sociedad Endocrina, la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia, la Organización Mundial de la Salud (OMS), el Programa de las Naciones Unidas para el Medio Ambiente (PNUMA) y la Academia Americana de

Pediatría, están reconociendo el papel de estos agentes y sus consecuencias en el cuerpo humano (3).

En la página del instituto de investigación *TEDX* (*The Endocrine Disruption Exchange*), quienes durante 16 años han evaluado e interpretado literatura científica de agentes químicos comunes con el objetivo de prevenir enfermedades en los seres humanos y animales, exponen una lista de aproximadamente 1500 potenciales DE.

En la tabla 1 se muestran las categorías más comunes de DE en nuestra vida cotidiana y sus principales fuentes, tales como: alimentos procesados, envases de alimentos plásticos, plastificantes, contenedores de almacenamiento, pesticidas, fungicidas, fragancias, cosméticos, agentes farmacéuticos, bloqueadores solares, artículos de higiene, textiles, automotores, cigarrillos y materiales utilizados para la construcción. Las investigaciones han revelado su presencia en tejidos como el suero, orina, líquido cefalorraquídeo (LCR), placenta, grasa y sangre del cordón umbilical, entre otros (7-8). Además, estos compuestos persisten en nuestro entorno durante largos periodos y después de la exposición prologada pueden acumularse en nuestro cuerpo. Se transmiten a través de diversas vías, incluyendo la ingesta, la inhalación, el contacto directo por la piel y la transmisión biológica a través de la leche materna o la placenta.

Entre los DE más frecuentemente mencionados se encuentran el bisfenol A (BPA), el perclorato, las dioxinas, los ftalatos, los fitoestrógenos, los bifenilos policlorados (PCB), los éteres de difenilo polibromados (PBDE), el triclosán, los compuestos de perfluoroalquilo, los metales pesados y las sustancias de polifluoroalquilo. Cada uno de estos disruptores tiene una fuente principal específica. Por ejemplo, el perclorato se encuentra comúnmente en propulsores sólidos de cohetes, fuegos artificiales y sistemas de despliegue de bolsas de aire. Los tiocianatos se encuentran en los cigarrillos, los fitoestrógenos están presentes en sustancias derivadas de la soja, los bifenilos policlorados se encuentran en pinturas y plásticos, y el bisfenol A se encuentra en plásticos, latas de comida y selladores dentales (4).

Tabla 1. Categorías más comunes de disruptores endocrinos de acuerdo con su naturaleza y acción, y sus principales fuentes

Naturaleza	Compuesto	Corte de dosis baja*	Acción	Presencia de artículos de la vida cotidiana
Químicos	Bisfenol A (BPA)	50 mg/kg/día	Unión a receptores de estrógeno: se une débilmente a receptores de hormonas tiroideas, receptor de peroxisomas y receptores de andrógenos	Plastificantes de botellas de agua, envases de alimentos, metal para latas, utensilios de cocina, tinta de papel
	Ftalatos	29 mg/kg/día	Efectos sobre la reproducción y el desarrollo	Cosméticos, protectores solares, juguetes, chupetes para niños, equipos médicos (jeringas, bolsas de sangre)
	Bifenilos policlorados	0,3 mg/kg/día	Alteración en la síntesis de hormonas tiroideas que afecta las vías del glutamato e imita el estrógeno	Equipos eléctricos industriales, disolventes/lubricantes, retardantes de llama, recubrimiento de superficies o plastificantes
	Dioxinas	1 µg/kg/día	Activación de receptor para hidrocarburos	Disolventes, lubricantes, retardantes de llama Resultan de procesos naturales como erupciones volcánicas o incendios forestales
	Dicloro difenil tricloroetano (organoclorado)	0,05 mg/kg/día	Actúa sobre nervios motores y sensitivos, y altera el transporte de sodio y potasio, afectando potenciales de membrana	Insecticidas o pesticidas
	Compuestos perfluorados	0,4 mg/kg/día	Bloqueo de la absorción de yoduro y alteración en la síntesis de hormonas tiroideas	Envases de alimentos, muebles, ropa, utensilios de cocina, antiadherentes y compuestos para retirar grasa o aceite
	Alquifenoles	Nonilfenol (15 mg/kg/día) Octilfenol (10 mg/kg/día)	Acción estrogénica y unión débil con receptores de estrógenos, receptor x de retinoide y de progesterona	Detergentes y limpiadores, también algunos productos de cuidado personal como champús, geles de ducha y limpiadores faciales
Biológicos	Fitoestrógenos	50 mg/kg/día	Se une a receptores de estrógenos actuando de manera agonista o antagonista	Legumbres, frutas, verduras, semillas, frutos secos, leche de soja, té verde, suplementos dietéticos, cremas, lociones

Nota: corte de dosis baja*: dosis por debajo de la dosis más baja a la que se ha medido un cambio biológico o daño.

Fuente: (9).

Como se puede observar en la figura 1, los DE ejercen una variedad de efectos según la fisiología endocrina (6) y se caracterizan por tener una amplia heterogeneidad con respecto al mecanismo de acción, sin embargo, tienen algunas características clave en común (8). Estos compuestos pueden interferir directamente con las vías de señalización que regulan la biosíntesis de esteroides y el metabolismo del cuerpo humano; al

interactuar, activar o antagonizar a los receptores de hormonas nucleares y transmembrana, así como al alterar la expresión de receptores hormonales y la transmisión de señales. Además, estas células pueden regular la síntesis hormonal, la distribución de hormonas, los niveles circulantes de hormonas, el metabolismo y el aclaramiento de estas, y el destino de las células que las producen o son sensibles a ellas (10).

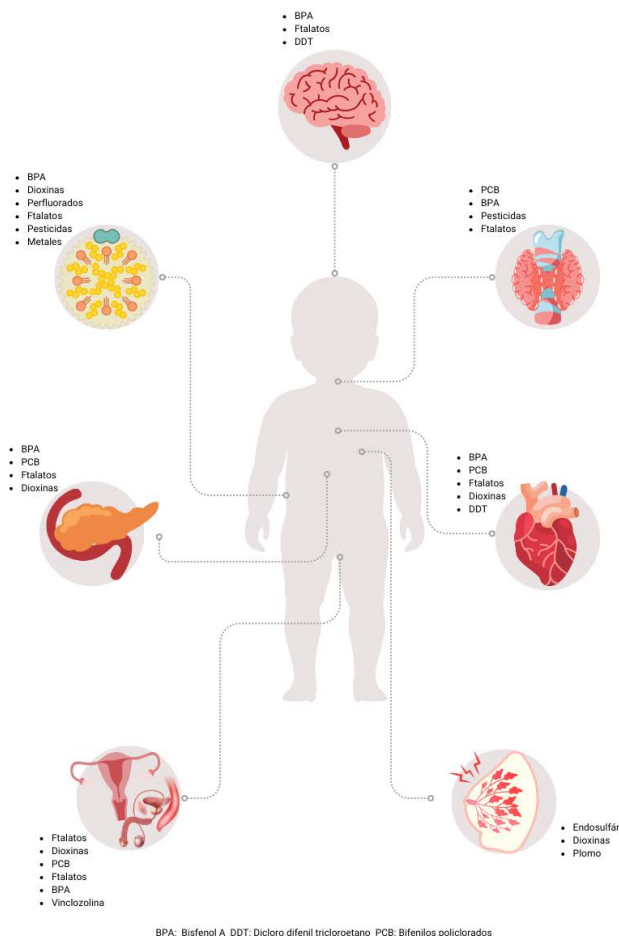


Figura 1. Órganos blanco de disruptores endocrinos

Nota: BPA: Bisfenol A; DDT: Dicloro difenil tricloroetano; PCB: Bifenilos policlorados.

Fuente: elaboración propia adaptada de (3).

Se ha demostrado en la literatura científica que, en las células, los DE pueden afectar específicamente a las mitocondrias, perturbando la bioenergética mitocondrial, la biogénesis y la dinámica de esta estructura. Como resultado, se puede generar una sobreproducción de radicales

libres de oxígeno, lo cual desencadena la activación de la vía mitocondrial de la apoptosis (4).

Además de los mencionados mecanismos, los DE también pueden provocar cambios epigenéticos, especialmente durante el desarrollo y la diferenciación celular, esto se debe a las

modificaciones en el ADN y las histonas, así como a la expresión de ARN no codificante (11).

Los efectos de la exposición pueden diferir dependiendo de la etapa en la que ocurra. Se han observado resultados críticos con respecto a la exposición durante el desarrollo fetal, la primera infancia y la pubertad, ya que en estas etapas ocurre la maduración metabólica, inmune, reproductiva, del neurodesarrollo, entre otras (12). Estos periodos críticos de exposición pueden dar lugar a trastornos endocrinos que afectan tanto a niños como a adultos.

Efectos de la exposición prenatal y posnatal a disruptores endocrinos en el desarrollo endocrino infantil

En el sistema endocrino, los DE pueden afectar diferentes ejes, interfiriendo con la función del hipotálamo y la hipófisis, así como de las diversas glándulas endocrinas periféricas, o alterando la homeostasis energética y el metabolismo endocrino, convirtiéndose en una amenaza grave y urgente para la salud pública. Sus efectos se clasifican en: neurohipotalámicos, de influencia en la función tiroidea, efecto en la grasa corporal y trastornos metabólicos, repercusiones reproductivas, alteraciones en el desarrollo sexual y su efecto en las glándulas adrenales (4). Se examinará detalladamente la evidencia existente para cada categoría.

Efectos neurohipotalámicos

Los DE pueden causar perturbaciones en los procesos neuroendocrinos que se originan en el hipotálamo y actuar sobre los receptores de las hormonas esteroideas y otras vías de señalización a nivel cerebral. El periodo crítico de exposición es importante, porque incluso las alteraciones menores en las hormonas pueden perturbar el resultado neurobiológico durante el desarrollo (5).

Entre los mecanismos fisiopatológicos descritos, los principales son los siguientes: alteración en la liberación hipotalámica de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH por su siglas en inglés); interrupción de los ritmos de expresión del gen del ciclo circadiano, tanto a nivel hipofisiario como periférico; efectos en el desarrollo específico de género a nivel cerebral;

y alteraciones en la regulación hipotalámica del consumo de energía y control del apetito (5).

Se han realizado estudios en animales, donde se han identificado efectos variables de la exposición de bisfenol A (BPA) en el ARNm de la corteza prefrontal. También se ha observado una disminución en la actividad de la aromatasa sin diferenciación en género, mientras que para la 5 α -reductasa 1, su disminución se presenta en mujeres. De igual manera, se ha relacionado la exposición a este agente con una respuesta de estrés atenuada y anormal. También se han detectado acciones estimulantes e inhibitorias de esta sustancia en los sistemas GnRH y la kisspeptina, que desempeñan un rol importante en el crecimiento y maduración sexual (13). Los efectos de la exposición de los bifenilos policlorados y ftalatos no han sido específicos, además, los DE se han asociado con cambios en los niveles de oxitocina y hormona antidiurética (5).

Efectos sobre la función tiroidea y su impacto en el desarrollo del cáncer de tiroides

Al considerar que las hormonas tiroideas tienen un papel crucial para regular el crecimiento y el desarrollo: el metabolismo, la homeostasis energética y el metabolismo del colesterol son mecanismos fundamentales para el desarrollo fetal (14). De igual manera, cualquier alteración en la señalización de estas hormonas puede desencadenar un desequilibrio en el metabolismo o alteración en la composición del peso corporal, teniendo un impacto significativo en la morbilidad (1, 14).

Al tener en cuenta que las hormonas tiroideas maternas son transportadas por la placenta al feto a partir de la sexta semana de gestación y que en el primer trimestre y en parte del segundo, el feto depende completamente del suministro de hormonas tiroideas maternas para su desarrollo, cualquier alteración en el eje como consecuencia de la exposición a los DE podría causar variaciones en su concentración. Varias investigaciones en animales y humanos han confirmado que estos compuestos pueden detectarse en la placenta fetal y en diversos órganos fetales (14). Dentro

de los principales mecanismos fisiopatológicos descritos en relación con la tiroides, se encuentran los siguientes: interrupción en la funcionalidad del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides y su capacidad secretora, inhibición de la absorción de yodo, alteración en la expresión de enzimas responsables del metabolismo de T4 y su unión a proteínas, interferencia en la biodisponibilidad de la hormona tiroidea y desarrollo de la autoinmunidad tiroidea. Igualmente, se describen acciones en las diferentes etapas de la fisiología tiroidea como la síntesis, la liberación, el transporte, el metabolismo y el aclaramiento, dependiente del tipo de sustancia con la que se tiene el contacto (16). Por ejemplo, el perclorato puede alterar el simportador de sodio/ioduro y, por ende, la absorción de yoduro en el tirocito, los tiocianatos alteran la absorción de yoduro, mientras que los fitoestrógenos inhiben la enzima tiroperoxidasa (TPO), lo que puede provocar bocio.

Por su parte, los bifenilos policlorados pueden actuar como agonistas o antagonistas de los receptores tiroideos, reduciendo los niveles de T4 circulante y provocando un hipotiroidismo relativo. También se ha identificado que un incremento en la expresión de la proteína ácida fibrilar glial provoca neurotoxicidad en los niños. En general, los bisfenoles A, sus análogos y derivados halogenados, perturban la función tiroidea a través de múltiples mecanismos (5), los cuales incluyen la interferencia con la actividad transcripcional de T3, la estimulación de la proliferación celular, la modulación de la biosíntesis de citoquinas y la inducción de la apoptosis (1). Además, se ha observado que estos compuestos compiten por receptores de hormonas tiroideas, alteran su absorción y causan disregulación en la expresión génica tiroidea. Se han encontrado asociaciones positivas, negativas o inexistentes entre los niveles de T4 y la exposición al BPA durante el embarazo; además, estudios prospectivos en cohortes indican que esta exposición puede afectar de manera específica, según el sexo, la concentración normal de hormonas tiroideas (1). Incluso, se ha demostrado que el BPA interfiere en la función tiroidea, al alterar los niveles de TSH en la sangre, y este efecto puede ser el resultado

de la acción directa del BPA en la glándula pituitaria por la vía de señalización de estrógenos o, posiblemente, por un aumento temporal en la producción de T3 o T4, activando los mecanismos de retroalimentación, con la posterior inhibición de la liberación de TSH (1). Con respecto a las dioxinas, existe evidencia de que inducen cambios en los niveles de TSH en el recién nacido y una alteración en la función tiroidea más adelante en la vida, después de la exposición *in utero* (14).

El cáncer de tiroides (CT) está en aumento a nivel mundial en niños y adolescentes, siendo estos últimos los más afectados, con una incidencia 10 veces mayor que los niños más pequeños. Las adolescentes presentan una tasa de incidencia predominante, con una relación hombre-mujer de 1:5. El más frecuente en la población infantil es el carcinoma papilar de tiroides (CPT), que representa el 90% o más de todos los casos. Por otro lado, el carcinoma folicular de tiroides (CFT) representa el 8-10% de los casos en niños, mientras que el cáncer de tiroides medular, los tumores pobremente diferenciados y los carcinomas anaplásicos son muy raros en pacientes jóvenes (15).

El tejido tiroideo y su eje parecen ser altamente susceptibles a la exposición tanto prenatal como posnatal a diferentes DE, lo que puede tener un impacto tanto funcional como anatómico. Se han identificado varios mecanismos que explican el mayor riesgo de carcinoma tiroideo en relación con la exposición a DE. En primer lugar, se sugiere que la interrupción del eje hipotálamo-pituitaria-tiroides (HPT) y otras vías de regulación de las hormonas tiroideas podrían ser responsables. En segundo lugar, se sugiere que el daño del ADN, la activación de factores de transcripción oncogénicos y las alteraciones epigenéticas podrían estar involucrados. Finalmente, se ha establecido una relación entre la exposición a DE y la generación de estrés oxidativo, con la consecuente producción de especies reactivas de oxígeno (ROS por sus siglas en inglés). Varios estudios han relacionado la exposición a éteres de difenilo polibromados, bifenilos policlorados, pesticidas y ftalatos con un mayor riesgo de carcinoma de tiroides (15).

Influencia en el tejido adiposo y trastornos metabólicos

En la actualidad, la asociación entre los DE y la epidemia mundial de obesidad ha ganado mayor relevancia, estudios experimentales definen que estos compuestos, también llamados obesógenos, son productos químicos xenobióticos que pueden interferir con el desarrollo normal y los procesos homeostáticos relacionados con la adipogénesis y el equilibrio energético (5, 17). Entre los mecanismos fisiopatológicos asociados a trastornos metabólicos y del tejido adiposo, se incluyen los siguientes: interrupción en el control hipotalámico del comportamiento alimentario, alteraciones en la adipogénesis y la regulación del tejido adiposo, efectos disruptivos directos en las células pancreáticas, interrupción de la señalización de insulina en órganos periféricos, modificaciones en la composición y función de la microbiota, y alteración en la expresión génica de diversas proteínas en las glándulas suprarrenales (16).

La exposición durante la gestación genera cambios dinámicos en el islote pancreático secundario a la acción de las hormonas del embarazo, reprogramando permanentemente las células beta y, por lo tanto, alterando su función a largo plazo. De hecho, se demostró que la exposición gestacional al BPA no solo induce la disfunción metabólica en la descendencia adulta, sino que las madres expuestas también exhibieron intolerancia a la glucosa más adelante en la vida (18). A futuro, la exposición temprana asociada al sedentarismo y una nutrición inadecuada puede aumentar la predisposición a la obesidad en ciertos individuos; además, la exposición a DE puede ser mayor durante etapas de vulnerabilidad, las cuales se caracterizan por un rápido crecimiento y desarrollo. La vía de exposición difiere de acuerdo con el grupo etario, por ejemplo, durante el periodo intrauterino, la exposición se da en relación con el entorno materno. Durante la infancia, puede ocurrir a través de la lactancia materna, los alimentos, las fórmulas infantiles y los productos de uso doméstico y, finalmente, durante la niñez y la pubertad, la exposición está relacionada con la dieta y otros factores ambientales (5, 12).

Estas deducciones se basan en estudios en ratones, donde se ha observado un aumento en la grasa corporal, así como en los niveles de leptina, adiponectina, IL-6 y triglicéridos. Los fitoestrógenos imitan la acción biológica de los estrógenos endógenos, al unirse a los receptores de estrógeno α y β que influyen en la lipogénesis. Otros disruptores como los ftalatos, el bisfenol A y algunos metales como el arsénico, se han asociado con adipogénesis, intolerancia a la glucosa y diabetes (17); mientras que las dioxinas, los compuestos fluorados y algunos pesticidas están emergiendo como posibles obesógenos, aunque aún se encuentran en proceso de investigación. Se ha estimado que el riesgo de obesidad, en escolares de entre 7 y 10 años, mantiene una relación con la exposición a fitoestrógenos y bisfenol A, a través de la dieta (19). Entre las posibles acciones obesogénicas atribuidas a los DE, se encuentran: la activación de los receptores activados por proliferadores de peroxisomas y del receptor de retinoide X, la promoción de la adipogénesis, el aumento de la actividad enzimática de la 11 β -hidroxiesteroide y de la deshidrogenasa tipo 1, el incremento de los niveles sanguíneos de insulina, leptina y adiponectina, la estimulación de la lipogénesis inducida por insulina, la alteración de las vías centrales de regulación de la energía, la reducción en la expresión de la hormona liberadora de tirotrópina (TSH) y de los receptores de melanocortina tipo 4 en el núcleo paraventricular del hipotálamo, así como la estimulación de las vías orexigénicas (5).

Los DE tienen la capacidad de inducir diabetes, ya que pueden perturbar el equilibrio de la glucosa, al afectar tanto a las células productoras de insulina como a las de glucagón. Además, cualquier sustancia que cause resistencia a la insulina, independientemente de su capacidad obesogénica o su acumulación en los adipocitos, puede considerarse de riesgo para el desarrollo del síndrome metabólico y la diabetes tipo 2. Estos DE pueden actuar a través de diversos mecanismos, como la estimulación de receptores de proliferadores de peroxisomas, receptores de estrógenos y otros, así como la alteración de la microbiota intestinal que interactúa con el sistema inmunológico. Además, se ha observado que pueden inducir cambios epigenéticos y afectar

los niveles de vitamina D, la cual, aunque no se ha encontrado una evidencia significativa, se ha identificado con un mayor riesgo de diabetes *mellitus* (20). Estudios a nivel mundial sugieren que pueden promover la autoinmunidad y aumentar la susceptibilidad de las células al ataque autoinmune, sin embargo, los resultados han sido contradictorios. Asimismo, en el año 2015, el Consenso de Parma definió que la exposición a estos compuestos durante el periodo de desarrollo podría aumentar la susceptibilidad a la diabetes como a otras enfermedades metabólicas, sin embargo, se requiere de mayor investigación con respecto al papel de esta entidad (20).

Por otro lado, se ha observado que dosis bajas de dietilestilbestrol tienen una relación negativa con la señalización molecular que regula la producción de glucagón, a través de un mecanismo no genómico. Además, se ha comprobado que los compuestos orgánicos persistentes tienen efectos directos en la señalización de la insulina, lo que puede desencadenar resistencia a la insulina al promover la inflamación del tejido adiposo. Asimismo, la exposición al bisfenol A podría estar relacionada con el desarrollo de diabetes tipo 2 (5, 20) y, de igual manera, metales pesados como el arsénico y el mercurio pueden actuar como diabéticos (3). Por último, la ingesta de una dieta alta en grasas en combinación con la exposición a DE como el ftalato, el bisfenol, los bifenilos policlorados y el tetraclorodibenzo-p-dioxina produce alteraciones específicas en el entorno metabólico de la descendencia, con predominio en hombres de alteraciones en el metabolismo del colesterol, mientras que en mujeres se observa un efecto pronunciado en el metabolismo de la glucosa, debido a una reducción en la expresión del receptor de estrógeno y los genes diana de los estrógenos (5).

Repercusiones en el sistema reproductivo y desarrollo de caracteres sexuales secundarios

En relación con los mecanismos fisiopatológicos asociados con trastornos del sistema reproductivo en ambos sexos, se destaca la interrupción del eje hipotálamo-hipófisis-gonadal, sin embargo, los mecanismos difieren según el género: en las mujeres se observan

efectos disruptivos en varios componentes anatómicos del sistema reproductivo, interferencia a nivel de las células germinales, meiosis y formación de folículos, desregulación de la esteroidogénesis, inducción de apoptosis/atresia en la formación de folículos primordiales y primarios, y un aumento del reclutamiento folicular. Por otro lado, en los hombres se describe la interrupción de la programación embrionaria fisiológica y el desarrollo gonadal, la interrupción de la espermatogénesis y la interferencia en la disponibilidad de testosterona (5, 15).

En varios estudios se han identificado siete principales DE que se asocian con alteraciones en el sistema reproductivo, los cuales incluyen la vinclozolina, el dietilestilbestrol, el diclorodifenildicloroetileno, los bifenilos policlorados, los ftalatos, el bisfenol A y las dioxinas. Cada uno tiene un mecanismo de acción diferente y se relaciona con trastornos específicos, considerando el género. Se ha observado que el riesgo de exposición es mayor durante el desarrollo prenatal y posnatal temprano (7). Con respecto a los ftalatos, se ha identificado una relación con cambios en la pubertad en las mujeres, pero existe divergencia con respecto a la evidencia (5, 21).

En cuanto a los efectos descritos, hay alteraciones en el eje hipotálamo-hipófisis-gonadal, que afectan la producción, la secreción, la unión a portadores, el metabolismo y la excreción de hormonas endógenas. En este sentido, se ha descrito la presentación de pubertad precoz de origen central como resultado de la activación de la secreción de la *GnRH*, así como de la secreción endógena o la exposición a esteroides sexuales exógenos (5, 22-23).

En el caso de las mujeres, estudios epidemiológicos han detectado niveles más elevados de kisspeptina, donde estos péptidos son secretados por neuronas en los núcleos arcuato y anteroventral del hipotálamo, y desempeñan un papel crucial en la pubertad (24). Estos niveles elevados se han asociado con la exposición a ftalatos y diclorodifenildicloroetano. Por otro lado, se ha observado que la exposición al endosulfán, las dioxinas y el plomo se relaciona con retraso puberal, debido a sus propiedades antiestrogénicas y antiandrogénicas. Además,

resulta notable que sustancias aparentemente inofensivas como los aceites de lavanda y de árbol de té, presentes en lociones y cremas, puedan inducir ginecomastia prepuberal debido a sus efectos estrogénicos (5, 25–26). Adicionalmente, en un investigación realizada por Akin *et al.* (27), los investigadores reportaron que tanto el ftalato de di-2-etilhexilo (DEHP) como el mono (2-etilhexilo) ftalato (MEHP), se correlacionaron significativamente con la resistencia a la insulina y las alteraciones metabólicas en pacientes con síndrome de ovario poliquístico (SOP). De igual manera, otros disruptores endocrinos ambientales, como el bisfenol A (BPA) y los éteres de difenilo polibromados (PBDE) interfieren con la biosíntesis y el metabolismo hormonal y causan desviaciones del control homeostático y la reproducción normales que influyen de manera significativa en la presentación de síndrome de ovario poliquístico (28).

En un estudio realizado en Michigan, Estados Unidos, se encontró una relación entre la exposición in utero de niñas cuyas madres residían cerca del altamente contaminado lago Michigan, afectado por desechos industriales. Se observó una relación proporcional entre las concentraciones séricas de diclorodifenildicloroetileno y bifenilos policlorados y la aparición temprana de la menarquia en las niñas. Además, se ha observado una asociación entre el uso de herbicidas y el inicio temprano de la maduración sexual en las niñas. Durante el estudio, se analizaron las concentraciones de diaminoclorotriazina (DACT) en la orina de las madres durante el embarazo y se encontró que las madres de las niñas que experimentaron la menarquia antes de los 11,5 años de edad tenían niveles más altos de DACT que las que comenzaron tras los 11,5 años de edad (29).

La diferenciación de las gónadas masculinas en humanos comienza tempranamente en el desarrollo embrionario, desencadenada por la expresión del gen SRY. Esto lleva a la formación de los cordones espermáticos y la producción de hormonas como la testosterona, esencial para el desarrollo de los genitales externos. Durante la vida fetal y los primeros meses después del nacimiento, ocurren etapas clave en el desarrollo reproductivo masculino, incluyendo la pubertad y la

diferenciación de células germinales. La pubertad marca la activación final de la espermatogénesis y la producción de espermatozoides (2).

Dado su papel crítico en el proceso de masculinización, las células de Leydig son blancos importantes de los DE. Durante el primer trimestre del embarazo, es crucial para el proceso de masculinización en los fetos masculinos, el cual es iniciado por la hCG placentaria, a través del receptor hCG/LH. Entre los DE, las dioxinas y otros compuestos organoclorados, son seguramente los primeros y más amplios compuestos distribuidos con disrupción testicular demostrada (22). En estudios en seres humanos, se ha observado que el ácido acetilsalicílico (aspirina), que es un AINE, bloquea la respuesta de los andrógenos a la hCG. Por lo tanto, la exposición a AINE, que funciona como inhibidora de la ciclooxigenasa (COX), en momentos críticos durante la gestación puede afectar negativamente tanto la masculinización como el descenso testicular (2). Adicionalmente, se ha observado una asociación negativa entre la exposición intrauterina al diclorodifenildicloroetileno y las concentraciones séricas de LH y testosterona a los 14 años de edad, así como con la progresión de la pubertad. Por otro lado, en relación con la exposición intrauterina al endosulfán, se encontró que los niños que residían en áreas contaminadas presentaban puntuaciones más bajas de vello púbico y genital, según la escala de Tanner, niveles más bajos de testosterona sérica y concentraciones superiores de LH en suero, comparadas con los niños que vivían en áreas no contaminadas (29).

Repercusión en el crecimiento pre y posnatal

La barrera placentaria no garantiza una protección total contra el paso de sustancias dañinas, lo que implica que la exposición a factores ambientales puede tener efectos duraderos y reprogramar las respuestas fisiológicas normales, tanto durante el desarrollo intrauterino como después del nacimiento. En consecuencia, se han detectado bisfenol A, ftalatos, pesticidas y otros EDC en la placenta y el líquido amniótico, y se han relacionado con el deterioro del desarrollo fetal (24) donde los DE tienen la capacidad de interferir

con el adecuado funcionamiento de un regulador crucial del crecimiento prenatal, conocido como el sistema del factor de crecimiento similar a la insulina (IGF), además, bajo procesos de metilación pueden inducir cambios epigenéticos.

En las conclusiones de los estudios epidemiológicos existe variabilidad, donde se ha encontrado una relación entre la exposición a DE y la restricción del crecimiento fetal. En cuanto a la evidencia sobre la relación entre los DE y el compromiso en la altura posnatal, aún no existe evidencia significativa, pero se ha encontrado una relación entre la exposición a dichos disruptores y un rápido aumento de peso en la primera infancia (10).

Efectos sobre las glándulas adrenales

La glándula suprarrenal es sensible a los tóxicos, por su gran vascularización, su capacidad de absorción y almacenamiento de sustancias lipofílicas y concentraciones de enzimas de la familia CYP (5). Además, los mecanismos fisiopatológicos asociados con el deterioro en la función de las glándulas suprarrenales incluyen la desregulación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, lo cual provoca variaciones en los niveles de cortisol y aldosterona. También se observa una reprogramación de la adaptación al estrés, así como una alteración en la expresión génica de varias proteínas en las glándulas suprarrenales. Además, se produce interferencia en la biosíntesis y el metabolismo de las hormonas esteroideas, debido a la inhibición de enzimas clave en la esteroidogénesis (5, 15).

En cuanto a la evidencia clínica, se ha descrito que uno de los primeros DE es el etomidato, el cual inhibe la enzima CYP11b1 y puede llevar a la insuficiencia suprarrenal. Por otro lado, el mitotano, utilizado en el tratamiento del síndrome de Cushing, se relaciona con la inhibición directa de enzimas esteroidogénicas suprarrenales. Por su parte, el bifenilo policlorado 126 provoca un aumento en la biosíntesis de aldosterona, al incrementar la expresión de la enzima CYP11b2, necesaria para producir aldosterona. Asimismo, se ha informado que el plomo aumenta la síntesis de aldosterona al regular al alza la actividad de CYP11B2 y algunas clases de herbicidas

incrementan la expresión del gen CYP19, el cual codifica para la aromatasa, aumentando así la posibilidad de una mayor secreción de estrógeno a nivel suprarrenal (5).

Consideraciones para la salud pública y perspectivas futuras

La contaminación química es un problema mundial en crecimiento exponencial. Existe una subestimación con respecto a su contribución en la carga mundial de enfermedades. Los hallazgos de investigaciones recientes han arrojado luz sobre las posibles consecuencias de esta exposición en el desarrollo de enfermedades endocrinas, como el trastorno del espectro autista, la obesidad, la diabetes, las alteraciones en aparición de caracteres sexuales secundarios y los trastornos del crecimiento. Estos estudios han demostrado que el contacto con DE durante periodos críticos del desarrollo puede tener efectos en el sistema endocrino, alterando la regulación hormonal y el funcionamiento normal del organismo. Además, se ha observado que la exposición a estos compuestos puede generar modificaciones epigenéticas, lo que puede predisponer a los individuos a enfermedades endocrinas a lo largo de su vida (5, 11).

Aunque inicialmente mostraron beneficios (como la optimización de la producción agrícola, el aumento en la seguridad de artículos domésticos comunes y para el cuidado personal), el contacto permanente con los disruptores endocrinos trajo consigo aspectos negativos de la globalización e industrialización (7). La transición epidemiológica en América Latina ha creado la necesidad de instaurar regulaciones y políticas con respecto a las sustancias químicas y su peligro, teniendo como base a Estados Unidos y Canadá, ejemplos de la eficacia de la regulación política para reducir la exposición a DE.

Aunque existen avances significativos en esta área de investigación, todavía hay lagunas en el conocimiento actual que requieren atención e investigaciones más profundas. Por ejemplo, se necesita una mejor comprensión de los mecanismos subyacentes mediante los cuales los DE afectan el desarrollo endocrino. Además, es necesario investigar más a fondo los efectos

a largo plazo de la exposición prenatal y posnatal a estos compuestos, así como las interacciones entre diferentes DE y cómo pueden influirse mutuamente en su acción. Para finalizar, es fundamental realizar investigaciones que exploren los posibles efectos acumulativos y sinérgicos de la exposición a múltiples DE, así como su interacción con factores genéticos y ambientales (11, 30).

Conclusiones

Esta revisión resalta la importancia de abordar la exposición prenatal y posnatal a DE en niños y adolescentes, relacionándola con el desarrollo de enfermedades endocrinas.

Se ha establecido una clara conexión entre la exposición a estos compuestos y enfermedades no transmisibles como obesidad, diabetes, síndrome metabólico y trastornos del crecimiento, así como alteraciones en la función tiroidea. Además, se ha evidenciado que esta exposición puede tener efectos a largo plazo en el desarrollo endocrino y reproductivo, con consecuencias significativas para la salud. Dada su emergencia como problema de salud pública, se requiere una atención urgente, coordinada y global para proteger la salud y prevenir el desarrollo de enfermedades endocrinas. De esta manera, es imperativo implementar medidas de protección y reducir la exposición a estos compuestos. Asimismo, se necesita investigación adicional para abordar las lagunas en el conocimiento actual y proporcionar una base científica sólida para la toma de decisiones en salud pública, siendo crucial investigar los efectos a largo plazo, las interacciones entre diferentes DE y su acción mutua, así como los posibles efectos acumulativos y sinérgicos de la exposición a múltiples DE.

Contribuciones de las autoras

Lina Lucía Briceño Rodríguez: conceptualización, análisis formal, investigación, metodología, escritura (borrador original), escritura (revisión y edición); Camila Céspedes Salazar: conceptualización, escritura (borrador original), escritura (revisión y edición); Catalina

Forero Ronderos: conceptualización, escritura (borrador original), escritura (revisión y edición).

Implicaciones éticas

La presente revisión narrativa ha sido llevada a cabo con el objetivo de proporcionar una síntesis exhaustiva y equitativa de la literatura existente sobre el tema abordado. A pesar de no implicar la recopilación directa de datos de sujetos de investigación, reconocemos la relevancia de abordar cuestiones éticas inherentes a la revisión de la literatura y a la interpretación de estudios previos.

En primer lugar, es imperativo señalar que la selección de los estudios incluidos en esta revisión se basa en criterios predefinidos y metodologías transparentes. Hemos realizado esfuerzos diligentes para identificar y mitigar sesgos potenciales, así como para proporcionar una evaluación crítica de la calidad metodológica de los estudios revisados.

Además, reconocemos la importancia de atribuir correctamente la autoría de los estudios revisados y citados en este artículo. Nos hemos esforzado por otorgar el debido reconocimiento a los autores originales y asegurar que sus contribuciones sean adecuadamente referenciadas.

Declaración de fuentes de financiación

Las autoras de la presente revisión narrativa no han recibido financiación externa para el desarrollo de esta.

Conflictos de interés

Las autoras conocemos la política de confluencia de intereses de la revista y declaramos no tener algún conflicto de interés.

Referencias

- [1] Gorini F, Bustaffa E, Coi A, Iervasi G, Bianchi F. Bisphenols as environmental triggers of thyroid dysfunction: clues and

- evidence. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(8):2654. <https://doi.org/10.3390/ijerph17082654>
- [2] Stukenborg JB, Mitchell RT, Söder O. Endocrine disruptors and the male reproductive system. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2021;35(5):101567 <https://doi.org/10.1016/j.beem.2021.101567>
- [3] Kabir ER, Rahman MS, Rahman I. A review on endocrine disruptors and their possible impacts on human health. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2015;40(1):241–58 <https://doi.org/10.1016/j.etap.2015.06.009>
- [4] La Merrill MA, Vandenberg LN, Smith MT, Goodson W, Browne P, Patisaul HB, et al. Consensus on the key characteristics of endocrine-disrupting chemicals as a basis for hazard identification. *Nat Rev Endocrinol*. 2020;16(1):45–57. <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0273-8>
- [5] Anne B, Raphael R. Endocrine Disruptor Chemicals. En: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, Corpas E, et al., editores. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth, Massachusetts, Estados Unidos: MDText.com, Inc.; 2000 [actualizado 2021 mzo. 16; citado 2023 may]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK569327/>
- [6] 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(4):293–342. <https://doi.org/10.1210/er.2009-0002>
- [7] The Endocrine Disruption Exchange. Comprendiendo la disrupción endocrina [Internet]. Colorado, Estados Unidos: TEDX; 2023 [citado 2023 my. 23]. <https://endocrinedisruption.org/assets/media/documents/EDC%20Fact%20Sheet-Spanish%20Translation%2020180131.pdf>
- [8] Predieri B, Iughetti L, Bernasconi S, Street ME. Endocrine disrupting chemicals' effects in children: what we know and what we need to learn? *Int J Mol Sci*. 2022;23(19):11899. <https://doi.org/10.3390/ijms231911899>
- [9] Vandenberg LN, Colborn T, Hayes TB, Heindel JJ, Jacobs DR, Lee DH, et al. Hormones and endocrine-disrupting chemicals: low-dose effects and nonmonotonic dose responses. *Endocr Rev*. 2012;33(3):378–455. <https://doi.org/10.1210/er.2011-1050>
- [10] Kiess W, Häussler G, Vogel M. Endocrine-disrupting chemicals and child health. Vol. 35, *Best Pract Res Clin Endoc Metab*. 2021;35(5):101516. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2021.101516>
- [11] Gore AC, Chappell VA, Fenton SE, Flaws JA, Nadal A, Prins GS, et al. EDC-2: The Endocrine Society's second scientific statement on endocrine-disrupting chemicals. *Endocr Rev*. 2015;36(6):E1–150. <https://doi.org/10.1210/er.2015-1010>
- [12] Perng W, Cantoral A, Soria-Contreras DC, Betanzos-Robledo L, Kordas K, Liu Y, et al. Exposición a químicos disruptores endócrinos obesogénicos y obesidad en niños y jóvenes de origen latino o hispano en Estados Unidos y Latinoamérica: una perspectiva del curso de la vida. *Obes Rev*. 2021;22(supl. 5):e13352. <https://doi.org/10.1111/obr.13352>
- [13] Pozo Román J, Márquez Rivera M, Muñoz Calvo MT. Pubertad precoz y retraso puberal. *Adolescere*. 2017;5(1):23–49. <https://www.adolescenciasema.org/ficheros/REVISTA%20ADOLESCERE/vol5num1-2017/23-49%20Pubertad%20precoz%20y%20retraso%20puberal.pdf>
- [14] De Angelis M, Schramm KW. Perinatal effects of persistent organic pollutants on thyroid hormone concentration in placenta and breastmilk. *Mol Aspects Med*. 2022;87:100988. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2021.100988>
- [15] Kyriacou A, Tziaferi V, Toumba M. Stress, Thyroid dysregulation, and thyroid cancer in children and adolescents: proposed impending mechanisms. *Horm Res*

- Paediatr. 2023;96(1):44–53. <https://doi.org/10.1159/000524477>
- [16] Diamanti-Kandarakis E, Papalou O, Kandaraki E. Endocrine-disrupting chemicals and PCOS: A novel contributor in the etiology of the syndrome. En: Diamanti-Kandarakis E, editora. Polycystic ovary syndrome: challenging issues in the modern era of individualized medicine. Países Bajos: Elsevier; 2022. p. 227–44. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-823045-9.00015-8>
- [17] Saccardo Sarni RO, Kochi C, Suano-Souza FI. Childhood obesity: an ecological perspective. J Pediatr. 2022;98(supl. 1):S38–46. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2021.10.002>
- [18] Sargis RM, Simmons RA. Environmental neglect: endocrine disruptors as underappreciated but potentially modifiable diabetes risk factors. Diabetologia. 2019;62:1811–22. <https://doi.org/10.1007/s00125-019-4940-z>
- [19] Heras-González L, Espino D, Jimenez-Casquet MJ, Lopez-Moro A, Olea-Serrano F, Mariscal-Arcas M. Influence of BPA exposure, measured in saliva, on childhood weight. Front Endocrinol (Lausanne). 2022;13:1040583. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1040583>
- [2] Predieri B, Bruzzi P, Bigi E, Ciancia S, Madeo SF, Lucaccioni L, et al. Endocrine disrupting chemicals and type 1 diabetes. Int J Mol Sci. 2020;21(8):2937. <https://doi.org/10.3390/ijms21082937>
- [21] Baldo F, Barbi E, Tornese G. Delayed pubarche. Ital J Pediatr. 2021;47(1):180. <https://doi.org/10.1186/s13052-021-01134-0>
- [22] Cargnelutti F, Di Nisio A, Pallotti F, Spaziani M, Tarsitano MG, Paoli D, et al. Risk factors on testicular function in adolescents. J Endocrinol Invest. 2022;45(9):1625–39. <https://doi.org/10.1007/s40618-022-01769-8>
- [23] Jung MK, Choi HS, Suh J, Kwon A, Chae HW, Lee WJ, et al. The analysis of endocrine disruptors in patients with central precocious puberty. BMC Pediatr. 2019;19(1):323. <https://doi.org/10.1186/s12887-019-1703-4>
- [24] Lopez-Rodriguez D, Franssen D, Heger S, Parent AS. Endocrine-disrupting chemicals and their effects on puberty. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2021;35(5):101579. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2021.101579>
- [25] Encarnação T, Pais AA, Campos MG, Burrows HD. Endocrine disrupting chemicals: Impact on human health, wildlife and the environment. Sci Prog. 2019;102(1):3–42. <https://doi.org/10.1177/0036850419826802>
- [26] Ramsey JT, Li Y, Arao Y, Naidu A, Coons LA, Diaz A, et al. Lavender products associated with premature thelarche and prepubertal gynecomastia: case reports and endocrine-disrupting chemical activities. J Clin Endocrinol Metab. 2019;104(11):5393–405. <https://doi.org/10.1210/jc.2018-01880>
- [27] Akin L, Kendirci M, Narin F, Kurtoğlu S, Hatipoğlu N, Elmalı F. Endocrine disruptors and polycystic ovary syndrome: Phthalates. J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2020;12(4):393–400. <https://doi.org/10.4274/jcrpe.galenos.2020.2020.0037>
- [28] Luo Y, Nie Y, Tang L, Xu CC, Xu L. The correlation between UDP-glucuronosyltransferase polymorphisms and environmental endocrine disruptors levels in polycystic ovary syndrome patients. Medicine. 2020;99(11):e19444. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000019444>
- [29] Sakali AK, Bargiota A, Fatouros I, Jamurtas A, Macut D, Mastorakos G, et al. Effects on puberty of nutrition-mediated endocrine disruptors employed in agriculture. Nutrients. 2021;13(11):4184. <https://doi.org/10.3390/nu13114184>
- [30] Kumar M, Sarma DK, Shubham S, Kumawat M, Verma V, Prakash A, et al. Environmental endocrine-disrupting chemical exposure: role in non-communicable diseases. Front Public Health. 2020;8:553850. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.553850>