

KEMIČNI MOTILCI ENDOKRINEGA SISTEMA IN REPRODUKTIVNO ZDRAVJE ŽENSK

ENDOCRINE DISRUPTING CHEMICALS AND FEMALE REPRODUCTIVE HEALTH

AVTORICE / AUTHORS:

Tinkara Smovršnik, dr. med., spec. gin. in porod.¹
prof. dr. Lucija Peterlin Mašič, mag. farm.²
izr. prof. Bojana Pinter, dr. med.,
spec. gin. in porod., mag. ekon. in posl. ved³

¹ Zdravstveni dom Ljubljana,
Zdravstveno varstvo žensk – enota Šiška,
Derčeva ulica 5, 1000 Ljubljana;
Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta,
Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

² Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo,
Katedra za farmacevtsko kemijo,
Aškerčeva cesta 7, 1000 Ljubljana

³ Univerzitetni klinični center Ljubljana,
Ginekološka klinika, Šljamerjeva 3, 1000 Ljubljana;
Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta,
Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:
E-mail: tinkara_27@yahoo.com

POVZETEK

Kemični motilci endokrinega sistema so heterogena skupina kemičnih snovi, ki se vpletajo v delovanje endokrinega sistema. V telo jih najpogosteje vnesemo s hrano in vodo. Zaradi vezave na hormonske receptorje in učinka na sintezo steroidov, metabolizem ter biološko razpoložljivost spolnih hormonov so lahko povezani s številnimi ginekološkimi težavami, kot so neplodnost, sindrom policističnih jajčnikov, motnje menstruacijskega ciklusa, endometrijoza, miomi maternice ali hormonsko odvisni raki. Lahko imajo učinek na reproduktivno zdravje žensk, zato mora zdravstvena stroka aktivno pristopiti k osveščanju laične javnosti, še posebej žensk v rodni dobi.

KLJUČNE BESEDE:

endokrini motilci, ginekološke bolezni, neplodnost, rak, steroidni hormoni

ABSTRACT

The endocrine disrupting chemicals (EDCs) are a heterogeneous group of chemicals that interfere with endocrine functions. Human exposure mainly occurs by ingestion of contaminated food and water. EDCs can bind to hormone receptors and interfere with steroidogenesis, sex-hormone metabolism and bioavailability. They have been linked to gynaecological disorders such as infertility, polycystic ovary syndrome, irregular menstrual cycle, endometriosis, fibroids or hormone-responsive cancers. Regarding their potential impact on female reproductive health, health care professionals should play a key role in communicating the science of EDCs to the general public, in particular to women of childbearing age.

KEY WORDS:

cancer, endocrine disruptors, gynaecological disorders, infertility, steroid hormones

1 UVOD

Kemični motilci endokrinega sistema (KMES) so zdravju potencialno škodljive sintetične ali naravne snovi v okolju,



ki se vpletajo v delovanje endokrinega sistema (1). Po definiciji Svetovne zdravstvene organizacije so KMES od zunaj vnesene kemične snovi oz. zmesi snovi, ki preko sprememb v delovanju hormonov povzročajo neželene učinke na zdravje posameznega organizma ali njegovega potomstva oz. (sub)populacije (2). So obsežna in heterogena skupina okoli 1000 kemičnih snovi (3, 4).

Med KMES spadajo naslednje splošne skupine spojin:

- pesticidi (organoklorove in organofosforne spojine, karbamati, piretroidi, triazini) (3–8),
- snovi, ki so sestavine plastike (bisfenol A (BPA) in njegovi analogi) (3–9),
- konzervansi, protimikrobne in površinsko aktivne snovi v kozmetičnih izdelkih in zdravilih (parabeni, triklosan, triklokarban, alkilfenoli, benzofenoni) (3–8, 10),
- mehčala (ftalati) (3–9),
- industrijske kemikalije in njihovi produkti (poliklorirani bifenili (PCB), polibromirani difenil etri (PBDE), dioksini, perfluorooktanojska kislina (PFOA), perfluorooktanijev sulfat (PFOS), policiklični aromatski ogljikovodiki (PAH), aromatski amini) (3–8),
- zdravilne učinkovine (nesteroidne protirevmatične učinkovine, paracetamol, dietilstilbestrol (DES), učinkovine za hormonsko nadomestno zdravljenje, bioidentični hormoni, učinkovine za hormonsko kontracepcijo, levonorgestrel (kot učinkovina v materničnem vložku), učinkovine za zdravljenje neplodnosti in hormonsko odvisnih rakov, hormoni v kozmetičnih izdelkih) (3, 5, 7, 8, 10–14),
- težke kovine (svinec, živo srebro, kadmij, arzen) (3–5, 7, 8) in
- fitoestrogeni (lignani, sojini izoflavoni) (3, 4, 5, 7).

Glavni vir KMES predstavlja vnos s hrano in pitno vodo, v telo pa lahko vstopajo tudi preko vdihanega zraka ali kože (5). Z vezavo na jedrne estrogenske receptorje, androgene, tiroidne in glukokortikoidne receptorje KMES agonistično ali antagonistično vplivajo na prepisovanje tarčnih genov (genomska pot) (5, 15), z vezavo na receptorje v plazemski membrani pa lahko sprožijo hitre učinke (negenomska pot) (15). Neželeni učinek KMES je lahko izražen tudi preko epigenetskih mehanizmov (3) ali nastanka reaktivnih kisikovih vrst (16). Čeprav so povezavo med izpostavljenostjo KMES in različnimi boleznimi dokazali *in vitro* in na živalskih modelih *in vivo* ter je pogosto skladna z epidemiološkimi izsledki pri ljudeh, je zaradi številnih omejitev raziskav in možne pristranskosti potrebna previdnost pri posploševanju izsledkov na splošno populacijo ljudi (3, 17).

Ker se KMES preko različnih mehanizmov vpletajo v sintezo steroidov, metabolizem in biološko razpoložljivost spolnih hormonov, so lahko povezani z reproduktivnim zdravjem

človeka (5, 8, 15, 18, 19). V preglednem prispevku prikazujemo povezavo KMES z ženskim reproduktivnim zdravjem.

2 REPRODUKTIVNO ZDRAVJE ŽENSK IN KEMIČNI MOTILCI ENDOKRINEGA SISTEMA

Moteno delovanje hipotalamo-hipofizno-gonadne osi zaradi možnega vpliva KMES (1, 3, 8, 21) se lahko na reproduktivnem zdravju žensk kaže kot:

- neplodnost (1, 3–6, 8, 18, 20),
- sindrom policističnih jajčnikov (3–6, 9, 16, 20),
- anovulacija in druge motnje menstruacijskega ciklusa (1, 3–6, 8, 11, 21),
- prezgodnje popuščanje delovanja jajčnikov (3–5, 8, 21),
- endometrioza (3–6, 8, 11, 20),
- miomi maternice (1, 3, 6, 8, 20),
- neugoden izid nosečnosti (npr. prezgodnji porod, spontani splavi, nizka porodna teža, preeklampsija) (3, 4, 8, 22) in
- zgodnja menarha, telarha in pubarha, prezgodnja ali pozna puberteta (1, 3–5, 11, 22, 23).

Neposredno povezavo med KMES in hormonsko odvisnimi raki je zaradi pleiotropnega učinka KMES in multifaktorske narave kancerogeneze težko dokazati (7, 23). Čeprav so dokazi omejeni, so KMES lahko povezani z:

- rakom dojke (1, 3, 7, 8, 11, 22–24),
- rakom jajčnikov (1, 3, 23),
- rakom endometrija (3, 8, 23) in
- rakom nožnice (1, 3, 24).

Preglednica 1 podrobneje prikazuje nekatere KMES in možno povezavo z ženskim reproduktivnim zdravjem.

Pri navajanju statistično značilnih učinkov KMES na žensko reproduktivno zdravje pri ljudeh je kljub nekaterim eksperimentalnim in kliničnim raziskavam potrebna previdnost, saj so izsledki raziskav pogosto nasprotujoči. Posploševanje izsledkov na splošno populacijo ljudi ter popolno razumevanje učinka KMES na žensko reproduktivno zdravje ostaja zato omejeno. Med raziskavami so nedoslednosti, ki izhajajo iz razlik v študijskih populacijah, v zasnovi raziskav in velikosti študijskih skupin, analiziranem obdobju življenja, različnih pristopih k pridobivanju in analizi podatkov o izpostavljenosti KMES, različnih končnih točkah in so-spremenljivkah. Učinek KMES je pleiotropen, narava nekaterih bolezni (npr. karcinomov) pa multifaktorska. V prihodnosti bi bile za boljše razumevanje učinka KMES na žensko reproduktivno zdravje potrebne multicentrične raziskave z vključitvijo večjega števila žensk.

Preglednica 1: Kemični motilci endokrinega sistema in možna povezava z ženskim reproduktivnim zdravjem.

Table 1: Possible impact of endocrine disrupting chemicals on female reproductive health.

Kemični motilec endokrinega sistema	Možni mehanizmi delovanja	Možna povezava z ženskim reproduktivnim zdravjem	Literatura
Pesticidi			
	<ul style="list-style-type: none"> - spremenjena steroidogeneza v teka in granuloznih celicah jajčnika (DDT, metoksiklor, atrazin, heptaklor, heksakloroheksan, cipermetrin, fenvalerat) - povečanje (atrazin) ali zmanjšanje (DDT, endosulfan, metoksiklor) aromatazne aktivnosti - epigenetske spremembe (metoksiklor) - učinek na aktivnost steroidnih receptorjev v jajčniku in metabolizem steroidnih hormonov v jetrih (metoksiklor, endosulfan, malation, pendimetalin) 	<ul style="list-style-type: none"> - zmanjšana prostornina jajčnika - nižje vrednosti prolaktina in LH - nižje vrednosti AMH - zmanjšana rast AF - daljši ali krajši menstruacijski ciklusi - zmanjšana rezerva jajčnikov in POF - prezgodnji menarha in telarha - zmanjšana plodnost - endometrijoza - prezgodnji porod - nižja porodna teža in zastoj plodove rasti - rak dojke, jajčnikov in endometrija 	3, 5, 7, 8, 20, 21, 23, 25
Snovi, ki so sestavina plastike			
	<ul style="list-style-type: none"> - učinek na ER, AR, TR - povečana sinteza gonadotropinov - vpletanje v steroidogenezo - vpletanje v mejozo 	<ul style="list-style-type: none"> - zmanjšana rast in število AF, atrezija foliklov - zmanjšana kakovost jajčnih celic, slabši izid postopkov OBMP - zmanjšana plodnost - motnje ovulacije, anovulacija - PCOS, POF - miomi maternice, endometrijoza - cistična hiperplazija endometrija - rak dojke, jajčnikov in endometrija 	3, 5, 7, 8, 9, 11, 20, 21, 23, 25
Konzervansi, protimikrobne in površinsko aktivne snovi v kozmetičnih izdelkih in zdravilih			
Parabeni (MeP, EtP, PrP, BuP)	- učinek na ER in AhR	<ul style="list-style-type: none"> - zmanjšanje števila AF - krajši menstruacijski ciklusi - PCOS, POF - rak dojke - prezgodnji porod in nizka porodna teža 	7, 8, 11
Triklosan, triklokarban	- učinek na ER, AR, TR	<ul style="list-style-type: none"> - zmanjšana prostornina jajčnika - zmanjšana plodnost - višja stopnja splavnosti - PCOS 	7, 8, 20



Alkilfenoli	<ul style="list-style-type: none"> - učinek na ER - motena steroidogeneza 	<ul style="list-style-type: none"> - zmanjšana amplituda in srednje vrednosti LH - okrnjeno delovanje negativne povratne zanke hipotalamus-hipofiza-jajčnik - prezgodnji porod ter nizka porodna teža - nižji prirast telesne teže v nosečnosti 	7
Benzofenoni (UV-filtri v kremah za sončenje – BP-1, BP-2, BP-3, BP-4)	<ul style="list-style-type: none"> - učinek na ER, PR in AR 	<ul style="list-style-type: none"> - tvorba vnetnih citokinov v človeških makrofagih in možna povezava s PCOS - motnje v delovanju ščitnice 	7, 10
Mehčala			
	<ul style="list-style-type: none"> - učinek na ER in AhR - vpletanje v sintezo estradiola in testosterona - poškodbe DNA in spremenjeno razmerje med mitozami in apoptozami 	<ul style="list-style-type: none"> - pospešena sinteza LH - zmanjšana rast AF, atrezija foliklovslabši izid postopkov OBMP - POF, miomi maternice, PCOS in endometrioza - prehajanje skozi placento in možen vpliv na plod - prezgodnji porod in zastoj plodove rasti - povišan krvni tlak v drugi polovici nosečnosti in nekaj let po porodu - rak dojke 	5, 7, 8, 21, 20, 25–27
Industrijske kemikalije in njihovi produkti			
PCB	<ul style="list-style-type: none"> - estrogenski ali antiestrogenski učinek - sprememba izražanja genov, vključenih v sintezo hormonov - zmanjšana steroidogeneza 	<ul style="list-style-type: none"> - zmanjšana folikulogeneza - slabši izid postopkov OBM - endometrioza - rak dojke 	5, 7, 8, 23
PFOA PFOS	<ul style="list-style-type: none"> - učinek na ER, AR in TR - potenciranje učinka estrogena na procese celične delitve v tkivu dojk 	<ul style="list-style-type: none"> - rak dojke - kasnejša menarha in razvoj dojk - prenatalna izpostavljenost, povezana s povišano ravniyo serumskega testosterona pri najstnicah - nižja porodna teža 	7

PAH	<ul style="list-style-type: none"> - učinek na AhR - zmanjšana steroidogeneza 	<ul style="list-style-type: none"> - zmanjšanje števila preantralnih foliklov - zmanjšana rezerva jajčnikov - rak dojke 	7, 25
Aromatski amini	<ul style="list-style-type: none"> - estrogenska aktivnost 	<ul style="list-style-type: none"> - učinek na procese celične delitve - rak dojke 	7
Težke kovine			
	<ul style="list-style-type: none"> - estrogenska aktivnost - učinek na receptorje in sekretorne mehanizme v hipofizi 	<ul style="list-style-type: none"> - učinek na delovanje osi hipotalamus-hipofiza-jajčnik - nižje vrednosti LH - manjše število zrelih oocitov - zmanjšana plodnost - višja stopnja splavnosti - nižja porodna težaraka dojke 	7, 8
Fitoestrogeni			
	<ul style="list-style-type: none"> - učinek na ER - učinek na steroidogenezo - motnje mejeze 	<ul style="list-style-type: none"> - učinek na folikulogenezo - zmanjšana plodnost 	5, 7, 21, 25
Zdravilne učinkovine			
Nesteroidne protitirevmatične učinkovine, paracetamol	<ul style="list-style-type: none"> - znižana androgenska aktivnost zaradi inhibicije delovanja ciklooksigenaze 	<ul style="list-style-type: none"> - pojav kriptorhidizma in astme ob izpostavljenosti <i>in utero</i> 	5, 12
Dietilstilbestrol	<ul style="list-style-type: none"> - zmanjšana steroidogeneza - epigenetske spremembe preko spremenjene metilacije histonov 	<ul style="list-style-type: none"> - zmanjšana folikulogeneza, - atrezija foliklov - nižje vrednosti LH - hiperplazija endometrija - možna povezava z adenokarcinomom maternice - svetlocelični adenokarcinom nožnice pri izpostavljenosti <i>in utero</i> - endometrioza in miomi maternice - rak dojke, tudi pri izpostavljenosti <i>in utero</i>POF 	3, 5, 7, 23–25
Učinkovine za hormonsko nadomestno zdravljenje, bioidentični hormoni	<ul style="list-style-type: none"> - učinek na ER, PR, AR, GR in MR 	<ul style="list-style-type: none"> - vpliv progestagenov na prepisovanje genov preko receptorjev 	7

Učinkovine za hormonsko kontracepcijo, levonorgestrel (v MV)	- učinek na ER in PR	- zavora sproščanja FSH, inhibicija porasta LH in pospešena sinteza SHBG (estrogeni) - zavora sproščanja GnRH in porasta LH (progestogeni)	7, 28
Učinkovine za zdravljenje neplodnosti	- selektivna modulacija ER (klomifenijev citrat) - zavora aromataze (letrozol)	- pospešitev izločanja gonadotropinov, steroidogeneze in folikulogeneze (klomifenijev citrat) - zavora biosinteze estrogenov (letrozol) - spodbujanje ovulacije in folikulogeneze	7, 13
Učinkovine za zdravljenje hormonsko odvisnih rakov	- selektivna modulacija ER (tamoksifen) - zavora aromataze (letrozol)	- antagonistični učinek v tkivu dojk, agonistični učinek v tkivu maternice (tamoksifen) - zavora biosinteze estrogenov (letrozol)	7, 13, 14
Hormoni v kozmetičnih izdelkih	- učinek na ER	- možna estrogenska ali antiestrogenska aktivnost - prezgodnja puberteta - rak dojke	7

Legenda: AF – antralni folikel, AhR – receptor za aril ogljikovodike, AMH – anti-Müllerjev hormon, AR – androgenski receptor, BP-1 – benzofofenon-1, BP-2 – benzofofenon-2, BP-3 – benzofofenon-3, BP-4 – benzofofenon-4, BuP – butilparaben, DDT – 4,4'-diklorodifeniltriklorometan, ER – estrogenski receptor, EtP – etilparaben, GnRH – gonadoliberin, GR – glukokortikoidni receptor, LH – luteinizirajoči hormon, MeP – metilparaben, MR – mineralokortikoidni receptor, MV – maternični vložek, OBMP – oploditev z biomedicinsko pomočjo, PAH – policiklični aromatski ogljikovodiki, PCB – poliklorirani bifenili, PFOA – perfluorooktanojska kislina, PFOS – perfluorooktanijev sulfat, PCOS – sindrom policističnih jajčnikov, POF – prezgodnje popuščanje delovanja jajčnikov, PR – progesteronski receptor, PrP – propilparaben, SHBG – spolne hormone vezoči globulin, TR – tiroidni receptor

3 PRIPOROČILA ZA ZMANJŠANJE IZPOSTAVLJENOSTI KEMIČNIM MOTILCEM ENDOKRINEGA SISTEMA

Če neka kemikalija po smernicah Evropske agencije za kemikalije (*European Chemicals Agency*, ECHA) in Evropske agencije za varnost hrane (*European Food Safety Authority*, EFSA) izpolnjuje identifikacijske kriterije KMES, se lahko opravi stopenjska ocena tveganja glede na snov in izpostavljenost (2). Tveganje je lahko nesprejemljivo in so potrebni ukrepi za zmanjševanje tveganja, ali pa tveganja ni oz. je sprejemljivo majhno in dodatni ukrepi niso potrebni.

Zavedati se je potrebno učinka izpostavljenosti KMES v kritičnih obdobjih razvoja zaradi nepopolno razvitih homeostatskih zank in detoksifikacijskih sistemov, hkrati pa je človek dnevno izpostavljen mešanici številnih različnih kemikalij v nizkih odmerkih in je zato ocena tveganja otežena (2, 29). K osveščanju laične javnosti o tveganjih, povezanih s KMES, so pristopila tudi številna strokovna združenja, kot so mednarodno Združenje za endokrinologijo (*Endocrine Society*) (3), angleško Kraljevo združenje ginekologov in porodničarjev (*Royal College of Obstetrics and Gynecology*, RCOG) (29) in Ameriško združenje ginekologov in porodničarjev (*American College of Obstetricians and Gynecologists*, ACOG) z Ameriškim združenjem za reproduktivno medicino (*American Society of Reproductive Medicine*, ASRM) (30).

Proaktivno lahko k osveščanju žensk, še posebej nosečnic in žensk, ki načrtujejo nosečnost, pristopimo vsi zdravstveni delavci, tako farmacevti kot ginekologi in porodničarji, npr. pri vodenju nosečnosti ali že v okviru predkonceptcijskega svetovanja:

- Vzamemo natančno socialno anamnezo, ki naj vključuje morebitno izpostavljenost KMES:
 - v domačem okolju: prehranske navade, uporaba izdelkov za osebno nego, čistil in/ali pesticidov za domačo rabo, kajenje, dejavnosti v prostem času,
 - na delovnem mestu: v Sloveniji pravice in dolžnosti delodajalcev in delavcev, tudi nosečih delavk, v zvezi z varnim in zdravim delom ter ukrepe za zagotavljanje varnosti in zdravja pri delu ureja Zakon o varnosti in zdravju pri delu (ZVZD-1) (31).
- Proučimo vsa na recept predpisana zdravila, zdravila, ki so na voljo brez recepta in prehranska dopolnila, ki jih ženska jemlje.
- Nosečnice naj zdravila, kot so analgetiki, in prehranska dopolnila jemljejo le po posvetu z zdravnikom in zgolj v nujnih primerih.
- Ženske poučimo, da pri prehranskih dopolnilih pogosto ni narejenih predhodnih raziskav o varnosti sestavin, ki jih vsebujejo.
- Ženske poučimo, da ovojnina zdravil in prehranskih dopolnil vsebuje ftalate.
- Svetujemo uživanje sveže pripravljene hrane iz sestavin z znanim poreklom in ekološke pridelave ter čim manjši vnos potencialno kontaminirane, predelane ali konzervirane hrane v pločevinkah ali plastični ovojnini.
- Svetujemo uporabo steklene posode namesto shranjevanja ali priprave hrane v plastični oz. kovinski posodi/ovojnini.
- Odsvetujemo plavanje v potencialno kontaminirani vodi in zadrževanje na mestih, kjer lahko pride do stika oz. vdihavanja nevarnih kemičnih snovi.
- Odsvetujemo uporabo pesticidov za domačo uporabo ter pretirano uporabo izdelkov za osebno nego, kot so izdelki za telo ali parfumi (3, 4, 29, 30, 32).

4 SKLEP

Kemični motilci endokrinega sistema so vsesplošno prisotni v našem okolju. Glavni vir predstavlja vnos s hrano in pitno vodo. Zaradi vpletanja v delovanje endokrinega sistema

so lahko povezani s številnimi ginekološkimi boleznimi. Čeprav je potrebna previdnost pri posploševanju izsledkov raziskav na splošno populacijo ljudi, je pri osveščanju laične javnosti, zlasti žensk v rodni dobi, potreben proaktiven pristop zdravstvenih delavcev.

5 LITERATURA

1. Uzumcu M, Zama AM, Oruc E. Epigenetic mechanisms in the actions of endocrine-disrupting chemicals: gonadal effects and role in female reproduction. *Reprod Dom Anim.* 2012(4):338–347.
2. Perharič L. Kemični motilci endokrinega sistema. *ISIS.* 2018;5:34–41.
3. Gore AC, Chappell VA, Fenton SE, Flaws JA, Nadal A, et al. EDC-2: The Endocrine Society's Second Scientific Statement on Endocrine-Disrupting Chemicals. *Endocr Rev.* 2015;36(6):E1–E150.
4. Yilmaz B, Terekci H, Sandal S, Kelestimur F. Endocrine disrupting chemicals: exposure, effects on human health, mechanism of action, models for testing and strategies for prevention. *Rev Endocr Metab Disord.* 2020;21(1):127–147.
5. Pinto AM, Carvalho D. Human infertility: are endocrine disruptors to blame? *Endocr Connect.* 2013;2(3):R15–29.
6. Cho YJ, Yun JH, Kim SJ, Kwon HY. Nonpersistent endocrine disrupting chemicals and reproductive health of women. *Obstet Gynecol Sci.* 2020;63(1):1–12.
7. Gray JM, Rasanayagam S, Engel C, Rizzo J. State of the evidence 2017: an update on the connection between breast cancer and the environment. *Environ Health.* 2017;16(1):94.
8. Rattan S, Zhou C, Chiang C, Mahalingam S, Brehm E, Flaws JA. Exposure to endocrine disruptors during adulthood: consequences for female fertility. *J Endocrinol.* 2017;233(3):R109–R129.
9. Vahedi M, Saeedi A, Poorbaghi SL, Sepehrimanesh M, Fattahi M. Metabolic and endocrine effects of bisphenol A exposure in market seller women with polycystic ovary syndrome. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2016;23(23):23546–23550.
10. Wang J, Pan L, Wu S, Lu L, Xu Y, Zhu Y, et al. Recent Advances on Endocrine Disrupting Effects of UV Filters. *Int J Environ Res Public Health.* 2016;13(8):782.
11. Gao CJ, Kannan K. Phthalates, bisphenols, parabens, and triclocarban in feminine hygiene products from the United States and their implications for human exposure. *Environ Int.* 2020;136:105465.
12. Gurney J, Richiardi L, McGlynn KA, Signal V, Sarfati D. Analgesia use during pregnancy and risk of cryptorchidism: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod.* 2017;32(5):1118–1129.
13. Tsiami AP, Goulis DG, Sotiriadis AI, Kolibianakis EM. Higher ovulation rate with letrozole as compared with clomiphene citrate in infertile women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hormones.* 2021;20(3):449–461.
14. Gigantino V, Salvati A, Giurato G, Palumbo D, Strianese O, Rizzo F, et al. Identification of antiestrogen-bound estrogen receptor α interactomes in hormone-responsive human breast cancer cell nuclei. *Proteomics.* 2020;20(19-20):e2000135.



15. Gramec Skledar D, Peterlin Mašič L. Kemični motilci endokrinega sistema. *Farm Vestn.* 2019;70(3):196–204.
16. Yin J, Hong X, Ma J, Bu Y, Liu R. Serum trace elements in patients with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol.* 2020;11:572384.
17. Duk-Hee L. Evidence of the possible harm of endocrine-disrupting chemicals in humans: ongoing debates and key issues. *Endocrinol Metab.* 2018; 33(1): 44–52.
18. Karwacka A, Zamkowska D, Radwan M, Jurewicz J. Exposure to modern, widespread environmental endocrine disrupting chemicals and their effect on the reproductive potential of women: an overview of current epidemiological evidence. *Hum Fertil.* 2019;22(1):2–25.
19. Balabanič D, Krivograd Klemenčič A. Endocrine-disrupting chemicals and male reproductive health: a review. *Zdrav Vestn.* 2018;87(1–2):69–80.
20. Chiang C, Mahalingam S, Flaws JA. Environmental contaminants affecting fertility and somatic health. *Semin Reprod Med.* 2017;35(3):241–249.
21. Patel S, Zhou C, Rattan S, Flaws JA. Effects of endocrine-disrupting chemicals on the ovary. *Biol Reprod.* 2015;93(1):20, 1–9.
22. Meeker JD. Exposure to environmental endocrine disruptors and child development. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2012;166(10):952–8.
23. Scsukova S, Rollerova E, Bujnakova Mlynarcikova A. Impact of endocrine disrupting chemicals on onset and development of female reproductive disorders and hormone-related cancer. *Reprod Biol.* 2016;16(4):243–254.
24. Hilakivi-Clarke L. Maternal exposure to diethylstilbestrol during pregnancy and increased breast cancer risk in daughters. *Breast Cancer Res.* 2014;16(2):208.
- Craig ZR, Wang W, Flaws JA. Endocrine-disrupting chemicals in ovarian function: effects on steroidogenesis, metabolism and nuclear receptor signalling. *Reproduction.* 2011;142(5):633–46.
25. Wu H, Kupsco A, Just A, Calafat AM, Oken E, Braun JM, et al. Maternal Phthalates Exposure and Blood Pressure during and after Pregnancy in the PROGRESS Study. *Environ Health Perspect.* 2021;129(12):127007.
26. Bräuner EV, Ulbjerg CS, Lim YH, Gregersen LS, Krause M, Frederiksen H, et al. Presence of parabens, phenols and phthalates in paired maternal serum, urine and amniotic fluid. *Environment International.* 2022;158:106987.
27. Hatcher RA, Nelson AL, Trussell J, Cwiak C, Cason P, Policar MS, eds. *Contraceptive Technology: 21st ed.* New York, N.Y.: Ayer Company Publishers, Inc., 2018. p. 144–261.
28. Royal College of Obstetricians & Gynaecologists. *Chemical exposures during pregnancy: dealing with potential, but unproven, risks to child health, 2013.* Scientific Impact Paper No. 37.
29. American Society for Reproductive Medicine; American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Gynecologic Practice. *Prepregnancy counseling: Committee Opinion No. 762.* *Fertil Steril.* 2019;111(1):32–42.
30. Zakon o varnosti in zdravju pri delu. Uradni list RS, št. 43/11.
31. McDiarmid MA, Gehle K. Preconception brief: occupational/environmental exposures. *Matern Child Health J.* 2006;10(Suppl 1):123–128.