

Disruptore endokrinoek eragiten al dute endometriosisian? Berrikuspen sistematikoa

Do endocrine disruptors affect endometriosis? A systematic review

Ainara Lopez¹, Ziortza Barroeta^{1,2}, Sara Lopez de Calle¹, Alba Jimeno-Romero^{1,2,3}, Bárbara Paola González García^{4,5}, Iraia García-Santisteban^{4,5}, Amaia Irizar^{1,2,3,6}

¹Aldez Aurreko Medikuntza eta Osasun Publikoa saila, UPV/EHU

²Basque Environmental Health Research Group (B-EHRG) ikerketa taldea, UPV/EHU

³Biodonostia Osasun Ikerketa Institutua (Biodonostia OII)

⁴Genetika, Antropologia Fisikoa eta Animalien Fisiologia saila, UPV/EHU

⁵Biocruces Osasun Ikerketa Institutua (Biocruces OII)

⁶CIBERESP, Instituto de Salud Carlos III

LABURPENA: Endometriosisia (EM) emakumeen artean ezgaitasuna eta antzutasuna sor ditzakeen gaixotasun prebalentea den arren, oraindik ez da argitu bere fisiopatologian eragiten dituzten faktoreak. Azken urte hauetan, argitaratutako ikerketek ingurumeneko disruptore endokrinoekiko (EDC) esposizioak EMn eragin dezakeela iradokitzen dute, eta orain arteko ebidentzia identifikatzeko, lan honen helburua berrikuspen sistematiko bat burutzea da. Horretarako, PRISMA metodologia erabiliz, 2012-2022 bitartean EDC-ekiko esposizioa eta EM-ari buruz egindako ikerketen bilaketa bibliografiko bat burutu zen PubMed, ScienceDirect eta Scopus datu baseetan. Guztira inklusio irizpideak betetzen zituzten 26 artikulua identifikatu ziren. Ikerketa gehienetan asoziazio positiboa eman zen gutxienez EDC baten eta EM-aren artean. BPA-ren kasuan, zazpi artikuluetatik bostetan asoziazio positiboa eman zen, bentzofenonen kasuan hirutik bitan, eta PFAS (PFOS, PFOA, PFNA, PFDA, PFBS) kasu guztietan. Parabenoak eta pestizida organofosforatuak artikulua bakarrean aztertu ziren, asoziazio positiboa erakutsiz. Aldiz, ftalatoetan eta metaletan orokorrean emaitzak kontraesankorrak izan ziren. Pb-ren kasuan, posiblea da maila baxuetan soilik izatea arrisku faktorea. Emaitzek argi erakusten dute oraindik ikerketa gutxi egin direla EM-an EDC-ekiko esposizioak duten eragina aztertzen. Egin diren ikerketa batzuek erlazonatuta daudela iradokitzen duten arren, alborapen arazoak eta beraien arteko desberdintasun metodologikoak direla eta, ebidentzia sendorik ez dagoela esan daiteke. Ikerketa gehiagoren beharra dago aztertu diren EDC-ekiko esposizioak EM-an duen eragina aztertzeko eta mekanismoak argitzeko.

HITZ GAKOAK: berrikuspen sistematikoa, endometriosisia, disruptore endokrinoak, ikerketa epidemiologikoak

1

***Harremanetan jartzeko/ Corresponding author:** Amaia Irizar Loibide, Medikuntza eta Erizaintza Fakultatea, Euskal Herriko Unibertsitatea UPV/EHU, Sarriena auzoa z/g 48940.  <https://orcid.org/0000-0003-0307-3558>, amaia.irizar@ehu.eus.

Nola aipatu / How to cite: López, Ainara; Barroeta, Ziortza; López de la Calle, Sara; Jimeno-Romero, Alba; González-García, Bárbara-Paola; García-Santisteban, Iraia; Irizar, Amaia (2023). << Disruptore endokrinoek eragiten al dute endometriosisian? Berrikuspen sistematikoa >>, Ekaia, 45, xx-xx. (<https://doi.org/10.1387/ekaia.24799>)

Jasoa: apirilak 28, 2023; Onartua: urriak 4, 2023.

ISSN 0214-9001-eISSN 2444-3225 / © 2023 UPV/EHU



Obra Creative Commons Atribución 4.0 Internacional-en lizentziapean dago

ABSTRACT: Endometriosis (EM) is a highly prevalent disease that can cause disability and infertility among women. However, the factors influencing its pathophysiology have not yet been elucidated. In recent years, published studies suggest that exposure to environmental endocrine disruptors (EDCs) may contribute to EM, and in order to identify the current evidence, the aim of this work is to carry out a systematic review. For this purpose, using the PRISMA methodology, a bibliographic search of studies on exposure to EDCs and EM between 2012-2022 was carried out in the PubMed, ScienceDirect and Scopus databases. A total of 26 articles that met the inclusion criteria were identified. Most studies reported a positive association between at least one EDC and EM. In the case of BPA, a positive association was found in five out of seven articles, in the case of benzophenones in two out of three, and in all of the studies involving PFAS (PFOS, PFOA, PFNA, PFDA, PFBS). Parabens and organophosphate pesticides were studied in only one article and showed a positive association. On the other hand, the results for phthalates and metals in general have been contradictory. In the case of Pb, it is possible that it is a risk factor only at low levels. The results clearly show that there are still few studies investigating the effect of exposure to EDCs on EM. Although some studies suggest a relationship between certain EDCs and EM, due to bias problems and methodological differences between them, there is no strong epidemiological evidence. Further research is needed to examine the effect of exposure to the studied EDCs on EM and to elucidate the mechanisms involved.

KEYWORDS: systematic review, endometriosis, endocrine disruptors, epidemiological studies

Kutsatzaileen laburdurak:

2,4OH-BP: 2,4-dihidroxibentzofenona

2OH-4MeO-BP: 2-hidroxi-4-metoxibentzofenona

4-OH-BP: 4-hidroxibentzofenona

As: Arsenikoa

BP1: 1-bentzofenona

BP3: 3-bentzofenona

BPA: Bisfenol A

BPF: Bisfenol F

BPS: Bisfenol S

BuP: Butilparabenoa

Cd: Kadmioa

Cr: Kromoa

Cu: Kobrea

DEHP: Dietil hexil ftalatoa

EtP: Etilparabenoa

HCH: Hexakloroziklohexanoa

Hg: Merkurioa

IMPY: 2-isopropil-4-metil-6-hidroxipirimidino

MCMHP: Mono-[(2-karboximetil) hexil] ftalatoa

MCPP: Mono (3-karboxipropil) ftalatoa

MECPP: Mono (2-etil-5-karboxifetil) ftalatoa

MEHHP: Mono (2-etil-5-hidroxihexil) ftalatoa

MEHP: Mono (2-etilhexil) ftalatoa

MEOHP: Mono (2-etil-5-oxohexil) ftalatoa

MeP: Metilparabenoa

MnBP: Mono-n-butil ftalatoa
MOP: Monooktil ftalatoa
OCDF: Oktaklorodibenzofuranoa
Pb: Beruna
PBB: Bifenilo polibromatua
PBDE: Polibromodifenil eterra
PCB: Bifenilo polikloratua
PCDD: Dibenzodioxina polikloratua
PFBS: Azido perfluorobutano sulfonikoa
PFDA: Azido perfluorodekanoikoa
PFHpA: Azido perfluoroheptanoikoa
PFHxS: Azido perfluoroheptanoikoa
PFNA: Azido perfluorononanoikoa
PFOA: Azido perfluorooktanoikoa
PFOS: Perfluorooktano sulfonatoa
TCPY: 3,5,6-trikloro-2-piridinola
Zn: Zinka
β-HCH: Beta hexakloroziklohexanoa

1. SARRERA

Endometriosisia (EM) etiologia ezezaguneko faktore anitzeko gaixotasuna da, umetokitik kanpo endometrio-ehuna agertzea eta haztea eragiten duena, hanturazko erreakzio bat sorraziz inplantazio-eremuan [1]. Ondorioz, kaltetutako emakumeek sabeleko min kronikoa dute, askotan desgaigarria dena, eta ugalkortasun arazo larriak izaten dituzte. EM-ak ugaltze-adinean dauden emakumeen % 10 ingururi eragiten diola kalkulaten da, pelbiseko min kronikoa edo/eta ugalkortasun-arazoak dituzten emakumeetan portzentaia % 50era igotzen delarik [2]. Gaixotasunaren bilakaera progresibo eta errepikakorrek ondorio larriak dakartza emakumeen osasun fisiko, sexual eta emozionalean [3], eta kostu ekonomiko izugarriak ditu. Orain dela gutxi argitaratutako berrikuspen batek, 2022.urtean pazienteko eta urteko izandako gastu medikoa 1459-20239 US\$-ekoa zela kalkulatu zuen, eta zeharkako gastuak (baja medikoak adibidez) beste 4572-14079 US\$-ekoa, gaixotasunak eragindako gastua beste gaixotasun kroniko batzuen antzerakoa izanik, hala nola, artritis erreumatoidea [4]. Prebalentzia handia eta ondorio sozioekonomiko garrantzitsuak izan arren, gaixotasunaren etiopatogenia, hau da, gaixotasuna sortzeko kausak eta mekanismoak, partzialki baino ez da argitu. EM-aren garapenean genetikak eragin handia duen arren, azken urteetan ingurumen faktore desberdinek gaixotasunaren garapenean eragiten dutela behatu da, horien artean disruptore endokrinoak [5], [6].

Disruptore endokrinoak (*Endocrine Disruptor Chemicals*, edo EDC hemendik aurrera) hormona endogenoak imitatzen edo blokeatzen dituzten konposatu sintetiko exogenoak dira, sistema endokrinoa oztopatzen dutelarik. Kosmetikoetan, zainketa pertsonaleko produktuetan, eguzkitako kremetan, plastikoetan, elikagaiak biltzeko paperetan zein ehunetan eta baita pestizidekin tratatutako elikagaietan aurkitzen diren konposatuak dira [7] beraiekiko esposizioa saihestezina eta etengabea bihurtu delarik [8]. EDC batzuk erdi-bizitza luzea izateko diseinatuta daude, hau da, hilabete, urte edo hamarkadetan zehar egoten dira ingurumenean eta giza gorputzean eta elikadura-katean biomagnifikazioa jasaten dute. Hori dela eta EDC iraunkorrak bezala ezagutzen dira [9]. EDC ez- iraunkorrek, ordea, gutxi irauten dute ingurunean, gainera giza gorputzean azkar metabolizatzen direnez eta iraitzi egiten direnez, ez dute metatzeko joerarik, baina beraien erabilera hain hedatua dagoenez, ingurumen esposizioa etengabea da (). EDC-en disruptzio efektua dela eta, konposatu hauek hormonekin erlazionatutako hainbat gaixotasunekin erlazionatu dira, hala nola bularreko edo endometrioko minbiziarekin [10], baita emakumeen beste baldintza batzuekin, hala nola, obulutegi polikistikoaren sindromearekin [11] edo EM-arekin [12]

Azken urte hauetan EDC-ek endometriosiaren etiopatogenian duten rola ikerketa epidemiologiko eta esperimental desberdinen ardatza izan da, gaixotasuna garatzeko arrisku-faktore potentzialak izan daitezkeela edo direla agerian utziz [5], [6]. Hala ere, ikerketa hauen artean heterogeneitate handia dago diseinu, aztertutako EDC mota, diagnostiko metodo eta aztertutako laginaren aldetik, eta horrek zaildu egiten du ondorio argiak ateratzea.

Hori dela eta, lan honen helburua EDC-ekiko esposizioa eta EM-aren arteko erlazioaren ebidentzia zientifikoa aztertzea da, dauden hutsuneak identifikatzeko asmoz.

2. METODOAK

Berrikuspen sistematiko baten bidez, EM-an EDC-ekiko esposizioaren efektuei buruzko informazioaren analisia egin da. Berrikuspena egiteko PRISMA deklarazioa jarraitu da. Alborapen arriskua gutxitzeko, bilaketa egin aurretik metodologiaren ezaugarriak ezarri ziren: inklusio eta esklusio irizpideak eta informazio iturriak.

2.1. Bilaketa estrategia

Artikuluen bilaketa 2022-ko azaroaren 23 eta 24-ean egin zen, PubMed, ScienceDirect eta Scopus datu baseetan. Bilaketa zehatza egiteko MeSH (Medical Subject Heading) terminoak erabili ziren: Pubmed-en bilaketa algoritmoa ondorengoa izan zen ("Environmental Pollutants"[Mesh] OR "Environmental Exposure"[Mesh] OR "Environment"[Mesh] OR "Pesticides"[Mesh] OR "Endocrine Disruptors"[Mesh]) AND "EMs"[Mesh]). Ikerketa mota zehazteko "Cohort Studies"[Mesh], "Case-Control Studies"[Mesh], "Cross-Sectional Studies"[Mesh], "Clinical trial"[Publication Type] eta "Observational Study"[Publication Type] terminoak erabili ziren. Gainera, terminoak tituluaren, laburpenean edota hitz gakoetan agertzea ezarri ziren. Sciencedirect webgunean, (("Environmental Pollutants " OR "Pesticides" OR "Endocrine Disruptors") AND "EMs") algoritmoa erabili zen. Ikerketa mota zehazteko "Research articles" determinatzailea erabili zen. Azkenik determinatzaileetan 2012-tik aurrera argitaratutako artikuluetara mugatu zen. Scopus webgunean, (("Environmental Pollutants " OR "Pesticides" OR "Endocrine Disruptors") AND "EMs") algoritmoa erabili zen, terminoak tituluaren, laburpenean edota hitz gakoetan agertzea ezarri. Ikerketa mota zehazteko, determinatzaileen hitz gakoetan atalean, "cohort analysis", "controlled study", "major clinical study", "case-control studies", "case control studies" eta "epidemiology" terminoetara mugatu zen. Pestizida organokloratu, dioxina, PCB eta sustantzia polibromatuen inguruko berrikuspen sistematiko eta meta-analisi batek erakutsi zuen hauekiko esposizioak EM izateko arriskua handitzen zuela [13]. Horren ostean kutsatzaile hauek

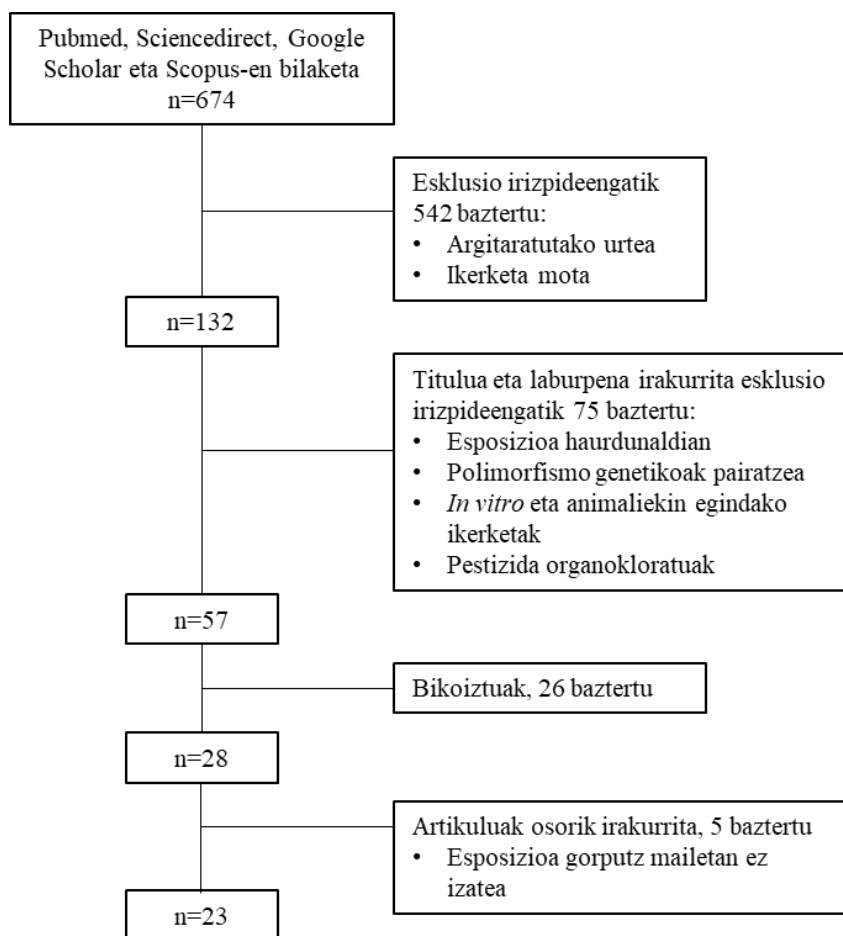
aztertzen dituen ikerketa bakarra argitaratu zen, eta ildo beretik doazen emaitzak behatu zituen. Esklusio irizpideen arabera (1.Taula) eta bikoiztutako artikulua baztertu ondoren, 23 artikulua sartu ziren berrikuspenean (1. Irudia).

1.Taula: Inklusio eta esklusio irizpideak

Inklusio irizpideak	Esklusio irizpideak
2012-2022an argitaratuta	Esposizioa haurdunaldian
Ikerketa klinikoak eta behaketazko ikerketak	Polimorfismo genetikoak pairatzea
EDC-ak gorputzeko matrize batean neurtuak	<i>In vitro</i> eta animaliekin egindako ikerketak
	Berrikuspen bibliografikoak eta meta-analisiak
	Pestizida organokloratuak, PCB, sustantzia polibromatuak, dioxinak

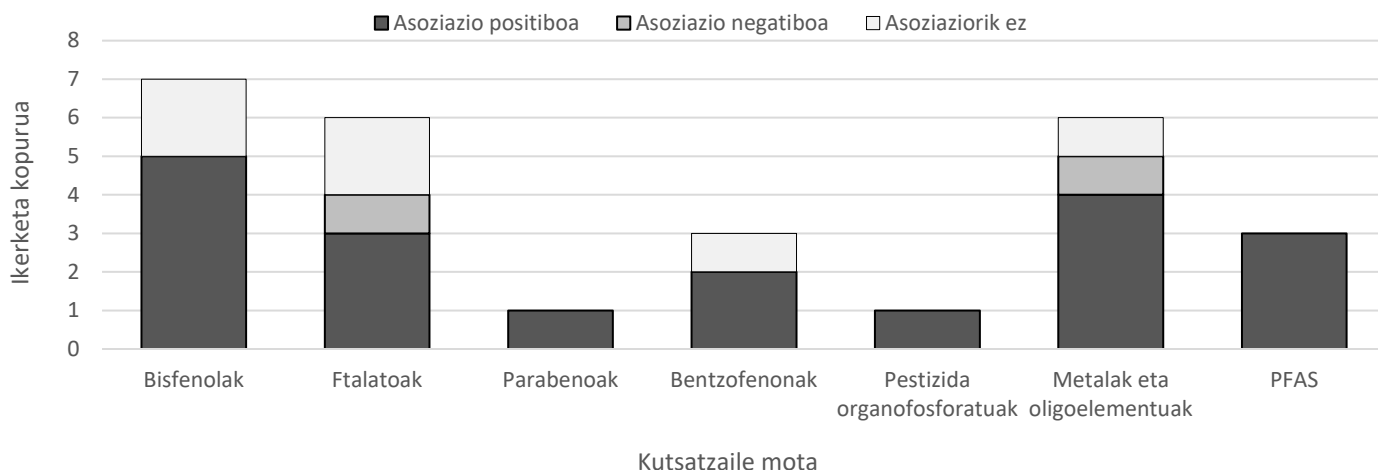
3. EMAITZAK

Berrikuspen sistematikoan 23 artikulua sartu ziren, guztiak behaketazko ikerketak izanik. EDC-en eta EM-aren arteko erlazioa aztertzeke, artikulua kimikoen arabera sailkatu ziren. Ikerketen ezaugarriak eta emaitzak 2. eta 3. taulan adierazi dira.



1. Irudia. Fluxu diagrama. Ikerketen aukeraketa eta bilaketa estrategia.

Berrikuspenean sartutako ikerketa kopurua eta hauetan EM-arekin aurkitutako asoziazio mota 2. Irudian laburtzen dira. Laburbilduz, gehien ikertutako EDC mota bisfenolak izan dira, eta EDC desberdinetan ikerketek emaitza kontrajarriak izan dituzten arren, asoziazio positibodun (kutsatzaileek kontzentrazio altuagoak EM-aren arriskua handitzen dueneko) ikerketen kopurua altuagoa izan da asoziazio negatiboa edo asoziazio-eza erakutsi duten ikerketena baino.



2. Irudia: Berrikuspenean sartu diren artikuluko kopurua kutsatzaile mota bakoitzeko, eta EM-ak EDC-ekin izandako asoziazio mota bakoitzeko (positiboa, negatiboa eta asoziazio-eza) aurkitu diren artikuluko kopurua.

3.1. BIZITZA LABURREKO KUTSATZAILEAK

BPA eta EM-aren arteko erlazioa zazpi artikuluetan aztertu da. Bost artikuluetan gorputzeko BPA mailen eta EM-aren arteko erlazio positiboa ikusi zen [14]–[18]. Ikerketa hauetako batetan, gainera, gorputzeko BPA mailetatik gain, laneko esposizioa ere aztertu zuten (lan mota, babes ekipamendua eta lan egindako denbora), asoziazio positiboa aurkituz [15]. Beste bi ikerketetan, ordea, ez zen erlazioirik ikusi [19], [20]. BPA-z gain BPF eta BPS mailak aztertu zirenean, ez zen asoziaziorik behatu [16].

Ftalatoei dagokienez, sei artikulutan aztertu zen EM-arekiko erlazioa, lautan detektatu zelarik erlazio esangarria [20]–[23]. Ikerketa bakoitzak ftalato desberdinak aztertu zituen. MEHP-aren eraginari dagokionez, emaitza kontrajarriak egon ziren, asoziazio negatiboa [22] zein positiboa [20] behatu baitira. Azken ikerketa honetan, erlazio positiboa ikusi zen beste ftalato batzuekin ere, hala nola MOP, MECPP, MCMHP, MEOHP, MEHHP, MCPP eta MBP. MnBP ere positiboki erlaziozaturik egon zen gaixotasunarekin [21], eta DEHP mailak EM-aren garapen graduarekin zuzenki erlaziozaturik daudela ikusi zen beste ikerketa batean [23]. Ikerketa batek ez zuen inolako asoziaziorik behatu [24].

Parabenoiei buruz ikerketa bakar bat aurkitu zen [25], eta soilik MeP egon zen asoziatu gaixotasunarekin, erlazioa positiboa izanik. Bentzofenonei dagokienez, emaitza kontrajarriak erakutsi zituzten hiru ikerketetan aztertu dira. Batek BP3-aren eta gaixotasunaren arteko asoziaziorik aurkitu ez bazuen ere [14], beste batek asoziazio positiboa behatu zuen [25]. Era berean, artikulua honetan BP1 ere positiboki asoziatu zen gaixotasunarekin, 4-OH-BP-k erlazioirik izan ez zuen bitartean. Hirugarren

ikerketan 2OH-4MeO-BP, 4OH-BP eta 2,4OH-BP mailak neurtu ziren, baina bakarrik azken hau egon zen asoziatuta EM-arekin, erlazioa positiboa izanik [26].

Pestizida organofosforatu eta piretroideen eta EM-aren arteko erlazioa artikulua bakarrean aztertu zen [27]. Neurtu ziren metabolitoetatik soilik IMPY eta TCPY-k erakutsi zuten asoziazioa gaixotasunarekin, erlazioa positiboa izanik.

Metal astun eta oligoelementuak sei artikuluetan aztertu ziren. Ikerketa hauetan elementu desberdinak neurtu ziren arren, Pb eta Cd guztietan aztertu ziren. Hiru ikerketek behatu zuten Pb mailen eta EM-aren arteko erlazio positiboa [28]–[30]. Hala ere, Pb gernuan beharrean odolean neurtu zenean, erlazio negatiboa ikusi zen [31]. Pb mailak altu eta baxu moduan sailkatzean (baxua <5 ug/dL eta altua >5 ug/dL), asoziazio positiboa soilik maila baxuekin ikusi zen [28]. Cd-ri dagokionez, emaitza kontraesankorrek ikusi dira, asoziazio positiboa [29], negatiboa [32], zein asoziazio eza behatu delarik [28]. Azken ikerketa honetan, ordea, Pb-rekin erlazio sinergikoa behatu zuten [28]. Beste bi ikerketetan, Cd maila altuagoak aurkitu zituzten EM-dun emakumeetan, baina ez esangarriki [30], [31]. Aztertu ziren gainontzeko elementuei dagokienez, emaitza kontrajarriak erakutsi zituzten. Hg-ri erreparatuz, asoziazio positiboa [24], [29], zein negatiboa [30], [32] behatu zen. Cr eta Cu aztertzean ere, asoziazio positiboa [32] zein asoziazio eza [30] ikusi ziren. As-ren kasuan ere, asoziazio positiboa [29] eta erlazorik eza behatu zen [32]. Antzera, Zn-ari dagokionez, EM-arekin asoziazio negatiboa behatu zen ikerketa batetan [30], baina beste ikerketa batek ez zuen erlazorik ikusi [32].

3.2. KUTSATZAILE ORGANIKO IRAUNKORRAK

PFAS eta EM-aren arteko erlazioa hiru artikuluetan aztertu zen. Bi ikerketetan behatu zen PFNA, PFOA eta PFOS en asoziazio positiboa gaixotasunarekin [33], [34]. Hala ere, hauetako ikerketa batean, kirurgia jasandako emakumeetan bakarrik ikusi zen erlazioa [33]. PFBS-ri [35] eta PFDA-ri [33] dagokienez, asoziazio positiboa erakutsi zuten EM-arekin, nahiz eta PFDA-ren kasuan kirurgia jasandako emakumeetan bakarrik izan. Hala ere, erlazio negatiboak ere behatu dira PFNA, PFHxS eta PFHpA eta EM-aren artean [35], baina sentikortasun analisietan haurdunaldirik izan ez zuten emakumeetara mugatzean, ez zen asoziaziorik ikusi.

2.Taula: Berrikuspen bibliografikoan aurkitutako ikerketak eta beraien ezaugarriak. Bizitza laburreko kutsatzaileak.

Kutsatzaile mota	Ikerketa mota	Populazioa	EM diagnostikoa	Kimikoak	Emaitzak	Ikerketa
Bisfenolak	Zeharkakoa	n=700 (53 EM, 107 umetoki fibroma, 540 osasuntsu) 20-54 urte	Aitortua	BPA gernuan	Asoziazio positiboa BPA eta EM artean	W. Lee et al (2022) [14]. AEB. NHANES (2003-2004;2005-2006)
	Kasu kontrol	n=128 (68 kasu, 60 kontrol) 16- 60 urte	Laparoskopia	BPA gernuan eta peritoneo fluidoan	Gernuko BPA maila altuagoa EM taldean desberdintasuna	Simonelli et al (2016) [15]. Italia.
	Kasu kontrol	n=124 (35 kasu EM, 89 kontrol) 20- 54 urte	Laparoskopia eta biopsia	BPA, BPF eta BPS gernuan	Erlazio positiboa BPA eta EM artean BPF eta BPS eta EM erlazorik ez	Peinado et al (2020) [16]. España. EndEA ikerketa (2018-2019).
	Kasu kontrol	n=100 (50 kasu OEM, 50 kontrol) 20-54 urte	Laparoskopia. Kontrol taldean ekografia	BPA gernuan	Asoziazio positiboa BPA eta OEM artean	Rashidi et al (2017) [17].

1

***Harremanetan jartzeko/ Corresponding author:** Amaia Irizar Loibide, Medikuntza eta Erizaintza Fakultatea, Euskal Herriko Unibertsitatea UPV/EHU, Sarriena auzoa z/g 48940.  <https://orcid.org/0000-0003-0307-3558>, amaia.irizar@ehu.eus.

Nola aipatu / How to cite: López, Ainara; Barroeta, Ziortza; López de la Calle, Sara; Jimeno-Romero, Alba; González-García, Bárbara-Paola; García-Santiesteban, Iraia; Irizar, Amaia (2023). << Disruptore endokrinoek eragiten al dute endometriosian? Berrikuspen sistematikoa >>, Ekaia, 45, xx-xx. (<https://doi.org/10.1387/ekaia.24799>)

Jasoa: apirilak 28, 2023; Onartua: urriak 4, 2023.

ISSN 0214-9001-eISSN 2444-3225 / © 2023 UPV/EHU



Obra Creative Commons Atribución 4.0 Internacional-en lizentziapean dago

						Iran. (2013-2014)
	Kasu kontrol	n=220 (120 kasu, 100 kontrol 20-50 urte	Laparoskopia eta biopsia. Kontrol taldean ekografia	BPA gernuan	Asoziazio positiboa BPA eta PEM artean, ez ordea OEM	Wen et al (2020) [18]. Txina. (2017-2018)
	Kasu kontrol	n=52 (30 kasu EM, 22 kontrol) 18-45 urte	Laparoskopia eta biopsia	BPA gernuan	Asoziaziorik ez BPA eta EM artea.	Moreira Fernandez et al (2019) [19]. Brazil.
	Parekatze kohortea	n=600 (473 kirurgia jasandakoak 127, eta hauen artean 190 EM; kirurgia gabekoak 127, eta hauen artean 14 EM) 18- 44 urte	Kirurgia taldean laparoskopia edo laparotomia; kirurgia gabekoetan RMN	BPA gernuan	Asoziaziorik ez BPA eta EM artean	Buck Louis et al (2013) [20]. AEB. ENDO ikerketa (2007-2009).
Ftalatoak	Kasu kontrol	n=52 (30 kasu EM, 22 kontrol) 18-45 urte	Laparoskopia eta biopsia	MMP, MIBP, MBP, MCHP, MINP, MOP, MBzP, MEHP gernuan	Erlaziorik ez ftalato metabolitoen eta EM artean: MMP; MiBP; MBP; MCHP; MEHP; MiNP	Moreira Fernandez et al (2019) [19]. Brazil.
	Parekatze kohorte	n=600 (473 kirurgia jasandakoak, 127 kirurgia gabekoak) 18- 44 urte	Kirurgia taldean laparoskopia edo laparotomia, kirurgia gabekoan RMN	MMP, MEP, MCPP, MBP, MIBP, MECPP, MCMHP, MEHHP, MEOHP, MCHP, MBzP, MEHP, MOP, MNIP gernuan	Kirurgiadun taldean, EM-arekin asoziazio positiboa MOP eta MEHP. Kirurgi gabekoetan, asoziazio positiboa EM-arekin MBP, MCMHP , MECPP, MEHP, MEHHP eta MEOHP	Buck Louis et al (2013) [20]. AEB. ENDO ikerketa (2007-2009).
	Kasu kontrol	n=205 (123 kasu III. eta IV graduko EM, 82 kontrol)	Laparoskopia	MnBP, MEHP, MBzP, MEOHP eta MEHHP gernuan	MnBP-ak asoziazio positiboa EM-arekin	Chou et al (2020) [21]. Taiwan. (2013-2016)

	Kasu kontrol	n=287 (92 kasu EM, 195 kontrol) 18-49 urte	Kirurgia	MEHP, MEHHP, MEOHP, MECPP, MBzP, MEP, MIBP eta MnBP gernuan	MEHP-ak asoziazio negatiboa EM-arekin	Upton et al (2013) [22]. AEB. WREN datu basea (1996-2001)
	Kasu kontrol	n=100 (50 kasu EM, 50 kontrol) 20-40 urte	Laparoskopia eta biopsia	DEHP-en maila odolean	DEHP maila altuagoak gradu altuko EM-arekin.	Nazir et al (2018) [23]. Pakistan / Australia
	Zeharkakoa	n=1204 (151 umetokiko mioma, 1053 kontrol; 77 EM, 1127 kontrol) 20-54 urte	Aitortua	MBP, MEP, MEHP, MBzP, MCP, MIBP gernuan	Asoziaziorik ez ftalato eta EM artean	Zhang et al (2021) [24]. AEB. NHANES (2001-2006)
Parabenoak	Kasu kontrol	n=124 (35 kasu EM, 89 kontrol) 20- 54 urte	Laparoskopia eta biopsia	MeP, EtP, PrP, BuP gernuan	MeP asoziazio positiboa EMrekin	Peinado et al (2020) [25]. Espania. EndEA ikerketa (2018-2019).
Bentzofenonak	Zeharkakoa	n=700 (53 EM, 107 umetoki fibroma, 540 osasuntsu) 20-54 urte	Aitortua	BP 3 gernuan	Erlaziorik ez BP-3 eta EM artean	W. Lee et al (2022) [14]. AEB. NHANES (2003-2004;2005-2006)
	Kasu kontrol	n=124 (35 kasu EM, 89 kontrol) 20- 54 urte	Laparoskopia eta biopsia	BP-1, BP-3, 4-OH-BP gernuan	Asoziazio positiboa EM-arekin BP-1 eta BP-3	Peinado et al (2020) [25]. Espania. EndEA ikerketa (2018-2019).

	Parekatze kohortea	n=600 (473 kirurgia jasandakoak, 127 kirurgia gabekoak) 18- 44 urte	Kirurgia taldean laparaskopia edo laparotomia, kirurgia gabekoan RMN	2OH-4MeO-BP, 2,4OH-BP, eta 4OH- BP gernuan	Kirurgiadunen artean asoziazio positiboa 2,4OH-BP.	Kunisue et al (2012) [26] AEB. ENDO ikerketa (2007-2009).
Pestizida organofosforatuak	Kohorte ikerketa	n=600 (473 kirurgia jasandakoak, 127 kirurgia gabekoak) 18- 44 urte	Kirurgia taldean laparaskopia edo laparotomia, kirurgia gabekoan RMN	IMPY, MDA, PNP, TCPY, 3-PBA, 4F- 3PBA, 2,4-D, 2,4,5-T, trans- DCCA, cis- DCCA eta cis-DBCA gernuan	Asoziazio positiboa EM-arekin IMPY eta TCPY	Li et al (2020) [27]. AEB. ENDO ikerketa (2007-2009).
Metalak eta oligoelementuak	Atzera begirako kohorte ikerketa	Esposizioa jasan duten 26542 langile (Konparaketa egiteko kanpo kontrol taldea (populazio orokorra) eta barne kontrol taldea (soinu esposizioa jasan duten emakumeak). 19-64 urte	Koreako osasun datu base nazionala	Cd, Pb, Si, Pb (<5 ug/dL edo >5 ug/dL) odolean	Asoziazio positiboa EM eta Pb artean. Pb mailak alderatzean (<5 ug/dL vs. >5 ug/dL), erlazioa soilik ikusi da maila baxuekin. Cd eta Pb arteko interakzioa	Kim et al (2021) [28]. Korea. KOSHA (2000-2005)
	Kasu kontrol	n=609 (217 kasu EM eta 234 kontrol odol laginetan; 182 kasu eta 203 kontrol likido folikular laginetan) 21- 45 urte	Kirurgia edo ekografia transbagonal	As, Cd, Pb, Hg odolean eta likido folikularrean	As, Cd, Pb eta Hg asoziazio positiboa EM-arekin	Shen et al (2023) [29]. Txina. (2020- 2021)
	Zeharkakoa	n=190 (antzutasunarekin): 68 EM, 122 osasuntsu)	Kirurgia eta biopsia	Cd, Zn, Cu, Fe, Cr, Pb, Hg, Mn odolean	Zn mailak erlazio negatiboa EM-arekin. Aldiz, Pb mailak erlazio positiboa	Lai et al (2017) [30]. Taiwan. (2008-2010)
	Kasu kontrol	n=126 (diagnostikatu gabeko antzutasunarekin) (80 kontrol, 46 kasu, hauen	Laparaskopia	Cd eta Pb gernuan eta plasman	Plasman, Pb maila baxuagoak EM larria duten taldean, EM ez larria eta kontrol	Schiattarella et al (2018) [31]. Italia.

	artean 42 EM ez larriarekin eta 24 EM larriarekin 20-40 urte			taldearekin alderatuz. Aldiz, gernuan, Pb maila altuagoak EM larria dutenetan beste taldeekin konparatuz	
Parekatze kohortea	n=604 (473 kirurgia jasandakoak, 131 kirurgia gabekoak) 18- 44 urte	Kirurgia taldean laparoskopia edo laparotomia, kirurgia gabekoan RMN	Odolean Cd, Hg, Pb. Gernuan: Hg, Pb, Cd, Sb, Ba, Cs, Cr, Co, Cu, Be, Mn	Asoziaziorik ez kirurgia gabeko taldean. Kirurgia taldean, odolean Cd eta EM arteko erlazio negatiboa egon da. Cr eta Cu erlazio positiboa.	Pollack et al (2013) [32]. AEB. ENDO ikerketa (2007-2009).
Zeharkakoa	n=1204 (151 umetokiko mioma, 1053 kontrol; 77 EM, 1127 kontrol) 20-54 urte	Aitortua	Cd, Pb, Hg gernuan	Hg eta EM-aren artean asoziazio positiboa	Zhang et al (2021) [24]. AEB. NHANES (2001-2006)

AEB: Amerikar Estatu Batuak

RMN: Erresonantzia magnetiko nuklearra

3.Taula: Berrikuspen bibliografikoan aurkitutako ikerketak eta beraien ezaugarriak. Kutsatzaile organiko iraunkorrak.

Kutsatzaile mota	Ikerketa mota	Populazioa	EM diagnostikoa	Kimikoak	Emaitzak	Ikerketa
PFAS	Parekatze kohortea	n=600 (473 kirurgia jasandakoak, 127 kirurgia gabekoak) 18- 44 urte	Kirurgia taldean laparoskopia edo laparotomia, kirurgia gabekoan RMN	PFOS, PFOA, PFNA, PFDA, PFHxS, PFHpA, PFUA, PFDoA eta PFOSA odolean.	Kirurgia taldean, EM-a positiboki asoziatuak PFOS, PFOA, PFNA eta PFDA-arekin	Buck Louis et al (2012) [33]. AEB. ENDO ikerketa (2007-2009).
	Zeharkakoa	n=749 (54 EM, 695 osasuntsu) 20 eta 50 urte	Aitortua	PFOA, PFOS, PFHxS, EPAH, MPAH, PFDA, PFBS, PFHpA, PFNA, PFUA eta PFDoA odolean	EM-ak erlazio positiboa dauka PFOA, PFOS eta PFNA odol mailekin:	Campbell et al (2016) [34]. AEB. NHANES (2003-2004;2005-2006)
	Kasu kontrol	n=335 (antzutasuna arazoekin) (158 kasu EM, 178 kontrol) 20-45 urte	Kirurgia	PFDoA, PFUA, PFDA, PFNA, PFOSA, PFOS, PFOA, PFHpA, PFHxS eta PFBS odolean	PFBS positiboki asoziatuak EM-ak eragindako antzutasunarekin	Wang et al (2017) [35]. Txina. (2014-2015)

AEB: Amerikar Estatu Batuak

RMN: Erresonantzia magnetiko nuklearra

4. EZTABAIDA

EDC-ak, duten efektu estrogenikoarengatik interes handikoak dira EM-aren etiologian [1], [2]. Hori dela eta, ikerketa epidemiologiko desberdinak egin dira azken urteotan emakumeen esposizioa eta gaixotasunaren arteko asoziazioa aztertzeko. Berrikuspen honetan aztertutako ikerketa gehienetan asoziazioa behatu da gutxienez toxiko baten eta EM-aren artean. Hala ere, emaitza kontraesankor anitz eman dira, EM-aren fisiopatologian disruptore endokrinoen paperari buruzko ikerketa gehiago behar dela islatuz.

4.1. BIZITZA LABURREKO KUTSATZAILEAK

BPA-ari dagokionez, ikerketa gehienetan BPA eta EM-aren artean asoziazio positiboa ikusi zen [14]–[18]. Beraz, BPA EM-aren arrisku faktorea izan daitekeela adierazten dute. Animalietan eta *in vitro* egindako ikerketak bat datoz emaitza hauekin. Animalietan, BPA-k miometria loditzen duela [36] eta guruin epitelioaren proliferazioa eragiten duela ikusi da [37]. Gainera, arratoietan pubertaroa aurreratzen du [38] eta kalte oxidatiboa eta inflamazio seinaleen aktibazioa eragiten du [39]. Hala ere, aztertutako bi artikuluetan ez zen erlazioa ikusi [19], [20]. Emaitza kontraesankor hauen zergatia ikerketen artean dauden desberdintasunak izan daitezke. Alde batetik, ikerketetako batek lagin tamaina murriztua izateak asoziazioa detektatzeko beharrezkoa litzatekeen potentzia estatistikorik ez izatea eragin zezakeen [19]. Bestetik, bigarren ikerketa aurrera begirako kohorte ikerketa zen eta, autoreek zioten bezala, baliteke, autoreek aipatzen duten bezala, esposizioaren eta diagnostikoaren arteko denbora tarte laburregia izatea oraindik erlazio bat ikusi ahal izateko [20].

Ftalatoen kasuan, ikerketek emaitza kontraesankorrak izan zituzten, asoziazio positiboak [20], [21], [23], negatiboak [22], eta asoziazio-eza behatu baitziren [19], [24]. Kontutan hartu beharra dago ikerketen arteko desberdintasunek hemen ere eragin handia izan zezaketela. Asoziaziorik aurkitu ez zen ikerketetako batetan [24], beste ikerketekin konparatuz metodo diagnostiko desberdina erabili zuten

1

***Harremanetan jartzeko/ Corresponding author:** Amaia Irizar Loibide, Medikuntza eta Erizaintza Fakultatea, Euskal Herriko Unibertsitatea UPV/EHU, Sarriena auzoa z/g 48940.  <https://orcid.org/0000-0003-0307-3558>, amaia.irizar@ehu.eus.

Nola aipatu / How to cite: López, Ainara; Barroeta, Ziortza; López de la Calle, Sara; Jimeno-Romero, Alba; González-García, Bárbara-Paola; García-Santiesteban, Iraia; Irizar, Amaia (2023). << Disruptore endokrinoek eragiten al dute endometriosian? Berrikuspen sistematikoa >>, Ekaia, 45, xx-xx. (<https://doi.org/10.1387/ekaia.24799>)

Jasoa: apirilak 28, 2023; Onartua: urriak 4, 2023.

ISSN 0214-9001-eISSN 2444-3225 / © 2023 UPV/EHU



Obra Creative Commons Atribución 4.0 Internacional-en lizentziapean dago

(emakumeek aitortuta, laparoskopia beharrez). Gainera, asoziaziorik aurkitu ez zuten bi ikerketetako batetan lagin tamaina oso txikia izan zen [19] eta potentzia estatistiko baxua izatea eragin zezakeen. Horretaz gain, zenbait artikuluetan toxikoen detekzio portzentaiak baxuak izan ziren, eta ftalatoak neurtzeko erabili zen matrize biologikoa desberdina izan zen, batzuetan gernuan neurtu baitziren eta beste batzuetan, odolean. Ftalatoak azkar hidrolizatu eta metabolizatzen dira gernu bidez kanporatu aurretik [40] eta honengatik ezin dira alderatu gernuan eta odolean neurtutako mailak [41]. Beraz, orain arteko ikerketen arabera, ezin esan daiteke ftalatoak EM-aren arrisku faktoreak direnik.

Kosmetikoetan aurki daitezkeen EDC-ei dagokienez, parabenoekin hasita, ikerketa bakarra egin da orain arte [25], eta asoziazio positiboa ikusi zuten MeP-arekin. *In vitro* egindako ikerketetan parabenoen efektu estrogenikoa baieztatu da eta umetokiaren loditzea eragiten duela aztertu da [42], [43]. Bentzofenonei dagokienez, BP1, BP3 eta 2,4OH-BP aztertutako hiru artikuluetatik bitan egon ziren EM-arekin asoziatuak [25], [26]. Hirugarrenean, erlazio falta EM-ren klasifikazio alborapen batengatik izan liteke [14]. Izan ere, sailkapena emakumeen aitortzan oinarritu zen, eta ez proba diagnostikoetan. Bentzofenonak eta EM-aren arteko erlazioa aztertzen duen animalietan egindako ikerketarik ez dagoen arren, *in vitro* ikerketetan ikusi da bentzofenonak xenoestrogeno indartsuak direla [44]–[46]. Hau dela eta, EM-aren garapenean eragin dezakete, eta ikerketa epidemiologikoetan egindako emaitzekin bateragarriak izango lirarteke.

Bizitza laburreko pestizidei dagokienez, EM-arekin erlazionatzen dituen ikerketa bakarrak asoziazio positiboa aurkitu zuen IMPY eta TCPY metabolitoen eta gaixotasunaren artean [27]. Hala eta guztiz ere, emaitza hauek kontu handiz aztertu behar dira, metabolito batzuen detekzio portzentaia baxua izan zelako. *In vitro* ikerketek erakutsi dute pestizida organofosforatuak xenoestrogeno indartsuak direla eta estres oxidatzailea eragiteko gai direla [47]. Beraz, ikerketa gehiago behar dira datu hauek baieztatzeko.

Metal astun eta oligoelementuen eta EM-aren arteko erlazioa aztertu duten ikerketa guztiek Cd eta Pb neurtu dituzte, beste elementu batzuez gain. Izan ere, bi metal hauek gorputzean gutxinaka metatzen diren eta estres oxidatiboa eragiten duten ingurumeneko toxiko ohikoenetakoak dira. EM-arekin duten erlazioaren inguruko emaitzak kontrajarriak diren arren, emaitzek Pb maila baxua endometriaren arrisku faktorea dela iradokitzen dute. Izan ere, asoziazio positiboa izan duten hiru artikuluek 0.05 µg/mL baino berun maila baxuagoak zituzten, kontutan izanik Ameriketako Estatu Batuetako batazbesteko berun mailak serumean 3.5 µg/dl direla [48]. Asoziaziorik aurkitu ez zen ikerketek 0.05 µg/mL baino Pb maila altuagoak zituzten [24], [32]. Toxizitate mekanismoari

dagokionez, Pb-k oxigenoaren espezie erreaktiboak (ROS) sor ditzake eta sistemak estres oxidatibo horren aurka egiteko dituen mekanismoak kaltetu ditzake, EM-aren progresioa eraginez [49]. Aitzitik, beste ikerketa baten arabera, Pb-k gaixotasunaren progresioa motelduko luke estrogenoen ekintza deuseztatuz [50]. Baliteke, kalte oxidatzailearen eragina estrogenoen inhibizioa baino indartsuagoa izatea. Horrela, Pb maila baxuekin kalte oxidatiboa eman liteke eta, mailak igotzen diren heinean, estrogenoen inhibizioa eman, honek EM-aren garapena inhibituko lukeelarik, autoreek azaldu bezala. Hala ere, hipotesi hau egiaztatzeko ikerketa gehiago behar dira. Cd-ren kasuan, aztertutako ikerketetan emaitzak oso desberdinak izan direnez, ezin da ondorio bateraturik atera. Emaizten kontraesanak ikerketen metodologiaren desberdintasunengatik izan daitezke. Alde batetik, Cd artikulua batzuetan gernuan neurtu zen [24], [30]–[32] eta beste batzuetan odolean [28]–[32]. Biak Cd-ren biomarkatzaile fidagarriak dira, baina esanahi desberdina dute, odolak esposizio kronikoa zein epe laburrekoa erakusten baitu eta gernuak, aldiz, epe luzekoa [51]. Bestetik, sailkapen alborapena eman zitekeen. Izan ere, ikerketa gehienetan EM-aren diagnostikoa laparoskopioa bidez egin zen, batetan izan ezik, non emakumeek aitortu baitzuten diagnostikoa [24]. Gainera, gaixotasunik ez duten emakumeetan, proba diagnostiko desberdinak erabili ziren: ekografia, RMN (erresonantzia magnetiko nuklearra) eta sintomak ez edukitzea.

4.2. KUTSATZAILE ORGANIKO IRAUNKORRAK

Sustantzia per- eta poli-fluoroalkilatuei “betirako kutsatzaile” deritze, beraien bizitza luzea dela eta. Berrikuspenean aztertutako hiru ikerketetan asoziazioa ikusi da EM-aren eta gutxienez PFAS mota baten artean [33]–[35]. EM-arekin asoziatutako PFAS moten arteko desberdintasunak ikerketa-populazioarengatik izan daiteke. Izan ere, PFAS bakarrarekin erlazioa aurkitu duen ikerketan, antzutasuna duten emakumeak soilik parte hartu zuten [35]. *In vitro* ikerketetan ikusi da PFAS-ek hantura eragiten dutela gizakietan [52] eta efektu estrogenikoak dituztela [53].

4.3. MUGAK

Berrikuspen honetan aurkitu diren ikerketa gehienak kasu- kontrol ikerketak izan dira. Diseinu mota honen mugarik garrantzitsuena kausalitatea ezartzeko ahalmen eza da, ikerketa transbertsalak baitira. Hala ere, EDC eta EM-aren arteko asoziaziorik dagoen aztertze baliagarriak dira. Aurrera begirako kohorte ikerketak ere egon diren arren, hauetan denbora gutxi pasa da laginak hartu direnetik diagnostikoa egin den arte. Hori dela eta, ezin da jakin erlazio eza efektuak ikusteko denbora laburregia izatearen ondorioa den. Dena den, Wingspread konferentzian [54] ezarri zen prebentziorako printzipioari jarraituz, jardura batek gizakien osasunerako edo ingurumenerako kalte-mehatxuak

sortzen dituenean, prebentzio-neurriak hartu behar dira, nahiz eta kausa-ondorio erlazio batzuk zientifikoki guztiz finkatuta ez egon.

Berrikuspenean bildu diren ikerketen artean emaitza kontraesankorrak behatu izana faktore desberdinek azal dezakete. Alde batetik, diagnostikatzeko espezifikotasun eta sentikortasun desberdina duten frogak erabili dira [1], hala nola, laparoskopia, RMN eta ekografia. Gainera, ikerketa batzuetan emakumeek aitortutako diagnostikoa aintzat hartu da, eta baliteke sailkapen alborapena eman izana. Horretaz gain, ikerketa batzuetan kontrol taldean beste gaixotasun ginekologiko batzuk dituzten emakumeak sartu dira [14], [24], [30], eta EDC-ek gaixotasun hauen fisiopatologian eragina eduki lezakete. Bestalde, laginketak gehienetan ospitale edota ginekologiako kliniketan hartu dira, eta ezin da baztertu kontrolak populazio osasuntsu baten adierazgarriak ez izatea eta hautespen alborapen bat eman izana. Horretaz gain, emaitza kontraesankorrak azaltzeko beste faktore garrantzitsua berrikuspenean sartutako emakume taldeen jatorri heterogeneoa da. Jakina da jatorriaren arabera, polimorfismo genetikoaren maiztasuna aldatu egiten dela [55], eta honek EDC-en metabolismoan eragina izan dezakeela. Hala nola, ikerketa batzuen arabera, UDP-glukuronosiltransferasen isoformaren arabera, BPA-ren detoxifikazio eta kanporaketa kinetika aldatzen dela behatu da [56], [57]. Hau horrela izanda, gerta liteke emakumearen jatorriaren, eta beraz, bere genetikaren arabera, bere EDC-en metabolismo eta ezabatzeko gaitasuna aldatzea, gure emaitzen bariabilitatea emendatuz. [56], [57]

Kutsatzaileei dagokienez, neurtzeko erabili den matrize biologikoak ere berebiziko garrantzia izan dezake emaitzetan. Izan ere, lagin mota desberdinak erabili dira toxikoak neurtzeko: gernua, odola eta gantz ehuna. Honek zailtasunak eragin ditu ikerketak konparatzeko orduan, matrize bakoitzean kontzentrazio desberdinetan aurkitzen baitira neurtutako toxikoak, arestian fitalatoen kasuan azaldu den bezala. Bestetik, ikerketetan soilik gernu edota odol lagin puntual bat hartu da paziente bakoitzetik. Kutsatzaile ez iraunkorrak normalean 24-48h-tan metabolizatzen direnez, baliteke lagin bakarra aztertzea nahikoa ez izatea. Hala ere, bizi- ohiturak nahiko berdin mantentzen direnez, esposizioa mantendu egingo litzatekeela pentsatzen da eta lagin baten emaitza esposizioaren adierazgarria izango litzatekeela [58].

Kutsatzaileak neurtzeko erabili den tekniken arteko desberdintasunek ere emaitzetan eragina izan dezakete, beraien sentikortasuna desberdina izan baitaiteke. Hala ere, guztietan gas edo likido kromatografia (masa espektrometriarekin batera) erabili dira. Bi metodoak eraginkorrak direla frogatu direnez, metodoak ez luke emaitzetan eraginik izan behar. Teknikak konparagarriak izan arren, detekzio mugetan (LOD, ingelesezko *limit of detection*-etik). desberdintasunak egoteak emaitzak konparaezin bihurtu ditzake [59]. Izan ere, LOD-ren azpitik dauden datuak balio arbitrario batez ordezkatzan dira

(hala nola, $LOD/2$, $LOD/\sqrt{2}$...) eta horrek estimatzaile estatistikoen balioak baldintzatzen ditu. Toxiko bakoitzean detekzio mugen balioak desberdinak izan direla ikusi da, eta, gainera, ikerketa batzuetan ez da balioa zehazten.

Ezin izan da meta-analisirik egin, toxiko bakoitzeko artikulua gutxiegi daudelako. Gainera, lagin eta unitate desberdintasunek emaitzak estatistikoki elkartzea eragotzi dute. Meta-analisiak, kalitatearen arabera, ebidentzia zientifiko maila altuena dute [58]. Beraz, etorkizunean ikerketa gehiago daudenean, meta-analisi bat egitea baliagarria litzateke.

Ingurumen epidemiologian, oraindik gaintitu gabeko muga bat dago, toxikoen nahasketak eragiten dituzten efektuak aztertzea. Historian zehar, disruptore endokrino mota asko ekoiztu dira, eta beraiekiko esposizioa ere etengabea izan da, eta nahasketa osoaren eragin bateratua zehaztea oso zaila da. Gaur egun, tresna estatistiko berriak sortzen eta aplikatzen ari dira muga hau gaintitzeko, hala nola Kernel makina bidezko erregresio bayesiarra (Bayesian Kernel Machine Regression), zeinak konposatu desberdinak batera aztertzen dituen nahasketaren efektua aztertzeko. Hala ere, aurkitu diren artikuluetatik bakarrik erabili du analisi mota hau [24], eta etorkizuneko ikerketetan beharrezkoa izango litzateke.

Aztertzeke geratu den beste alderdi bat, kutsatzaileekiko esposizioa eta EM-aren larritasun graduaren arteko erlazioa da. Izan ere, bost ikerketetan bakarrik hartu da kontutan faktore hau, eta orokorrean ezezaguna da kutsatzaileen dosiak EM-aren garapen edo larritasunean daukan eragina.

5. ONDORIOAK

Orokorrean, ikerketa oso gutxi egin dira EDC-ekiko esposizioa eta EM-aren artean dagoen erlazioa aztertzeko, eta asko ikerketa transbertsalak izan dira. Egin diren ikerketa urri horien emaitzak kontraesankorrak izan dira, ikerketek desberdintasunak izan dituztelako diseinuan, gaixotasunaren diagnostikoan, EM-aren graduan, emakumeen ezaugarrietan eta matrize biologikoan. Hala ere, datuek iradokitzen dute EDC batzuk EM-aren arrisku faktore izan daitezkeela. Etorkizunean metodologia berdinak dituzten ikerketa gehiago behar dira, emaitzak konparagarriak izateko eta ebidentzia sendoagoa lortzeko. Azkenik, aurrera begirako kohorte ikerketen beharra dago kausalitatea aztertu ahal izateko.

6. BIBLIOGRAFIA

- [1] K. T. Zondervan, C. M. Becker, K. Koga, S. A. Missmer, R. N. Taylor, and P. Viganò, “Endometriosis,” *Nature Reviews Disease Primers*, vol. 4, no. 1. Nature Publishing Group, Dec. 01, 2018. doi: 10.1038/s41572-018-0008-5.
- [2] A. L. Shafir *et al.*, “Risk for and consequences of endometriosis: A critical epidemiologic review,” *Best Practice and Research: Clinical Obstetrics and Gynaecology*, vol. 51. Bailliere Tindall Ltd, pp. 1–15, Aug. 01, 2018. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2018.06.001.
- [3] K. E. Nnoaham *et al.*, “Impact of endometriosis on quality of life and work productivity: A multicenter study across ten countries,” *Fertil Steril*, vol. 96, no. 2, 2011, doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.05.090.
- [4] S. Simoens, L. Hummelshoj, and T. D’Hooghe, “Endometriosis: Cost estimates and methodological perspective,” *Human Reproduction Update*, vol. 13, no. 4. 2007. doi: 10.1093/humupd/dmm010.
- [5] M. M. Smarr, K. Kannan, and G. M. Buck Louis, “Endocrine disrupting chemicals and endometriosis,” *Fertility and Sterility*, vol. 106, no. 4. 2016. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.06.034.
- [6] J. T. Rumph, V. R. Stephens, A. E. Archibong, K. G. Osteen, and K. L. Bruner-Tran, “Environmental Endocrine Disruptors and Endometriosis,” in *Advances in Anatomy Embryology and Cell Biology*, 2020. doi: 10.1007/978-3-030-51856-1_4.
- [7] P. D. Darbre, “What Are Endocrine Disrupters and Where Are They Found?,” in *Endocrine Disruption and Human Health*, 2021. doi: 10.1016/B978-0-12-821985-0.00001-3.
- [8] E. Dziewirska, W. Hanke, and J. Jurewicz, “Environmental non-persistent endocrine-disrupting chemicals exposure and reproductive hormones levels in adult men,” *International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health*, vol. 31, no. 5. 2018. doi: 10.13075/ijomeh.1896.01183.
- [9] W. Nelson, D. Y. Liu, Y. Yang, Z. H. Zhong, Y. X. Wang, and Y. Bin Ding, “In utero exposure to persistent and nonpersistent endocrine-disrupting chemicals and anogenital distance. A systematic review of epidemiological studies,” *Biology of Reproduction*, vol. 102, no. 2. 2020. doi: 10.1093/biolre/ioz200.
- [10] D. Rachoń, “Endocrine disrupting chemicals (EDCs) and female cancer: Informing the patients,” *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, vol. 16, no. 4. 2015. doi: 10.1007/s11154-016-9332-9.
- [11] A. Jala *et al.*, “Implications of endocrine-disrupting chemicals on polycystic ovarian syndrome: A comprehensive review,” *Environmental Science and Pollution Research*, vol. 29, no. 39. 2022. doi: 10.1007/s11356-022-21612-0.
- [12] S. Dutta, S. K. Banu, and J. A. Arosh, “Endocrine disruptors and endometriosis,” *Reproductive Toxicology*, vol. 115, pp. 56–73, Jan. 2023, doi: 10.1016/j.reprotox.2022.11.007.
- [13] G. Cano-Sancho *et al.*, “Human epidemiological evidence about the associations between exposure to organochlorine chemicals and endometriosis: Systematic review and meta-analysis,” *Environment International*, vol. 123. 2019. doi: 10.1016/j.envint.2018.11.065.
- [14] A. W. Lee and V. Eata, “Association of environmental phenols with endometriosis and uterine leiomyoma: An analysis of NHANES, 2003–2006,” *Reproductive Toxicology*, vol. 113, 2022, doi: 10.1016/j.reprotox.2022.08.003.
- [15] A. Simonelli *et al.*, “Environmental and occupational exposure to bisphenol A and endometriosis: urinary and peritoneal fluid concentration levels,” *Int Arch Occup Environ Health*, vol. 90, no. 1, 2017, doi: 10.1007/s00420-016-1171-1.
- [16] F. M. Peinado *et al.*, “Association of urinary levels of bisphenols A, F, and S with endometriosis risk: Preliminary results of the EndEA study,” *Int J Environ Res Public Health*, vol. 17, no. 4, 2020, doi: 10.3390/ijerph17041194.

- [17] B. H. Rashidi, M. Amanlou, T. B. Lak, M. Ghazizadeh, and B. Eslami, "A case-control study of bisphenol a and endometrioma among subgroup of Iranian women," *Journal of Research in Medical Sciences*, vol. 22, no. 1, 2017, doi: 10.4103/1735-1995.199086.
- [18] X. Wen *et al.*, "Bisphenol A Exposure Enhances Endometrial Stromal Cell Invasion and Has a Positive Association with Peritoneal Endometriosis," *Reproductive Sciences*, vol. 27, no. 2, 2020, doi: 10.1007/s43032-019-00076-7.
- [19] M. A. Moreira Fernandez, Z. L. Cardeal, M. M. Carneiro, and L. C. André, "Study of possible association between endometriosis and phthalate and bisphenol A by biomarkers analysis," *J Pharm Biomed Anal*, vol. 172, 2019, doi: 10.1016/j.jpba.2019.04.048.
- [20] G. M. Buck Louis *et al.*, "Bisphenol A and phthalates and endometriosis: The Endometriosis: Natural History, Diagnosis and Outcomes Study," *Fertil Steril*, vol. 100, no. 1, 2013, doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.03.026.
- [21] Y. C. Chou, Y. C. Chen, M. J. Chen, C. W. Chang, G. L. Lai, and C. R. Tzeng, "Exposure to mono-n-Butyl phthalate in women with endometriosis and its association with the biological effects on human Granulosa cells," *Int J Mol Sci*, vol. 21, no. 5, 2020, doi: 10.3390/ijms21051794.
- [22] K. Upson *et al.*, "Phthalates and risk of endometriosis," *Environ Res*, vol. 126, 2013, doi: 10.1016/j.envres.2013.07.003.
- [23] S. Nazir, Z. Usman, M. Imran, K. Lone, and G. Ahmad, "Women diagnosed with endometriosis show high serum levels of diethyl hexyl phthalate," *J Hum Reprod Sci*, vol. 11, no. 2, 2018, doi: 10.4103/jhrs.JHRS_137_17.
- [24] Y. Zhang, Y. Lu, H. Ma, Q. Xu, and X. Wu, "Combined Exposure to Multiple Endocrine Disruptors and Uterine Leiomyomata and Endometriosis in US Women," *Front Endocrinol (Lausanne)*, vol. 12, 2021, doi: 10.3389/fendo.2021.726876.
- [25] F. M. Peinado *et al.*, "Cosmetic and personal care product use, urinary levels of parabens and benzophenones, and risk of endometriosis: results from the EndEA study," *Environ Res*, vol. 196, 2021, doi: 10.1016/j.envres.2020.110342.
- [26] T. Kunisue *et al.*, "Urinary concentrations of benzophenone-type UV filters in U.S. women and their association with endometriosis," *Environ Sci Technol*, vol. 46, no. 8, 2012, doi: 10.1021/es204415a.
- [27] A. J. Li, Z. Chen, T. C. Lin, G. M. Buck Louis, and K. Kannan, "Association of urinary metabolites of organophosphate and pyrethroid insecticides, and phenoxy herbicides with endometriosis," *Environ Int*, vol. 136, 2020, doi: 10.1016/j.envint.2019.105456.
- [28] M. G. Kim, Y. S. Min, and Y. S. Ahn, "Does exposure of lead and cadmium affect the endometriosis?," *Int J Environ Res Public Health*, vol. 18, no. 17, 2021, doi: 10.3390/ijerph18179077.
- [29] L. Shen *et al.*, "The association between exposure to multiple toxic metals and the risk of endometriosis: Evidence from the results of blood and follicular fluid," *Science of the Total Environment*, vol. 855, 2023, doi: 10.1016/j.scitotenv.2022.158882.
- [30] G. L. Lai *et al.*, "Decreased zinc and increased lead blood levels are associated with endometriosis in Asian Women," *Reproductive Toxicology*, vol. 74, 2017, doi: 10.1016/j.reprotox.2017.09.001.
- [31] A. Schiattarella *et al.*, "Plasma and urinary levels of lead and cadmium in patients with endometriosis," *Italian Journal of Gynaecology and Obstetrics*, vol. 30, no. 1, 2018, doi: 10.14660/2385-0868-84.
- [32] A. Z. Pollack *et al.*, "Trace elements and endometriosis: The ENDO Study," *Reproductive Toxicology*, vol. 42, 2013, doi: 10.1016/j.reprotox.2013.05.009.
- [33] G. M. Buck Louis *et al.*, "Persistent lipophilic environmental chemicals and endometriosis: The ENDO study," *Environ Health Perspect*, vol. 120, no. 6, 2012, doi: 10.1289/ehp.1104432.

- [34] S. Campbell, M. Raza, and A. Z. Pollack, "Perfluoroalkyl substances and endometriosis in US women in NHANES 2003–2006," *Reproductive Toxicology*, vol. 65, 2016, doi: 10.1016/j.reprotox.2016.08.009.
- [35] B. Wang *et al.*, "Perfluoroalkyl substances and endometriosis-related infertility in Chinese women," *Environ Int*, vol. 102, 2017, doi: 10.1016/j.envint.2017.03.003.
- [36] E. R. Othman, D. M. M. Al-Adly, D. A. Elgamal, N. Ghandour, and S. El-Sharkawy, "Bisphenol A Concentrates Preferentially in Human Uterine Leiomyoma and Induces Proliferation in Rat Myometrium," *Reproductive Sciences*, vol. 23, no. 4, 2016, doi: 10.1177/1933719115608001.
- [37] A. M. Neff, S. C. Blanco, J. A. Flaws, I. C. Bagchi, and M. K. Bagchi, "Chronic Exposure of Mice to Bisphenol-A Alters Uterine Fibroblast Growth Factor Signaling and Leads to Aberrant Epithelial Proliferation," *Endocrinology*, vol. 160, no. 5, 2019, doi: 10.1210/en.2018-00872.
- [38] N. Quignot *et al.*, "Characterization of endocrine-disrupting chemicals based on hormonal balance disruption in male and female adult rats," *Reproductive Toxicology*, vol. 33, no. 3, 2012, doi: 10.1016/j.reprotox.2012.01.004.
- [39] R. Meli, A. Monnolo, C. Annunziata, C. Pirozzi, and M. C. Ferrante, "Oxidative stress and BPA toxicity: An antioxidant approach for male and female reproductive dysfunction," *Antioxidants*, vol. 9, no. 5, 2020. doi: 10.3390/antiox9050405.
- [40] H. Frederiksen, N. E. Skakkebaek, and A. M. Andersson, "Metabolism of phthalates in humans," *Mol Nutr Food Res*, vol. 51, no. 7, 2007, doi: 10.1002/mnfr.200600243.
- [41] S. J. Genuis, S. Beesoon, R. A. Lobo, and D. Birkholz, "Human elimination of phthalate compounds: Blood, urine, and sweat (BUS) study," *The Scientific World Journal*, vol. 2012, 2012, doi: 10.1100/2012/615068.
- [42] C. Lemini, R. Jaimez, M. E. Ávila, Y. Franco, F. Larrea, and A. E. Lemus, "In vivo and in vitro estrogen bioactivities of alkyl parabens," *Toxicol Ind Health*, vol. 19, no. 6, 2003, doi: 10.1191/0748233703th177oa.
- [43] L. Sun *et al.*, "The estrogenicity of methylparaben and ethylparaben at doses close to the acceptable daily intake in immature Sprague-Dawley rats," *Sci Rep*, vol. 6, no. 1, 2016, doi: 10.1038/srep25173.
- [44] Y. Kawamura *et al.*, "Estrogenic activities of UV stabilizers used in food contact plastics and benzophenone derivatives tested by the yeast two-hybrid assay," *Journal of Health Science*, vol. 49, no. 3, 2003, doi: 10.1248/jhs.49.205.
- [45] T. Suzuki, S. Kitamura, R. Khota, K. Sugihara, N. Fujimoto, and S. Ohta, "Estrogenic and antiandrogenic activities of 17 benzophenone derivatives used as UV stabilizers and sunscreens," *Toxicol Appl Pharmacol*, vol. 203, no. 1, 2005, doi: 10.1016/j.taap.2004.07.005.
- [46] K. Morohoshi, H. Yamamoto, R. Kamata, F. Shiraishi, T. Koda, and M. Morita, "Estrogenic activity of 37 components of commercial sunscreen lotions evaluated by in vitro assays," *Toxicology in Vitro*, vol. 19, no. 4, 2005, doi: 10.1016/j.tiv.2005.01.004.
- [47] A. Ojha and Y. K. Gupta, "Study of commonly used organophosphate pesticides that induced oxidative stress and apoptosis in peripheral blood lymphocytes of rats," *Hum Exp Toxicol*, vol. 36, no. 11, 2017, doi: 10.1177/0960327116680273.
- [48] cdc, "Blood Lead Reference Value," 2022.
- [49] M. S. Bloom *et al.*, "Toxic trace metals and human oocytes during in vitro fertilization (IVF)," *Reproductive Toxicology*, vol. 29, no. 3, 2010, doi: 10.1016/j.reprotox.2010.01.003.
- [50] R. C. Patra, A. K. Rautray, and D. Swarup, "Oxidative stress in lead and cadmium toxicity and its amelioration," *Veterinary Medicine International*, vol. 2011. 2011. doi: 10.4061/2011/457327.
- [51] C. Vacchi-Suzzi, D. Kruse, J. Harrington, K. Levine, and J. R. Meliker, "Is Urinary Cadmium a Biomarker of Long-term Exposure in Humans? A Review," *Current Environmental Health Reports*, vol. 3, no. 4, 2016. doi: 10.1007/s40572-016-0107-y.

- [52] E. Corsini *et al.*, “In vitro characterization of the immunotoxic potential of several perfluorinated compounds (PFCs),” *Toxicol Appl Pharmacol*, vol. 258, no. 2, 2012, doi: 10.1016/j.taap.2011.11.004.
- [53] N. D. Henry and P. A. Fair, “Comparison of in vitro cytotoxicity, estrogenicity and anti-estrogenicity of triclosan, perfluorooctane sulfonate and perfluorooctanoic acid,” *Journal of Applied Toxicology*, vol. 33, no. 4, 2013, doi: 10.1002/jat.1736.
- [54] Theo. Colborn and Coralie. Clement, “Chemically-induced alterations in sexual and functional development-- the wildlife/human connection,” in *Advances in Modern Environmental Toxicology*, 1992.
- [55] L. B. Barreiro, G. Laval, H. Quach, E. Patin, and L. Quintana-Murci, “Natural selection has driven population differentiation in modern humans,” *Nat Genet*, vol. 40, no. 3, 2008, doi: 10.1038/ng.78.
- [56] N. Hanioka, T. Naito, and S. Narimatsu, “Human UDP-glucuronosyltransferase isoforms involved in bisphenol A glucuronidation,” *Chemosphere*, vol. 74, no. 1, 2008, doi: 10.1016/j.chemosphere.2008.09.053.
- [57] Y. Luo, Y. Nie, L. Tang, C. C. Xu, and L. Xu, “The correlation between UDP-glucuronosyltransferase polymorphisms and environmental endocrine disruptors levels in polycystic ovary syndrome patients,” *Medicine*, vol. 99, no. 11, 2020, doi: 10.1097/MD.00000000000019444.
- [58] J. D. Meeker *et al.*, “Temporal variability of urinary levels of nonpersistent insecticides in adult men,” *J Expo Anal Environ Epidemiol*, vol. 15, no. 3, 2005, doi: 10.1038/sj.jea.7500402.
- [59] B. W. Whitcomb and E. F. Schisterman, “Assays with lower detection limits: Implications for epidemiological investigations,” *Paediatric and Perinatal Epidemiology*, vol. 22, no. 6. 2008. doi: 10.1111/j.1365-3016.2008.00969.x.