

# Disruptore endokrinoek eragiten al dute endometriosisian? Berrikuspen sistematikoa

Do endocrine disruptors affect endometriosis? A systematic review

Ainara Lopez<sup>1</sup>, Ziortza Barroeta<sup>1,2</sup>, Sara Lopez de Calle<sup>1</sup>,  
Alba Jimeno-Romero<sup>1,2,3</sup>, Bárbara Paola González García<sup>4,5</sup>,  
Iraia García-Santisteban<sup>4,5</sup>, Amaia Irizar Loibide<sup>\*1,2,3,6</sup>

<sup>1</sup> Aldez Aurreko Medikuntza eta Osasun Publikoa Saila, UPV/EHU

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

<sup>3</sup> Biogipuzkoa Osasun Ikerketa Institutua (Biogipuzkoa OII)

<sup>4</sup> Genetika, Antropologia Fisikoa eta Animalien Fisiologia Saila, UPV/EHU

<sup>5</sup> Biobizkaia Osasun Ikerketa Institutua (Biobizkaia OII)

<sup>6</sup> CIBERESP, Instituto de Salud Carlos III

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

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

**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.

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

**Nola aipatu / How to cite:** Lopez, Ainara; Barroeta, Ziortza; Lopez de Calle, Sara; Jimeno-Romero, Alba; González García, Bárbara Paola; García-Santisteban, Iraia; Irizar Loibide, Amaia (2024). «Disruptore endokrinoek eragiten al dute endometriosisian? Berrikuspen sistematikoa». *Ekaia*, 45, 2024, 11-34. (https://doi.org/10.1387/ekaia.24799).

Jasotze-data: 2023, apirilak 28; Onartze-data: 2023, urriak 4.

ISSN 0214-9001 - eISSN 2444-3255 / © 2024 UPV/EHU



Lan hau Creative Commons Aitortu-EzKomertziala-PartekatuBerdin 4.0 Nazioartekoa lizentzia baten mende dago

## **Kutsatzaileen laburdurak**

2,4OH-BP: 2,4-dihidroxibentzofenona  
2OH-4MeO-BP: 2-hidroxi-4-metoxibentzofenona  
4-OH-BP: 4-hidroxibentzofenona  
As: artsenikoa  
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-hidroxiipirimidinoa  
MCMHP: mono-[(2-karboximetil) hexil] ftalatoa  
MCP: mono (3-karboxipropil) ftalatoa  
MECP: mono (2-etil-5-karboxifetil) ftalatoa  
MEHHP: mono (2-etil-5-hidroxihexil) ftalatoa  
MEHP: mono (2-ethylhexil) ftalatoa  
MEOHP: mono (2-etil-5-oxohexil) ftalatoa  
MeP: metilparabenoa  
MnBP: mono-n-butil ftalatoa  
MOP: monoetil ftalatoa  
OCDF: oktaklorodibentzofuranoa  
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 sorraraziz inplantazio-eremuan [1]. Ondorioz, kaltetutako emakumeek sabeleko min kronikoa dute, askotan desgaitzailea dena, eta ugalkortasun-arazo larriak izaten dituzte. EMak ugaltze-adinean dauden emakumeen % 10 ingururi eragiten diola kalkulatu da; pelbiseko min kronikoa edo/eta ugalkortasun-arazoak dituzten emakumeetan, berriz, % 50era igotzen da portzentajea [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 batean, 2022. urtean pazienteko eta urteko izandako gastu medikoa 1459-20239 US\$-ekoa zela kalkulatu zen, eta zeharkako gastuak (gaixotasun-bajak, adibidez) beste 4572-14079 US\$; gaixotasunak eragindako gastua beste gaixotasun kroniko batzuen antzerakoa zen, hala nola artritis erreumatoidearena [4]. Prebalentzia handia eta ondorio sozioekonomiko garrantzitsuak izan arren, gaixotasunaren etiopatogenia (hau da, gaixotasuna sortzeko kausak eta mekanismoak) partzialki baino ez da argitu. EMaren garapenean genetikak eragin handia duen arren, azken urteetan behatu da ingurumen-faktore desberdinek gaixotasunaren garapenean eragiten dutela, horien artean disruptore endokrinoaren garapenean [5, 6].

Disruptore endokrinoak (*Endocrine Disruptor Chemicals*, EDC hemendik aurrera) hormona endogenoak imitatzen edo blokeatzen dituzten konposatu sintetiko exogenoak dira, eta sistema endokrinoa oztopatzen dute. Kosmetikoetan, zainketa pertsonaleko produktuetan, eguzkitako kremetan, plastikoetan, elikagaiak biltzeko paperetan zein ehunetan, eta baita pestizidekin tratatutako elikagaietan agertzen dira konposatu horiek [7], eta horiekiko esposizioa saihestezina eta etengabea bihurtu da [8]. EDC batzuk erdi-bizitza luzea izateko diseinatuta daude; hau da, hilabete, urte edo hamarkadetan zehar egoten dira ingurumenean eta giza gorputzean, eta biomagnifikazioa jasaten dute elikadura-katean. Hori dela eta, EDC iraunkorrek 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 beren erabilera hain hedatua dagoenez, etengabea da ingurumen-esposizioa (). EDCen disruptio-efektua dela eta, konposatu horiek hormonekin erlazionatutako hainbat gaixotasunekin erlazionatu dira, hala nola bularreko edo endometrioko minbiziarekin [10], eta baita emakumeen beste baldintza batzuekin ere, hala nola obulutegi polikistikoaren sindromearekin [11] edo EMarekin [12].

Azken urte hauetan, EDCek endometriosiaren etiopatogenian duten rola ikerketa epidemiologiko eta esperimental desberdinen ardatza izan da,

gaixotasuna garatzeko arrisku-faktore potentzialak izan daitezkeela edo dirrela agerian utziz [5, 6]. Hala ere, ikerketa horien artean heterogeneotasun 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 da EDCekiko esposizioa eta EMaren arteko erlazioaren ebidentzia zientifikoa aztertzea, dauden hutsuneak identifikatzeko asmoz.

## 2. METODOAK

Berrikuspen sistematiko baten bidez, EMan EDCekiko 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 eskusio-irizpideak eta informazio-iturriak.

### 2.1. Bilaketa-estrategia

Artikuluen bilaketa 2022ko azaroaren 23an eta 24an egin zen, PubMed, ScienceDirect eta Scopus datu-baseetan. Bilaketa zehatza egiteko, MeSH (Medical Subject Heading) terminoak erabili ziren: Pubmed-en bilaketa-algoritmoa honako hau 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 tituluak, laburpenean edota hitz gakoetan agertzea ezarri zen. Sciencedirect webgunean, ((«Environmental Pollutants» OR «Pesticides» OR «Endocrine Disruptors») AND «EMs») algoritmoa erabili zen. Ikerketa mota zehazteko, «Research articles» determinatzailea erabili zen. Azkenik, determinatzaileetan 2012tik aurrera argitaratutako artikuluetara mugatu zen. Scopus webgunean ((«Environmental Pollutants» OR «Pesticides» OR «Endocrine Disruptors») AND «EMs») algoritmoa erabili zen, terminoak tituluak, laburpenean edota hitz gakoetan agertzea ezarriz. Ikerketa mota zehazteko, determinatzaileen hitz gakoetan atalean, «cohort analysis», «controlled study», «mayor clinical study», «case-control studies», «case control studies» eta «epidemiology» terminoetara mugatu zen. Pestizida organokloratu, dioxina, PCB eta substantzia polibromatuen inguruko berrikuspen sistematiko eta meta-analisi batek erakutsi zuen horiekiko esposizioak EM izateko arriskua handitzen zuela [13]. Horren ostean, kutsatzaile horiek 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).

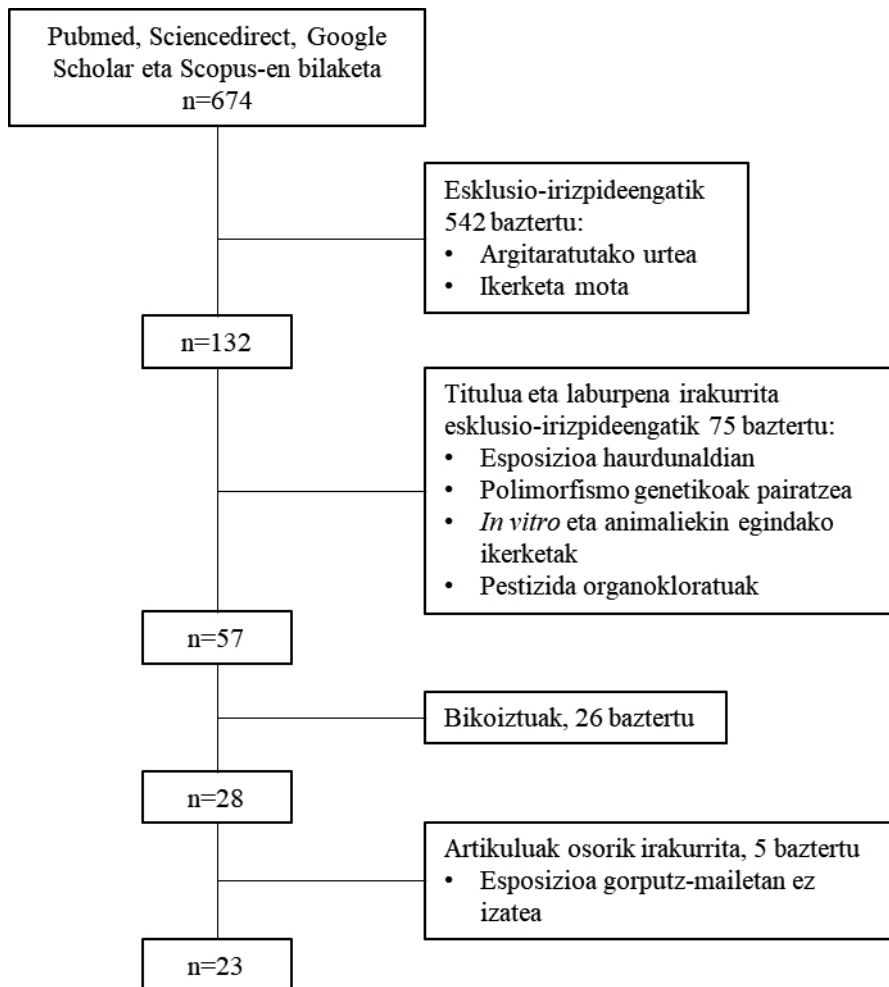
**1. taula.** Inklusio- eta esklusio-irizpideak

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

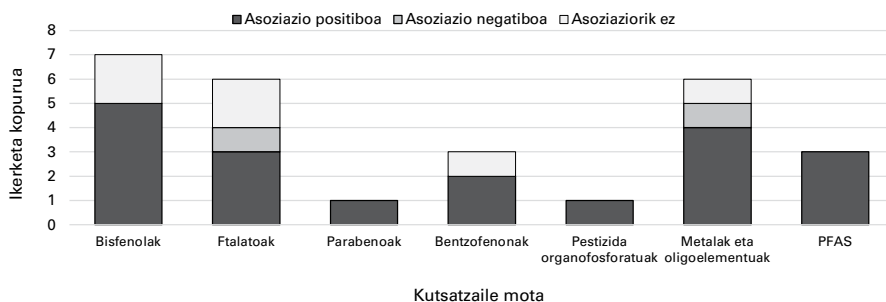
**3. EMAITZAK**

Berrikuspren sistematikoan 23 artikulua sartu ziren; guztiak behaketazko ikerketak ziren. EDCaren eta EMaren arteko erlazioa aztertzeko, artikulua kimikoen arabera sailkatu ziren. Ikerketen ezaugarriak eta emaitzak 2. eta 3. taulan adierazi dira.

Berrikuspenean sartutako ikerketa kopurua eta horietan EMarekin aurkitutako asoziazio mota 2. irudian laburtzen dira. Laburbilduz, bisfenolak izan dira gehien ikertutako EDC mota, eta EDC desberdinetan ikerketek emaitza kontrajarriak izan dituzten arren, asoziazio positibodun (kutsatzailen kontzentrazio altuagoak EMaren arriskua handitzen dueneko) ikerketen kopurua altuagoa izan da asoziazio negatiboa edo asoziazio eza erakutsi duten ikerketena baino.



1. irudia. Fluxu-diagrama. Ikerketen aukeraketa eta bilaketa-estrategia.



**2. irudia.** Berrikuspenean sartu diren artikulu kopurua kutsatzaile mota bakoitzeko, eta EMak EDCekin izandako asoziazio mota bakoitzeko (positiboa, negatiboa eta asoziazio eza) aurkitu diren artikulu kopurua.

### 3.1. Bizitza laburreko kutsatzaileak

BParen eta EMaren arteko erlazioa zazpi artikulutan aztertu da. Bost artikulutan gorputzeko BPA mailen eta EMaren arteko erlazio positiboa ikusi zen [14]-[18]. Ikerketa horietako batean, gainera, gorputzeko BPA mailez gain, laneko esposizioa ere aztertu zuten (lan mota, babes-ekipamendua eta lan egindako denbora), eta asoziazio positiboa aurkitu [15]. Beste bi ikerketetan, ordea, ez zen erlazioirik ikusi [19, 20]. BPaz gain BPF eta BPS mailak aztertu zirenean, ez zen asoziaziorik behatu [16].

Ftalatoei dagokienez, sei artikulutan aztertu zen EMarekiko erlazioa, eta lautan detektatu zen erlazio esangarria [20]-[23]. Ikerketa bakoitzak ftalato desberdinak aztertu zituen. MEHParen eraginari dagokienez, emaitza kontrajarriak egon ziren, asoziazio negatiboa [22] zein positiboa [20] behatu baitziren. Azken ikerketa horretan, erlazio positiboa ikusi zen beste ftalato batzuekin ere, hala nola MOP, MECPP, MCMHP, MEOHP, MEHHP, MCPP eta MBPrekin. MnBP ere positiboki erlazionaturik agertu zen gaixotasunarekin [21], eta DEHP mailak EMaren garapen-graduarekin zuzenki erlazionatuta daudela ikusi zen beste ikerketa batean [23]. Ikerketa batek ez zuen inolako asoziaziorik behatu [24].

Parabenoiei buruz ikerketa bakar bat aurkitu zen [25]; soilik MeP agertu zen gaixotasunarekin asoziatu, erlazioa positiboa izanik. Bentzofenonei dagokienez, emaitza kontrajarriak erakutsi zituzten hiru ikerketetan aztertu dira. Batek BP3aren eta gaixotasunaren arteko asoziaziorik aurkitu ez bazuen ere [14], beste batek asoziazio positiboa behatu zuen [25]. Era berean, artikulu horretan BP1 ere positiboki asoziatu zen gaixotasunarekin; 4-OH-BPk, berriz, ez zuen erlazioirik izan. Hirugarren ikerketan 2OH-4MeO-BP, 4OH-BP eta 2,4OH-BP mailak neurtu ziren, baina soilik azken hori agertu zen EMarekin asoziatuta, erlazioa positiboa izanik [26].

Pestizida organofosforatu eta piretroideen eta EMaren arteko erlazioa artikulu bakarrean aztertu zen [27]. Neurtu ziren metabolitoetatik, soilik IMPYk eta TCPYk erakutsi zuten asoziazioa gaixotasunarekin; erlazioa positiboa izan zen.

Metal astunak eta oligoelementuak sei artikulutan aztertu ziren. Ikerketa horietan elementu desberdinak neurtu ziren arren, Pb eta Cd guztietan aztertu ziren. Hiru ikerketek behatu zuten Pb mailen eta EMaren arteko erlazio positiboa [28-30]. Hala ere, Pb-a gernuan beharrean odolean neurtu zenean, erlazio negatiboa ikusi zen [31]. Pb mailak altu edo baxu sailkatzean (baxua <5 ug/dl eta altua >5 ug/dl), asoziazio positiboa maila baxuekin soilik ikusi zen [28]. Cd-ari dagokionez, emaitza kontraesankorrak ikusi ziren; asoziazio positiboa [29], negatiboa [32], zein asoziazio eza behatu ziren [28]. Azken ikerketa horretan, ordea, Pb-arekin erlazio sinergikoa behatu zuten [28]. Beste bi ikerketetan, Cd maila altuagoak aurkitu zituzten EMdun emakumeetan, baina ez modu esangarrian [30, 31]. Aztertu ziren gainontzeko elementuei dagokienez, emaitza kontrajarriak erakutsi zituzten. Hg-ari erreparatuz, asoziazio positiboa [24, 29], zein negatiboa [30, 32] behatu zen. Cr-a eta Cu-a aztertzean ere, asoziazio positiboa [32] zein asoziazio eza [30] ikusi ziren. As-aren kasuan, asoziazio positiboa [29] eta erlazorik eza behatu zen [32]. Antzera, Zn-ari dagokionez, EMarekin asoziazio negatiboa behatu zen ikerketa batean [30], baina beste ikerketa batek ez zuen erlazorik ikusi [32].

### 3.2. Kutsatzaile organiko iraunkorrak

PFASaren eta EMaren arteko erlazioa hiru artikulutan aztertu zen. Bi ikerketetan behatu zen PFNAren, PFOaren eta PFOSen asoziazio positiboa gaixotasunarekin [33, 34]. Hala ere, horietako ikerketa batean, kirurgia jasandako emakumeetan bakarrik ikusi zen erlazioa [33]. PFBSari [35] eta PFDari [33] dagokienez, asoziazio positiboa erakutsi zuten EMarekin, nahiz eta PFDaren kasuan kirurgia jasandako emakumeetan bakarrik izan. Hala ere, erlazio negatiboak ere behatu dira PFNAren, PFHxSaren eta PFHpAren eta EMaren artean [35]; baina, sentikortasun-analisietan, haurdunaldirik izan ez zuten emakumeetara mugatzean, ez zen asoziaziorik ikusi.



**2. taula.** Berrikuspren bibliografikoan aurkitutako ikerketak eta beren 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)<br>20-54 urte | Aitortua  | BPA germuan                        | Asoziazio positiboa BPA eta EM artean                                 | W. Lee <i>et al.</i> (2022) [14].<br>AEB. NHANES (2003-2004; 2005-2006)    |
|                  | Kasu kontrol  | n = 128 (68 kasu, 60 kontrol)<br>16-60 urte                       | Laparoskopia  | BPA germuan eta peritoneo fluidoan | Germuko BPA maila altuagoa EM taldean desberdintasuna                 | Simonelli <i>et al.</i> (2016) [15].<br>Italia.                            |
|                  | Kasu kontrol  | n = 124 (35 kasu EM, 89 kontrol)<br>20-54 urte                    | Laparoskopia eta biopsia                            | BPA, BPF eta BPS germuan           | Erlazio positiboa BPA eta EM artean; BPF eta BPS eta EM erlaziorik ez | Penado <i>et al.</i> (2020) [16].<br>Espainia. EndEA ikerketa (2018-2019). |
|                  | Kasu kontrol  | n = 100 (50 kasu OEM, 50 kontrol)<br>20-54 urte                   | Laparoskopia. Kontrol-taldean ekografia             | BPA germuan                        | Asoziazio positiboa BPA eta OEM artean                                | Rashidi <i>et al.</i> (2017) [17].<br>Iran. (2013-2014)                    |
|                  | Kasu kontrol  | n = 220 (120 kasu, 100 kontrol)<br>20-50 urte                     | Laparoskopia eta biopsia. Kontrol-taldean ekografia | BPA germuan                        | Asoziazio positiboa BPA eta PEM artean; ez, ordea, OEM                | Wen <i>et al.</i> (2020) [18].<br>Txina. (2017-2018)                       |
|                  | Kasu kontrol  | n = 52 (30 kasu EM, 22 kontrol)<br>18-45 urte                     | Laparoskopia eta biopsia                            | BPA germuan                        | Asoziaziorik ez BPA eta EM artean                                     | Moreira Fernandez <i>et al.</i> (2019) [19].<br>Brasil.                    |

| Kutsatzaile mota                   | Ikerketa mota      | Populazioa  | EM diagnostikoa  | Kimikoak   | Emaitzak   | Ikerketa   |
|------------------------------------|--------------------|---|--|--|--|--|
| Bistenolak<br>( <i>farrapena</i> ) | Parekatze-kohortea | n = 600 (473 kirurgia jasadakoak 127, eta horien artean 190 EM; kirurgia gabekoak 127, eta horien artean 14 EM) | Kirurgia taldean laparoskopia edo laparotomia; kirurgia gabekoetan RMN | BPA germuan  | Asoziatorik ez BPA eta EM artean   | Buck Louis <i>et al.</i> (2013) [20].<br>AEB. ENDO ikerketa (2007-2009). |
|                                    | Kasu kontrol       | n = 52 (30 kasu EM, 22 kontrol)<br>18-45 urte   | Laparoskopia eta biopsia   | MMP, MIBP, MBP, MCHP, MINP, MOP, MBzP, MEHP germuan  | Erlaziorik ez fitalato metaboloen eta EMaren artean: MMP; MiBP; MBP; MCHP; MEHP; MiNP  | Moreira Fernandez <i>et al.</i> (2019) [19]. Brasil.                     |
| Fitalatoak                         | Parekatze-kohortea | n = 600 (473 kirurgia jasadakoak, 127 kirurgia gabekoak)  | Kirurgia-taldean laparoskopia edo laparotomia, kirurgia gabekoan RMN   | MMP, MEP, MCPP, MBP, MIBP, MECPP, MCMHP, MEHHP, MEOHP, MCHP, MBzP, MEHP, MOP, MNIP germuan | Kirurgiadun taldean, EMarekin asoziazio positiboa MOP eta MEHP. Kirurgia gabekoetan, asoziazio positiboa EMarekin MBP, MCMHP ME-CPP, MEHP, MEHHP eta MEOHP | Buck Louis <i>et al.</i> (2013) [20].<br>AEB. ENDO ikerketa (2007-2009). |
|                                    | Kasu kontrol       | n = 205 (123 kasu III. eta IV. graduako EM, 82 kontrol)   | Laparoskopia   | MnBP, MEHP, MBzP, MEOHP eta MEHHP germuan  | MnBP-ak asoziazio positiboa EMarekin   | Chou <i>et al.</i> (2020) [21].<br>Taiwan. (2013-2016)                   |
|                                    | Kasu kontrol       | n = 287 (92 kasu EM, 195 kontrol)<br>18-49 urte   | Kirurgia   | MEHP, MEHHP, MEOHP, MECPP, MBzP, MEP, MIBP   | MEHPak asoziazio negatiboa EMarekin  | Upson <i>et al.</i> (2013) [22]. AEB.<br>WREN datu-basea (1996-2001)     |

*Disruptore endokrinok eragiten al dute endometriosian?  
Berrikuspren sistematikoa*

| Kutsatzailen mota             | Ikerketa mota      | Populazioa   | EM diagnostikoa  | Kimikoak                                  | Emaitzak   | Ikerketa   |
|-------------------------------|--------------------|--|--|---|--|--|
| Fataloak ( <i>farrapena</i> ) | Kasu kontrol       | n = 100 (50 kasu EM, 50 kontrol)<br>20-40 urte                                 | Laparoskopia eta biopsia   | DEHPen maila odolean                      | DEHP maila altuagoak gradu altuko EMarekin.        | Nazir <i>et al.</i> (2018) [23]. Pakistan / Australia                    |
|                               | Zeharkakoa         | n = 1204 (151 umetokio miora, 1053 kontrol; 77 EM, 1127 kontrol)<br>20-54 urte | Aitortua   | MBP, MeP, MEHP, MBzP, MCP, MIBP germuan   | Asoziaziorik ez flalato eta EM artean              | Zhang <i>et al.</i> (2021) [24]. AEB. NHANES (2001-2006)                 |
| Parabenoak                    | Kasu kontrol       | n = 124 (35 kasu EM, 89 kontrol)<br>20-54 urte                                 | Laparoskopia eta biopsia   | MeP, EtP, PrP, BuP germuan                | MeP asoziazio positiboa EMarekin                   | Peinado <i>et al.</i> (2020) [25]. Espainia. EndEA ikerketa (2018-2019). |
|                               | Zeharkakoa         | n = 700 (53 EM, 107 umetoki fibroma, 540 osasuntsu)<br>20-54 urte              | Aitortua   | BP-3 germuan                              | Erlaziorik ez BP-3 eta EM artean                   | W. Lee <i>et al.</i> (2022) [14]. AEB. NHANES (2003-2004; 2005-2006)     |
| Benzofenonak                  | Kasu kontrol       | n = 124 (35 kasu EM, 89 kontrol)<br>20-54 urte                                 | Laparoskopia eta biopsia   | BP-1, BP-3, 4-OH-BP germuan               | Asoziazio positiboa EMarekin BP-1 eta BP-3         | Peinado <i>et al.</i> (2020) [25]. Espainia. EndEA ikerketa (2018-2019). |
|                               | Parekatze-kohortea | n = 600 (473 kirurgia jasandakoak, 127 kirurgia gabekoak)<br>18-44 urte        | Kirurgia-taldean laparoskopio edo laparotomia, kirurgia gabekoan RMN | 2OH-4MeO-BP, 2,4OH-BP, eta 4OH-BP germuan | Kirurgiadunen artean asoziazio positiboa 2,4OH-BP. | Kunisue <i>et al.</i> (2012) [26]. AEB. ENDO ikerketa (2007-2009).       |

| Kutsatzaile mota            | Ikerketa mota                    | Populazioa   | EM diagnostikoa                                     | Kimikoak  | Emaitzak  | Ikerketa  |
|-----------------------------|----------------------------------|--|---|---|---|---|
| Pestizida organofosforatuak | Kohorte-ikerketa                 | n = 600 (473 kirurgia jasandakoak, 127 kirurgia gabekoak)<br>18-44 urte  | Kirurgia-taldean 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 EMarekin IMPY eta TCPY  | Li <i>et al.</i> (2020) [27]. AEB. ENDO ikerketa (2007-2009). |
|                             | Atzera begirako kohorte-ikerketa | Esposizioa jasan duten 26.542 langile (Konparaketa egiteko kanpoko kontrol-taldea (populazio orokorra) eta barneko kontrol-taldea (soinu-esposizioa jasan duten emakumeak)).<br>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 <i>et al.</i> (2021) [28]. Korea. KOSHA (2000-2005)       |
| Metalak eta oligoelementuak | Kasu kontrol                     | n = 609 (217 kasu EM eta 234 kontrol odol-laginetan; 182 kasu eta 203 kontrol likido folikularlaginetan)<br>21-45 urte   | Kirurgia edo ekografia transbaginala                | As, Cd, Pb, Hg odolean eta likido folikularrean   | As, Cd, Pb eta Hg asoziazio positiboa EMarekin  | Shen <i>et al.</i> (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 EMarekin. Aldiz, Pb mailak erlazio positiboa  | Lai <i>et al.</i> (2017) [30]. Taiwan. (2008-2010)            |

*Disruptore endokrinoek eragiten al dute endometriosian?  
Berrikuspren sistematikoa*

| Kutsatzailerikertzaile mota                        | Ikerketa mota      | Populazioa  | EM diagnostikoa  | Kimikoak   | Emaitzak   | Ikerketa  |
|--|--------------------|---|--|--|--|---|
| <i>(jarraitzen)</i><br>Metalak eta oligoelementuak | Kasu kontrol       | n = 126 (diagnostikatu gabeko antzutasunarekin) (80 kontrol, 46 kasu; horien artean 42 EM ez larriarekin eta 24 EM larriarekin) | Laparoskopia   | Cd eta Pb germuan eta plasman  | Plasman, Pb maila baxuagoak EM larria duten taldean, EM ez-larria eta kontrol-taldearekin alderatuz. Aldiz, germuan, Pb maila altuagoak EM larria dutenetan beste taldeekin konparatuz | Schiattarella <i>et al.</i> (2018) [31].<br>Italia.                   |
|  | Parekatze-kohortea | n = 604 (473 kirurgia jasandakoak, 131 kirurgia gabekoak)   | Kirurgia-taldean laparoskopio 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 ar-teko erlazio negatiboa egonda. Cr eta Cu erlazio positiboa.  | Pollack <i>et al.</i> (2013) [32].<br>AEB. ENDO ikerketa (2007-2009). |
|  | Zeharkakoa         | n = 1204 (151 ume-tokiko mioma, 1053 kontrol; 77 EM, 1127 kontrol)  | Aitortua   | Cd, Pb, Hg germuan   | Hg-aren eta EMaren artean asoziazio positiboa  | Zhang <i>et al.</i> (2021) [24]. AEB. NHANES (2001-2006)              |

AEB: Ameriketako Estatu Batuak.  
RMN: erresonantzia magnetiko nuklearra.

**3. taula.** Berrikupen bibliografikoan aurkitutako ikerketak eta beren 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)<br>18-44 urte | Kirurgia-taldean laparotomia, laparotomia edo laparotomia, kirurgia gabekoan<br>RMN | PFOS, PFOA, PFNA, PFDA, PFHxS, PFHpA, PFUA, PFDoA eta PFOSA odolean.           | Kirurgia-taldean, EMA positiboki asoziatuak PFOS, PFOA, PFNA eta PFDArekin | Buek Louis <i>et al.</i> (2012) [33].<br>AEB. ENDO ikerketa (2007-2009).  |
|                  | Zeharkakoa         | n = 749 (54 EM, 695 osasuntsu)<br>20 eta 50 urte                        | Aitortua  | PFOA, PFOS, PFHxS, EPAH, MPAH, PFDA, PFBS, PFHpA, PFNA, PFUA eta PFDoA odolean | EMak erlazio positiboa dauka PFOA, PFOS eta PFNA odol-mailekin.            | Campbell <i>et al.</i> (2016) [34].<br>AEB. NHANES (2003-2004; 2005-2006) |
|                  | Kasu kontrol       | n = 335 (antzuasuna arazoekin) (158 kasu EM, 178 kontrol)<br>20-45 urte | Kirurgia  | PFDoA, PFUA, PFDA, PFNA, PFOSA, PFOS, PFOA, PFHpA,                             | PFBS positiboki asoziatuak EMak eragindako antzutasunarekin                | Wang <i>et al.</i> (2017) [35].<br>Txina. (2014-2015)                     |

AEB: Ameriketako Estatu Batuak.  
RMN: erresonantzia magnetiko nuklearra.

#### 4. EZTABAIDA

EDCak, duten efektu estrogenikoagatik, interes handikoak dira EMaren etiologian [1, 2]. Hori dela eta, ikerketa epidemiologiko desberdinak egin dira azken urteotan emakumeen esposizioaren eta gaixotasunaren arteko asoziazioa aztertzeko. Berrikuspren horretan aztertutako ikerketa gehienetan, asoziazioa behatu da gutxienez toxiko baten eta EMaren artean. Hala ere, emaitza kontraesankor anitz agertu dira, eta EMaren fisiopatologian disruptore endokrinoen paperari buruzko ikerketa gehiago behar dela islatu da.

##### 4.1. Bizitza laburreko kutsatzaileak

BPari dagokionez, ikerketa gehienetan BParen eta EMaren artean asoziazio positiboa ikusi zen [14-18]. Beraz, BPA EMaren arrisku-faktorea izan daitekeela adierazten dute. Animalietan eta *in vitro* egindako ikerketak bat datoz emaitza horiekin. Animalietan ikusi da BPAk miometrioa loditzen duela [36] eta guruin epitelioaren proliferazioa eragiten duela [37]. Gainera, arratoietan pubertaroa aurreratzen du [38], eta kalte oxidatiboa eta inflamazio-seinaleen aktibazioa eragiten du [39]. Hala ere, aztertutako bi artikuluetan ez zen erlaziorik ikusi [19, 20]. Emaitza kontraesankor horien zergatia ikerketen artean dauden desberdintasunak izan daitezke. Alde batetik, ikerketetako batek lagin-tamaina murriztua izateak asoziazioa detektatzeko beharrezko potentzia estatistikorik ez izatea eragin zezakeen [19]. Bestetik, bigarren ikerketa aurrera begirako kohorte-ikerketa zen eta, autoreek zioten bezala, baliteke esposizioaren eta diagnostikoaren arteko denbora-tartea 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]. Kontuan hartu beharra dago ikerketen arteko desberdintasunek hemen ere eragin handia izan zezaketela. Asoziaziorik aurkitu ez zen ikerketetako batean [24], metodo diagnostiko desberdina erabili zuten beste ikerketekin konparatuz (emakumeek aitortuta, laparoskopioa beharrean). Gainera, asoziaziorik aurkitu ez zuten bi ikerketetako batean lagin-tamaina oso txikia izan zen [19], eta horrek potentzia estatistikoko baxua izatea eragin zezakeen. Horretaz gain, zenbait artikulutan toxikoen detekzio-portzentajeak baxuak izan ziren, eta ftalatoak neurtzeko erabili zen matrize biologikoa desberdina izan zen: batzuetan gernuan neurtu ziren, eta beste batzuetan odolean. Ftalatoak azkar hidrolizatzen eta metabolizatzen dira gernu bidez kanporatu aurretik [40], eta, horregatik, ezin dira alderatu gernuan eta odolean neurtutako mailak [41]. Beraz, orain arteko ikerketen arabera, ezin esan daiteke ftalatoak EMaren arrisku-faktoreak direnik.

Kosmetikoetan ager daitezkeen EDCei 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 EMarekin asoziatuak [25, 26]. Hirugarrenean, erlazio falta EMaren klasifikazio-alborapen bategatik izan liteke [14]. Izan ere, sailkapena emakumeen aitortzan oinarritu zen, eta ez proba diagnostikoetan. Bentzofenonen eta EMaren arteko erlazioa aztertzen duen animalietan egindako ikerketarik ez dagoen arren, *in vitro* ikerketetan ikusi da bentzofenonak xenoestrogeno indartsuak direla [44-46]. Hori dela eta, EMaren garapenean eragin dezakete, eta ikerketa epidemiologikoetan egindako emaitzekin bateragarriak izango lirarteke.

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

Metal astun eta oligoelementuen eta EMaren arteko erlazioa aztertu duten ikerketa guztiek Cd-a eta Pb-a neurtu dituzte, beste elementu batzuek gain. Izan ere, bi metal horiek gorputzean gutxinaka metatzen diren eta estres oxidatiboa eragiten duten ingurumeneko toxiko ohikoenetakoak dira. EMarekin duten erlazioaren inguruko emaitzak kontrajarriak diren arren, emaitzek iradokitzen dute Pb maila baxua endometriaren arrisku-faktorea dela. Izan ere, asoziazio positiboa izan duten hiru artikuluek 0,05 µg/ml baino berun-maila baxuagoak zituzten, kontuan izanik Ameriketako Estatu Batuetako batez besteko berun-mailak serumean 3,5 µg/dl direla [48]. Asoziaziorik aurkitu ez zen ikerketek 0,05 µg/ml baino Pb maila altuagoak agertu zituzten [24, 32]. Toxizitate-mekanismoari dagokionez, Pb-ak oxigenoaren espezie erreaktiboak (ROS) sor ditzake eta sistemak estres oxidatibo horren aurka egiteko dituen mekanismoak kaltetu ditzake, EMaren progresioa eraginez [49]. Aitzitik, beste ikerketa baten arabera, Pb-ak gaixotasunaren progresioa motelduko luke estrogenoen ekintza deuseztatuz [50]. Baliteke kalte oxidatzailearen eragina estrogenoen inhibizioa baino indartsuagoa izatea. Horrela, Pb maila baxuekin kalte oxidatiboa ager liteke eta, maila igotzen den heinean, estrogenoen inhibizioa agertu; horrek EMaren garapena inhibituko luke, autoreek azaldu bezala. Hala ere, hipotesi hori egiaztatzeko ikerketa gehiago behar dira. Cd-aren kasuan, aztertutako ikerketetan emaitzak oso desberdinak izan direnez, ezin da ondorio bateraturik atera. Emaitzen kontraesanak ikerketen metodologiaren desberdintasunen ondorio izan daitezke. Alde batetik, artikulua batzuetan



Cd-a gernuan neurtu zen [24, 30-32] eta beste batzuetan odolean [28-32]. Biak Cd-aren biomarkatzaile fidagarriak dira, baina esanahi desberdina dute, odolak esposizio kronikoa zein epe laburrekoa erakusten baitu, eta gernuak, aldiz, epe luzekoa [51]. Bestetik, sailkapen-alborapena gerta zitezkeen. Izan ere, ikerketa gehienetan EMaren diagnostikoa laparoskopia bidez egin zen, batean izan ezik, non emakumeek aitortu baitzuten diagnostikoa [24]. Gainera, gaixotasunik ez duten emakumeengan, proba diagnostiko desberdinak erabili ziren: ekografia, RMN (erresonantzia magnetiko nuklearra) eta sintomak ez edukitzea.

#### **4.2. Kutsatzaile organiko iraunkorrak**

Substantzia per- eta poli-fluoroalkilatuei «betirako kutsatzaile» deritze, beren bizitza luzea dela eta. Berrikuspenean aztertutako hiru ikerketetan asoziazioa ikusi da EMaren eta gutxienez PFAS mota baten artean [33-35]. EMarekin asoziatutako PFAS moten arteko desberdintasunak ikerketa-populazioarengatik izan daitezke. Izan ere, PFAS bakarrarekin erlazioa aurkitu duten ikerketan, antzutasuna duten emakumeak soilik parte hartu zuten [35]. *In vitro* ikerketetan ikusi da PFASek hantura eragiten dutela gizakien-engan [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, zeharkako ikerketak baitira. Hala ere, baliagarriak dira EDCaren eta EMaren arteko asoziaziorik dagoen aztertzeke. Aurrera begirako kohorte-ikerketak ere egon diren arren, horietan denbora gutxi pasatu 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, jarduera batek gizakien osasunerako edo ingurumenerako kalte-mehatxuak sortzen dituztenean, 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, diagnostikatzeke espeziifikotasun eta sentikortasun desberdina duten frogak erabili dira [1]; hala nola, laparoskopia, RMN eta ekografia. Gainera, ikerketa batzuetan aintzat hartu da emakumeek aitortutako diagnostikoa, eta bali-teke sailkapen-alborapena gertatu izana. Horretaz gain, ikerketa batzuetan kontrol-taldean beste gaixotasun ginekologiko batzuk dituzten emakumeak sartu dira [14, 24, 30], eta EDCek eragina eduki lezakete gaixotasun horien fisiopatologian. Bestalde, laginketak gehienetan ospitale edota ginekolo-

giako kliniketan hartu dira; ondorioz, ezin da baztertu kontrolak populazio osasuntsu baten adierazgarriak ez izatea eta hautespene-alborapen bat gertatu izana. Horretaz gain, emaitza kontraesankorrak azaltzeko beste faktore garrantzitsua berrikuspenean sartutako emakume taldeen jatorri heterogeneoa da. Jakina da jatorriaren arabera aldatu egiten dela polimorfismo genetikoen maiztasuna [55], eta horrek EDCen metabolismoan eragina izan dezakeela. Hala nola, ikerketa batzuen arabera, UDP-glukuronosiltransferasen isoformaren arabera, BPAREN detoxifikazio eta kanporaketa kinetika aldatu egiten dela behatu da [56, 57]. Hori horrela izanda, gerta liteke emakumearen jatorriaren, eta, beraz, genetikaren arabera, haren EDCen metabolismoa eta ezabatzeko gaitasuna aldatzea, eta horrek gure emaitzen aldakortasuna emendatzea [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. Horrek zailtasunak eragin ditu ikerketak konparatzeko orduan, matrize bakoitzean kontzentrazio desberdinetan agertzen baitira neurtutako toxikoak, arestian fitalatoen kasuan azaldu den bezala. Bestetik, ikerketetan soilik gernu- edota odol-lagin puntual bat hartu da paziente bakoitzarengandik. Kutsatzaile eziraunkorrak normalean 24-48 h-tan metabolizatzen direnez, baliteke lagin bakarra aztertzea nahikoa ez izatea. Hala ere, bizi-ohiturak nahiko berdin mantentzen direnez, uste da esposizioa mantendu egingo litzatekeela, eta lagin baten emaitza esposizioaren adierazgarri izango litzatekeela [58].

Kutsatzaileak neurtzeko erabili den tekniken arteko desberdintasunek ere eragina izan dezakete emaitzetan, haien sentikortasuna desberdina izan baitaiteke. Hala ere, guztietan gas edo likido kromatografia (masa-espektrometriarekin batera) erabili dira. Bi metodoak eraginkorrak direla frogatu denez, metodoak ez luke emaitzetan eraginik izan behar. Teknikak konparagarriak izan arren, detekzio-mugetan (LOD, ingelesezko *limit of detection*-etik) desberdintasunak egoteak emaitzak ezin konparatuzko bihur ditzake [59]. Izan ere, LODaren azpitik dauden datuak balio arbitrario batez ordezkatzek 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 artikuluko gutxiegi daudelako. Gainera, lagin eta unitate desberdintasunek emaitzak estatistikoki elkartzea eragotzi dute. Meta-analisiak dute, kalitatearen arabera, ebidentzia zientifikoaren mailarik altuena [58]. Beraz, etorkizunean ikerketa gehiago daudenean, baliagarria litzateke meta-analisi bat egitea.

Ingurumen epidemiologian, oraindik gainditu gabeko muga bat dago: toxikoen nahasketak eragiten dituzten efektuak aztertzea. Historian ze-

har, disruptore endokrino mota asko ekoiztu dira; haiekiko 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 hori gainditzeko, hala nola Kernel makina bidezko erregresio bayesiarra (Bayesian Kernel Machine Regression), zeinak konposatu desberdinak batera aztertzen baititu nahasketaren efektua aztertzeko. Hala ere, aurkitu diren artikuluetatik bakarrak erabili du analisi mota hori [24], eta etorkizuneko ikerketetan beharrezkoa izango litzateke.

Aztartzeko geratu den beste alderdi bat, kutsatzaileekiko esposizioaren eta EMaren larritasun-graduaren arteko erlazioa da. Izan ere, bost ikerketetan bakarrik hartu da kontuan faktore hori, eta, orokorrean, ezezaguna da kutsatzaileen dosiak EMaren garapen edo larritasunean daukan eragina.

## 5. ONDORIOAK

Orokorrean, ikerketa oso gutxi egin dira EDCekiko esposizioaren eta EMaren artean dagoen erlazioa aztertzeko, eta asko zeharkako ikerketak izan dira. Egin diren ikerketa urri horien emaitzak kontraesankorrak izan dira, ikerketek desberdintasunak izan dituztelako diseinuan, gaixotasunaren diagnostikoan, EMaren graduan, emakumeen ezaugarrietan eta matrize biologikoan. Hala ere, datuek iradokitzen dute EDC batzuk EMaren 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.

## BIBLIOGRAFIA

- [1] K. T. ZONDERVAN, C. M. BECKER, K. KOGA, S. A. MISSMER, R. N. TAYLOR, and P. VIGANÒ, «Endometriosis», *Nature Reviews Disease Primers*, 4. lib., 1. zk. Nature Publishing Group, Dec. 01, 2018. doi: 10.1038/s41572-018-0008-5.
- [2] A. L. SHAFRIR *et al.*, «Risk for and consequences of endometriosis: A critical epidemiologic review», *Best Practice and Research: Clinical Obstetrics and Gynaecology*, 51. lib. Bailliere Tindall Ltd, 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*, 96. lib., 2. zk., 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*, 13. lib., 4. zk. 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*, 106 lib., 4. zk. 2016. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.06.034.
- [6] J. T. RUMPH, V. R. STEPHENS, A. E. ARCHIBONG, K. G. OSTEEEN, 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*, 31. lib., 5. zk. 2018. doi: 10.13075/ijom.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*, 102. lib., 2. zk. 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*, 16. lib., 4. zk. 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*, 29. lib., 39. zk. 2022. doi: 10.1007/s11356-022-21612-0.
- [12] S. DUTTA, S. K. BANU, and J. A. AROSH, «Endocrine disruptors and endometriosis», *Reproductive Toxicology*, 115 lib., 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*, 123. lib. 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*, 113. lib., 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*, 90. lib., 1. zk., 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*, 17. lib., 4. zk., 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*, 22. lib., 1. zk., 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*, 27. lib., 2. zk., 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*, 172. lib., 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*, 100. lib., 1. zk., 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*, 21. lib., 5. zk., 2020, doi: 10.3390/ijms21051794.
- [22] K. UPSON *et al.*, «Phthalates and risk of endometriosis», *Environ Res*, 126. lib., 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*, 11. lib., 2. zk., 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)*, 12. lib., 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*, 196. lib., 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*, 46. lib., 8. zk., 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*, 136. lib., 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*, 18. lib., 17. zk., 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*, 855. lib., 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*, 74. lib., 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*, 30. lib., 1. zk., 2018, doi: 10.14660/2385-0868-84.
- [32] A. Z. POLLACK *et al.*, «Trace elements and endometriosis: The ENDO Study», *Reproductive Toxicology*, 42. lib., 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*, 120. lib., 6. zk., 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*, 65. lib., 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*, 102. lib., 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*, 23. lib., 4. zk., 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*, 160. lib., 5. zk., 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*, 33. lib., 3. zk., 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*, 9. lib., 5. zk. 2020. doi: 10.3390/antiox9050405.
- [40] H. FREDERIKSEN, N. E. SKAKKEBÆK, and A. M. ANDERSSON, «Metabolism of phthalates in humans», *Mol Nutr Food Res*, 51. lib., 7. zk., 2007, doi: 10.1002/mnfr.200600243.
- [41] S. J. GENUIS, S. BEESON, R. A. LOBO, and D. BIRKHOLZ, «Human elimination of phthalate compounds: Blood, urine, and sweat (BUS) study», *The Scientific World Journal*, 2012. lib., 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*, 19. lib., 6. zk., 2003, doi: 10.1191/0748233703th1770a.

- [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*, 6. lib., 1. zk., 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*, 49. lib., 3. zk., 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*, 203. lib., 1. zk., 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*, 19. lib., 4. zk., 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*, 36. lib., 11. zk., 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*, 29. lib., 3. zk., 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*, 2011. lib., 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*, 3. lib., 4. zk. 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*, 258. lib., 2. zk., 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*, 33. lib., 4. zk., 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*, 40. lib., 3. zk., 2008, doi: 10.1038/ng.78.

- [56] N. HANIOKA, T. NAITO, and S. NARIMATSU, «Human UDP-glucuronosyltransferase isoforms involved in bisphenol A glucuronidation», *Chemosphere*, 74. lib., 1. zk., 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*, 99. lib., 11. zk., 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*, 15. lib., 3. zk., 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*, 22. lib., 6. zk. 2008. doi: 10.1111/j.1365-3016.2008.00969.x.