

Gradu Amaierako Lana
Medikuntzako Gradua

Obulutegi polikistikoaren sindromea eta disruptore endokrinoak

Egilea:

Leire Oribe Zarraga

Zuzendariak:

Naiara Agirregoitia Marcos

Lide Totorikaguena Iturriaga



AURKIBIDEA

LABURDURAK.....	II
1. SARRERA.....	1
2. HELBURUAK.....	2
3. MATERIAL ETA METODOAK.....	2
4. LANAREN GARAPENA.....	4
4.1. OBULUTEGI POLIKISTIKOAREN SINDROMEA.....	4
4.1.1. Definizioa.....	4
4.1.2. Klinika.....	4
4.1.3. Komorbilitateak.....	6
4.1.4. Fisiopatologia.....	7
4.1.5. Etiologia.....	8
4.1.6. Diagnostikoa.....	9
4.1.7. Tratamendua.....	10
4.1.7.1. Antzutasunaren tratamendua.....	11
4.1.7.2. Tratamendu berriak.....	12
4.2. DISRUPTORE ENDOKRINOAK.....	12
4.2.1. Sailkapenak.....	13
4.2.2. Adibideak.....	14
4.2.3. Ekintza mekanismoa.....	15
4.2.4. Eragin orokorra organismoan.....	17
4.2.5. Eragina emakumezkoen ugalketa-aparatuan.....	20
4.2.6. Ugalkortasuna.....	22
4.3. OBULUTEGI POLIKISTIKOAREN SINDROMEAREN ETA DISRUPTORE ENDOKRINOEN ARTEKO ERLAZIOA.....	23
4.3.1. BPA.....	23
4.3.2. BPA analogoak.....	25
4.3.3. Ftalatoak.....	26
4.3.4. Pestizidak.....	28
4.3.5. Metal astunak eta beste oligoelementuak.....	28
5. EZTABAIDA.....	31
5.1. OBULUTEGI POLIKISTIKOAREN SINDROMEA.....	31
5.2. DISRUPTORE ENDOKRINOAK.....	34

5.3. OBULUTEGI POLIKISTIKOAREN SINDROMEAREN ETA DISRUPTORE ENDOKRINOEN ARTEKO ERLAZIOA.....	36
6. ONDORIOAK.....	39
7. BIBLIOGRAFIA.....	40
8. ERANSKINAK: IRUDIAK.....	50

LABURDURAK

AMH: Hormona anti-mullerianoa, ASH: Antisorgailu hormonalak, BPA: Bisfenol A, BPAF: Bisfenol AF, BPAP: Bisfenol AP, BPB: Bisfenol B, BPF: Bisfenol F, BPK: Bifenilo poliklorinatuak, BPP: Bisfenol P, BPS: Bisfenol S, BPZ: Bisfenol Z, DDT: Diklorodifeniltrikloroetanoa, DE: Disruptore endokrinoak, DEHP: Di- (2-etilhexil) ftalatoa, DES: Dietilestilbestrola, DHEAS: Dehidroepiandrosterona sulfatoa, DM2: 2 motako diabetes mellitusa, FSH: Hormona folikulu-estimulazailea, GMI: Gorputz-masa indizea, GnRH: Hormona gonadotropina-askatzailea, HA: Hiperandrogenismoa, HCH: Hexaklorozikloexano, IL-6: Interleukina 6, IR: Intsulinarekiko erresistentzia, IVF: *In-vitro* fertilizazioa, IVM: *In-vitro* heltze-prozesua, LH: Hormona luteinizatzailea, MBzP: Monobenzilftalatoa, MECPP: Mono-(2-etil-5-karboxipentil) ftalatoa, MEHP: Mono (2-etilhexil) ftalatoa, MEOHP: Mono-(2-etyl-5-oxohexyl) ftalatoa, NIH: *National Institutes of Health*, NIS: Iodo garraiatzailea, OA: Oligo-anobulazioa, OPKM: Obulutegi polikistikoaren morfologia, OPKS: Obulutegi polikistikoren sindromea, PCR: proteina C erreaktiboa, POK: Pestizida organokloratuak, p,p'-DDE: Diklorodifenildikloroetilenoa, ROS: *reactive oxygen species*, TNF α : tumore nekrosi faktorea, TPO: Tiroperoxidasa, T3: Triiodotironina, T4: Tiroxina

1. SARRERA

Obulutegi polikistikoaren sindromea (OPKS) ugal-adinean dauden emakumeen gaixotasun endokrinorik ohikoena da, izan ere, honen prebalentzia % 5 eta % 20 artekoa da (1). Sindromea diagnostikatzeko hurrengo ezaugarrietatik gutxienez bi bete behar dira: hiperandrogenismoa (HA), oligo-anobulazioa (OA) eta obulutegi polikistikoen morfologia (OPKM) (2). Horiek ez ezik, OPKS zenbait sintoma, zeinu eta morbidaterekin erlazionatzen da: hirsutismoa, gainpisua, disfunzio metabolikoa, antzutasuna eta asaldura psikologikoak, beste askoren artean (1,3–8).

Gaixotasunaren aurkezpen heterogenoa dela eta, honen diagnostikoa egitea eta tratamendua ematea zaila izan daiteke (1). Tratamenduari dagokionez, bizi estiloaren aldaketa eta aho bidezko antisorgailu hormonal (ASH) konbinatuak gehien erabiltzen diren baliabideak dira, hala ere, azken horiek nahiko albo-ondorio dituzte (1,3,9,10).

OPKSren fisiopatologia guztiz argi ez dagoen arren, pairatzen duten emakumeek hormona gonadotropina-askatzailearen (GnRH) eta hormona luteinizatzailearen (LH) pultsuen frekuentzia handituta eta horien ondoriozko folikuluen atresia erakusten dute (1,11,12). Aldaketa hormonal horien eta sindromea duten emakumeetan aztertzen den egoera proinflamatzailerik eta oxidatzailearen atzean etiologia multifaktoriala dago. Ikerketa askok sindrome honengan genetikak duen eragina erakutsi duten arren, ingurumen faktoreek sindromearen garapenean inplikaturik daudela ere ikusi da (3,12,13).

Ingurumen faktoreen artean disruptore endokrinoak (DE) daude. DEak hormonon funtzio normala oztopatzen duten eta exogenoak diren kimiko edo kimikoen nahasketak dira (14). Substantzia horiek naturalak edo sintetikoak izan daitezke, esate baterako: plastifikatzaileak, pestizidak, farmakoak, metal astunak eta industrietan eta etxeetan erabiltzen diren kimikoak (15). Horiekiko esposizioa dieta eta inhalazio bidez izaten da gehienetan eta esposizio honen ondorioak tiroideko, gitzurrun gaineko guruineko, pankreako eta gizezkoen eta emakumezkoen ugal-aparatuen gaixotasunak izan daitezke, OPKS barne (16).

DEek osasunean duten eragina aztertzeko animalietan hainbat ikerketa egin dira. Hala ere, 2004an DE eta OPKS arteko erlazioa aztertzeko lehenengo behaketa-ikerketa egin zen emakumeetan (17). Momentu horretatik aurrera beste ikerketa gehiago burutu dira.

Lan honetan OPKS eta DEei buruzko informazioa batzeaz gain, OPKS eta DE arteko erlazioa aztertzeke egin diren ikerketa horiek aztertuko dira.

2. HELBURUAK

Errebisio bibliografiko honen helburu nagusia OPKS eta DEen arteko harremana aztertzea da. Helburu hau betetzeko hurrengo helburu partzialak proposatu dira:

- OPKSri buruzko ezagutza zientifikoan sakontzea. Sindrome konplexu honi buruzko duela urte askotik ezagunak diren datuak zehazteaz aparte, azken urteetan ikertu diren alderdi berriak azterzea, batez ere fisiopatologia, etiologia eta tratamenduari dagozkienak.
- DEen inguruan ikertzea. Gaur egun arte dagoen ebidentzia zientifikoa batzea, zehazki, horien definizioa, sailkapena, ekintza mekanismoa eta gizakien organismoan duten eragina ikertzea, emakumeen ugalketa-aparatuan arreta handia jarritz.
- Gaur egun arte OPKS eta DE desberdinen arteko erlazioa ikusteko emakumeetan egin diren behaketa-ikerketak analizatzea eta horien emaitzak parekatzea.
- Azkenik, informazio guzti honekin, prebentzio estrategia eta tratamendu posible berriak eta etorkizun hurbilean burutu ahal diren ikerketa berriak proposatzea.

3. MATERIAL ETA METODOAK

Gradu amaierako lan hau errebisio bibliografiko bat da, zehazki, OPKS eta DEen arteko erlazioari buruzkoa.

Hasiera batean OPKS eta DEei buruzko informazio orokorraren bilaketa bibliografiko zabal bat egin da. Horretarako, PubMed informazio-iturria erabili da. (“Polycystic ovary syndrome” OR “Polycystic ovarian syndrome” OR “PCOS”) eta (“Endocrine disruptors” OR “endocrine-disrupting chemicals”) bilaketak burutu dira. Lehenengo bilaketari dagokionez, 23.000 testu baino gehiago lortu dira eta bigarrenari dagokionez, 2 milioi baino gehiago. Testu gehiegi direnez, “English” eta “2010-2023” filtroak erabili dira, horiek normalean gaur egungo aurkikuntza, teoria eta bestelako

informazioa isladatzen dutelako. Agertutako lanen zenbait izenburu eta abstract-ak irakurri ondoren, lan honetarako informazioa biltzeko gaurkotuak eta intereseko informazio duten errebisio bibliografikoak, metanalisiak eta abar. erabili dira, eta abstract-ik ez duten eta informazio oso espezifikoak duten lanak baztertu dira. Izan ere, OPKS eta DEei buruzko informazio orokorra da interesekoa. Gainera, “elur-bolaren teknika” erabili da, hau da, hautatako artikuluen erreferentzia bibliografikoak errebisatu dira eta horietako batzuk erabili dira informazioa oraindik gehiago garatzeko.

Lanaren mamia den “Obulutegi polikistikoaren eta disruptore endokrinoen arteko erlazioa” atala egiteko bilaketa bibliografiko zehatzagoa egin da. PubMed-eko bilaketa honakoa izan da: ("Polycystic ovary syndrome" OR "polycystic ovarian syndrome" OR "PCOS") AND ("endocrine-disrupting chemicals" OR "endocrine disruptors" OR "phthalates" OR "bisphenol A" OR "heavy metals" OR "pesticides"). 163 emaitza atera dira eta “English” eta “2010-2023” filtroak erabili ostean, 142 artikulua geratu dira. Gero horien izenburuak edota abstract-ak irakurri eta 39 artikulua aukeratu dira, izan ere, besteek lanaren helbururako ez dute balio. Lan horiek baztertzeko zergatiak hurrengoak izan dira: animalietan egindako ikerketa izatea, OPKS edo DEei buruzko informazio orokorra ematea, OPKSan ez ezik emakumeen ugalkortasunean orokorrean zentratzea, beste patologiei buruz hitz egitea, interesekoak ez ziren DEei buruz izatea edo ikerketa pilotoak izatea. DE batzuei buruzko lan bakarra edo pare bat daudenez ez dira interesekoak kontsideratu informazio honekin ondorioak ateratzea zaila izan daitekelako.

39 lanetatik 12 errebisio bibliografikoak izan dira eta beste 27ak gizakietan egindako ikerketak, zehazki, behaketakoak diren zeharkako eta kasu-kontrol ikerketak. Gainera, berriro ere, ikerketa horiek kontuan hartzen dituzten, egindako bilaketan agertu ez diren eta interesekoak diren 3 ikerketa gehiago hautatu dira. Zenbait errebisio bibliografiko informazio orokorra bilatzeko erabili dira eta gizakietan egindako lan guztiak arretaz analizatu dira.

Azkenik, ebidentzian oinarritutako datu guztiak elkartu eta kontrastatu dira eta informazio guzti honetatik ondorioak atera dira.

4. LANAREN GARAPENA

4.1. OBULUTEGI POLIKISTIKOAREN SINDROMEA

OPKS ugal-adinean dauden emakumeen gaixotasun metabolikorik ohikoena da, zehazki, sindromearen prebalentzia emakume ugalkorretan % 5-20 artekoa da (1).

1935an Stein eta Leventhal doktoreak izan ziren sindromea bere osotasunean deskribatu zuten lehenengo pertsonak eta “Stein eta Leventhal sindromea” bezala ezagutzen zen. Dena den, *World Health Organization*-ek (WHO) ez zuen gaixotasun bat bezala kontsideratu 1990 urtera arte (1,3).

4.1.1. Definizioa

OPKS definitzeko irizpide diagnostiko desberdinak daude: 1990ko *National Institutes of Health* (NIH) *criteria*, 2003ko *Rotterdam criteria* eta 2006ko *The Androgen Excess and PCOS criteria*. Horien artean desberdintasun txikiak dauden arren, orokorrean irizpide berdinak erabiltzen dituzte eta hirurak dira baliozkoak (1).

2012an, *National Institutes of Health Consensus Conference Panel*-ak gomendatu zuen Rotterdam irizpideak erabiltzea eta OPKSren fenotipoa zehaztea. Fenotipoa zehaztea garrantzitsua da, izan ere, fenotipoaren arabera komorbiditateak eta tratamendua desberdinak izaten dira (1,4).

Rotterdam irizpidei dagokienez, OPKS diagnostikatzeko hurrengo 3 ezaugarrietatik gutxienez 2 bete behar dira: HA kliniko edota biokimikoa, OA eta OPKM (2).

4 fenotipo definitu dira: A fenotipoa edo OPKS klasikoa (HA + OA + OPKM), B fenotipoa edo OPKS ez polikistikoa (HA + OA), C fenotipoa edo OPKS obulatzaila (HA + OPKM), eta D fenotipoa edo OPKS normoandrogenikoa (OA + OPKM) (11). Horien prebalentzia % 66, % 11, % 13 eta % 9 da, hurrenez hurren (4).

4.1.2. Klinika

OPKS sindrome kliniko bat da, hau da, zeinu eta sintoma desberdinen talde bat da. Aurkezpen klinikoa oso heterogenoa da eta fenotipoaren, adinaren eta bizimoduaren arabera desberdina izaten da (1,4).

HA klinikoa. HA duten emakumeen % 80ak OPKS dauka (4). Gehien ikusten den ezaugarri periferikoa hirsutismoa da, hau da, emakumeetan ile terminala gehiegi hazten da “gizonezkoaren” antzeko patroia batean (1). Hirsutismoaren hedapena definitzeko Ferriman- Gallwey eskala bisuala erabiltzen da (**1.irudia**). 8 puntutik gora, hirsutismoa esanguratsua kontsideratzen da. Hala eta guztiz ere, 3 puntutatik gora ezohiko ile terminala kontsideratzen da eta kasuak indibidualki ebaluatu behar dira (1,5).

Aknea eta alopezia HA kasuetan ager daitezkeen beste ezaugarri batzuk dira. Dena dela, hirsutismorik ez badago ezaugarri horiek gehienetan ez dute HA arrazoitzen (6). Aknea nerabezaro ostean agertzen bada edota 20-30 urterekin bat-batean nagusitzen bada, HA susmatu beharko da (4).

HA biokimikoa. Hirsutismoa esanguratsua bada, testosterona neurtzea ez da beharrezkoa izango, diagnostikoan ez duelako ezer berririk eskeiniko. Neurtzekotan, testosterona totala eta batez ere testosterona askea neurtu behar dira. Dehidroepiandrosterona sulfatoa (DHEAS) neurtzea aukerakoa da, testosterona maila altuak badaude neurketa horrek ez duelako balio. Hala ere, % 15-20 emakume gehiago identifikatuko dira hiperandrogeniko bezala, OPKS duten emakumeen heren batek giltzurrungaineko guruinaren disfuntzioa eta beraz DHEAS altua dutela estimatzen baita (1).

Obulazio disfuntzioa. OA hileroko zikloaren luzeraren arabera diagnostikatzen da. Hain zuzen ere, 35 egun baino gehiagoko zikloak edota urteko 9 hileroko baino gutxiago bezala definitzen da (1). Oligomenorrea duten emakumeen % 85ak OPKS dute eta amenorrea dutenen kasuan, % 35ak (18).

OPKM. Ekografia transbagonalaren bidez diagnostikatzen da. OPKM diagnostikatzeko gutxienez obulutegietako batek 10 cm^3 -ko bolumena izan behar du edota 12 folikulu antral baino gehiago egon behar dira. Horiek obulutegien periferian ikusi ahal diren 2-9mm-ko kiste modukoak dira. Automatikoki folikuluak kontatzen dituen software berri bat dago, kasu honetan, 25 folikulu baino gehiago egoteak OPKM baieztatzen du (1,4,19).

Lehen esan bezala, kontuan hartu behar da emakumeen adinaren arabera sintomatologia desberdina izango dela. Nerabezaroan klinikarik ez izatea eta

adinarekin batera gaixotasunaren sintoma eta ezaugarri desberdinak agertzea gertatu daiteke. Menarkia aurretik, neskek gehiegizko adrenarkia goiztiarra izan dezakete. Gero, emakumeen azken urte ugalkorretan hirsutismoa eta OA klinikoki hobetu daitezke (1).

4.1.3. Komorbilitateak

Azaldutako zeinu eta ezaugarriak ez ezik, OPKS beste komorbilitateekin erlazionatzen da.

Gainpisua eta obesitatea. Sindromea gehiegizko ehun adiposoarekin erlazionatzen da eta sindromea pairatzen duten emakumeen % 30-60 artean obesitatea dauka (6). HAK ehun adiposoa organoetan eta abdomenean metatzen laguntzen du (3).

Disfuntzio metabolikoa. Pazienteen % 80ak intsulinarekiko erresistentzia (IR) dauka. Horren ondorioz, glukosarekiko intolerantzia eta 2 motako diabetes mellitusa (DM2) pairatzeko arrisku handia daukate, horien prebalentziak % 35 eta % 8,5 izanik. Diabetesari dagokionez, sindromea pairatzen ez duten emakumeak baino 5-7 bider arrisku altuagoa daukate diabetesa garatzeko (1,4,7). Halaber, emakume osasuntsuak baino bi bider arrisku gehiago daukate sindrome metabolikoa izateko, zeina gaixotasun kardiobaskularrak eta DM2 izateko arrisku faktorea dena (7). Gainera, OPKS gibel esteatosiarekin erlazionatzen da eta tratamendurik izan ezean esteatohepatitisa, zirrosia eta, kasu gutxitan, minbizia garatzeko arriskua dago (1).

Odol-hodietako disfuntzioa. Hiperintsulinismoa eta inflamazio subakutu kronikoa direla eta, pazienteek hipertentsioa, garuneko hodietako istripuak eta zainetako tronbosiak izateko aukera gehiago daukate (7).

Minbizia. OA eta hiperintsulinemiagatik, emakumeek hileroko gutxiago dituzte eta horregatik endometriko hiperplasia, endometriko minbizia eta obulutegietako minbizia izateko arrisku gehiago daukate (8).

Ugalketa-arazoak. Obulazio disfuntzioa dela eta, ugalkortasun arazoak izaten dituzte. Haurdun geratzea lortzekotan, konplikazio obstetrikokoak izateko aukera handia daukate, horien artean, haurdunaldiarekin erlazionatutako hipertentsioa eta diabetesa (1). Bestalde, lehenengo hiruhilabeteko abortu ratioa % 30-50koa (4).

Arazo psikologiko-psikiatrikoak eta bizi kalitatea. Emakume horietan depresioa, antsietatea eta elikadura-nahasteak maiztasun handian ikusten dira (8). Nahaste horien agerpenean HAak eta hiperintsulinoismoak eragin dezakete (4). Hala ere, azaldu bezala, sindromeak harreman handia dauka hainbat arazorekin eta horietako batzuek nahasmen psikologiak piztea laguntzen dute. Alde batetik, sindromea obesitatearekin eta hirsutismoarekin erlazionatzen denez, emakumeek autoestima baxu izan dezakete. Bestalde, haurdun geratzen saiatzen urteak egon daitezke, batzuetan lortu gabe eta depresioa bezalako aldarreak agertzea erraztuz. Gainera, gaixotasun larriak izateko aukera handia dute eta denbora luzez egon daitezke diagnostikorik gabe, frustragarria izan daitekena (1).

4.1.4. Fisiopatologia

Sindromearen fisiopatologia oraindik guztiz argi ez dagoen arren, horri buruzko orokortasunak proposatu dira (**2.irudia**).

Alde batetik, sindromea duten emakumeen hipotalamoan GnRH pultsuen frekuentziaren handipena dago. Horren ondorioz, hipofisi guruinaren mailan, LH pultsuen frekuentziaren handipena ematen da. LHak obulutegietako teka zelulen testosteronaren gehiegizko sintesia bultzatzen du (1,9). Obulazio ostean sortzen den progesteronaren erregulazio negatiboarekiko nolabaiteko erresistentzia dago hipotalamoan eta honek GnRHren pultsuen frekuentziaren handipena asaldu dezake (20).

Bestalde, odoleko hormona folikulu-estimulatzaileraren (FSH) mailak gehienetan arruntak diren arren, obulutegietako folikuluek FSHarekiko erresistentzia azaltzen dute. Hori gaixotasunarekiko intrintsekoa izan daiteke, baina folikulu antralek ekoizten duten hormona anti-mulleriano (AMH) kantitate handiaren edota obulutegi barneko androgenoen kopuruaren ondorioa izan daiteke (1,20).

Orain arte azaldutako asaldurek zenbait ondorio dituzte. Alde batetik, teka zelulek sintetizatzen duten gehiegizko testosteronak periferian eragiten du eta aipatutako HA klinikoak ikusten da (21). Bestalde, AMH altua dagoenez eta LH/FSH ratioa normalean baino altuagoa denez, folikulugenenesia inhibitzen da, anobulazioa ematen da eta folikulu heldugabeak edo antralak pilatzen dira, OPKM azaltzen duena (22).

Lehen esan bezala, fisiopatologiaren puntu garrantzitsu bat IR eta honen ondoriozko hiperintulinismoa dira. Intsulinak kognadotropina bat bezala jokatzen du obulutegietan, androgeno ekoizpena oraindik gehiago handituz (3). Intsulinarekiko sentsibilitatearen murrizketaren kausa argi ez dagoen arren, OPKS duten emakumeetan ikusi diren zenbait disfuntzio genetikoek glukosaren garraiatzaile nagusiaren (GLUT4) akatsak eragin ditzakete (1).

Amaitzeko, sindromea duten emakumeen ehun adipotsuak proinflamatorioa eta insulinarekiko erresistentea den egoera bultzatzen duen akatsak ditu. Emakumeen inflamazio markatzaileak handituta daude, C proteina errekatiboa (PCR), ferritina eta 16 eta 18 interleukinak, hain zuzen ere (1,9).

4.1.5. Etiologia

OPKS gaixotasun multifaktorial konplexua da: gene desberdinek, ingurumeneko faktoreek eta horien arteko elkarrekintzek sindromea eragiten dute (3).

Kausa desberdinen artean, kausa genetikoa dago, izan ere, joera genetikoa OPKS garatzeko arrisku faktorea da eta biki homozigotikoetan OPKSaren heredagarritasuna % 70koa dela ikusi da (1,22). Ikerketa zientifiko desberdinek OPKSren eta gene batzuen loci desberdinen arteko lotura aurkitu dute (1). Hain zuzen ere, polimorfismo genetikoak aurkitu dira hurrengo geneetan: *FSH β* locusak gonadotropinengatiko kausa iradokitzen du; *DENNDIA*, *THADA*, eta *IRF1/RAD50* locusak, aldiz, HArekin erlazionatzen dira eta *ERBB4*, *YAP1* eta *ZBTB16* locusak obulazio disfuntzioa eta OPKMrekin lotu dira (12).

Bestalde, haurdunaldian zeharreko amaren gaixotasunek, adibidez, hipertentsioak, DM2ak edota erretzeak, umeak goiztiarrak izatea eta helduaroan gaixotasun desberdinak izatea induzitu ahal dute. Horiek, gehienetan, gaixotasun metabolikoak dira eta horien artean OPKS dago (3).

OPKSn eragina duten faktoreen artean, era berean, ingurumeneko substantzia kimiko eta toxikoak daude. Horietako toxiko batzuk DE dira eta disfuntzio metabolikoak eragiten dituzte (3). Substantzia kaltegarri horiekiko esposizioa nahigabekoa edo nahitakoa izan daiteke. Azken horien artean zainketa pertsonalerako produktuak eta garbiketarako produktuak daude (13,22). Azken mendean kimiko horiek dituzten

zainketa pertsonalerako produktuak batez ere emakumeek erabili dituzte eta horien eragin desiragaitzak orokorrean, oraindik ez dira ezagutzen (24).

Gainera, medikamentu desberdinen eta OPKSren artean ere lotura ikusi dira, batez ere antiepileptiko eta humore-aldarte egonkortzaileekin (3).

4.1.6. Diagnostikoa

Diagnostikorako lehenengo pausua anamnesia da. Normalean, emakumeek hirsutismoagatik edota OA-gatik joaten dira kontsultara. Hainbat gauzei buruz galdetu behar zaie: sintoma eta horien progresioari buruz, familiako aurrekariei buruz, hartzen dituzten medikamentuei eta horiekiko erantzunei eta haien kezkei buruz (1).

Ondoren, azterketa fisiko sakona egin behar da, hirsutismoa, alopezia, aknea, acantosis nigricans eta obesitatea baloratzeko (26).

Pazienteak HA eta OA baditu, Rotterdam irizpide bi betetzen ditu eta OPKS-pazienteari diagnostikatu ahalko zaio. Hala ere, fenotipoa ezagutzeko, bagina zeharkako ekografia bat egin behar da, OPKM duen ala ez konfirmatzeko (4).

Analitikei dagokienez, hormona desberdinen mailak aztertu behar dira, sindromea konfirmatzeko eta OPKSri antzematen diren gaixotasun desberdinak baztertzeke.

Alde batetik, HA ez badago argi, testosterona neurtuko da eta batzuetan AMH neurtzen da folikulu preantral gehiegi daudenen adierazlea delako (1,26). Bestalde, esan bezala, OPKSren antzeko aurkezpena duten gaixotasunak daude eta horiek gehienetan azterketa fisikoarekin baztertzen diren arren, batzuetan proba hormonal espezifikokoak egin behar dira: tirotropina (TSH) tiroide disfunzioa baztertzeke, prolaktina hiperprolaktinemia baztertzeke eta 17-hidroxiprogesterona giltzurrungaineko hiperplasia baztertzeke (26). Androgenoak ekoizten dituzten tumoreak ere baztertu behar dira, tumore mota horiek HA pubertaroa ez den momentuan agertzen bada eta azkar progresatzen bada susmatuko dira (3).

Diagnostiko orduan komorbilitateak ere aztertu behar dira, diagnostiko goiztiarra egiteko eta tratamendu egokiena jartzeko. Lehenengo eta behin, glukosarekiko tolerantzia probak egin behar dira DM2 baztertzeke. Obesitatea eta hiperintulinismo

garrantzitsua duten emakumeetan profil lipidikoa eta gibel funtzioa ere aztertzen dira (4). Proba horiek 2-3 urtero egitea gomendatzen da (1).

Nerabeen diagnostikoari dagokionez, batzuk OPKSren fenotipo osoa aurkezten dute eta diagnostikoa erraza da. Hala ere, nerabezaroan OPKM eta OA ohikoak dira, eta horiek ez dute OPKS konfirmatzen. Beraz, OPKS oso nabaria ez bada ez da nerabezaroan diagnostikatu behar OPKS ez gaindiagnostikatzeko, baina neska horien jarraipena egiten da aurrerago diagnostikoa konfirmatzeko edo baztertzeko (1).

4.1.7. Tratamendua

Aipatu bezala, sindromearen fisiopatologia eta etiologia oraindik guztiz argi ez daudenez, kausa-efektu moduko tratamendu espezifikorik ez dago. Beraz, sindromea ez ezik, honen sintomak eta zeinuak tratatzen dira eta tratamendua desberdina da gaixoaren fenotipo, beharren eta hardun geratzeko nahien arabera.

Lehenengo mailako tratamendua bizi estiloaren aldaketa da, gainpisua eta obesitatea duten pazienteen kasuetan batez ere. Sintoma arinak dituzten emakumeetan, OPKM eta oligomenorrea arina dituztenak adibidez, bizi estilo aldaketarekin nahikoa izango da, farmakorik eman gabe (1,3,9).

Bizi estiloaren aldaketaren barruan daude, dieta egokia jarraitzea, ariketa fisikoa egitea eta pisua murriztea. Gainera, sindromea egoera oso inflamatorioa denez, eragile inflamatorioak sahiestu behar dituzte, hots, prozesatutako janaria, tabakoa, alkohola eta zainketa pertsonalerako produktu kimikoak (22).

Aldaketa horiek hilerokoaren erregulazioarekin eta obulazio eta HAren hobekuntzarekin erlazionatu dira (1).

Bizimodu aldaketekin pisu galtzea ez lortzekotan *glucagon like peptide 1* (GLP1) agonistak erabili daitezke (22). Kirurgia bariatricoari dagokionez, gorputz-masa indizea (GMI) $\geq 40\text{kg/m}^2$ edo $\geq 35\text{kg/m}^2$ eta komorbilitateren bat badago indikatuta dago, beste emakume osasuntsuetan bezala. Azken honen ostean odoleko testosterona jaitsiera garrantzitsua ikusi da eta OPKS kasuen % 96an konpontzen da (3). Tratamendu farmakologikoekin konparatuz, kirurgia bariatricoak OPKSren erremisio tasa altuagoak aurkezten ditu (27,28).

Epe luzerako lehenengo mailako tratamendua aho bidezko ASH konbinatuak dira, kontraindikaziorik ez badago eta pazientea haurdun geratu nahi ez bada (9). Ikusi da ASH 6 hilabetetan zehar hartzekotan HA eta gonadotropinen sekrezioa murrizten dutela eta obulazioa gelditzen dutenez, endometrioia babestu eta kiste berriak sortzea prebenitzen dutela. Kisteez normalean ez dute arazorik ematen baina apurtu eta odol-isuriak eragin ditzakete, min oso handia eraginez (22). Hala ere, ASHez albo-ondorio asko dituztela kontuan hartu behar da, esate baterako, zainetako tronbosi sakonak, hipertentsio arteriala, goragaleak, buruko mina eta gogo-aldarte aldaketak (10).

ASH ez onartzekotan, beste antisorgailu motak daude, adibidez, transdermiko konbinatuak eta gestagenoak bakarrik dituztenak. Azken horiek endometrioia babesten dute baina androgenoen ekoizpena ez dute murrizten (1).

Hirsutismoa oso nabaria bada eta antisorgailuekin hobetu ez bada, antiandrogenoak erabiltzen dira. Antisorgailuekin bezala, albo-ondorioak ugariak dira, libidoaren murrizketa eta indar galera, besteak beste. Tratamendu topikoak ere erabili daitezke hirsutismorako eta aknerako (1,4).

Hiperintulinismo kasuetan, glukosarekiko tolerantzia proban prediabetesa edo DM2 diagnostikatzen bada eta acantosis nigricans edota DM2 historia familiarra badago, pazienteak metforminaz baliatu ahal dira. Horrekin pazienteen funtzio obarikoa hobetzen da eta pisu jaitsiera ikusten da. Hala ere, horrek efektu gastrointestinal garrantzitsuak ditu (1).

4.1.7.1. Antzutasunaren tratamendua

Haurdun geratzea lortu nahi duten emakumeen kasuetan, pisu jaitsiera eta bizi estiloa aldatzea gomendatzen da, izan ere, % 5-10eko pisua murrizteak obulazioa hobetzen duelaren ebidentzia dago (4). Eragile obulatorioak erabiltzea ere gomendatzen da, klomifenoa da gehien erabiltzen dena eta pazienteen % 50a haurdun geratzen da 3-5 ziklo ostean. Beste obulazio inductore bat letrozolea da (1).

Eragile obulatorioekiko erresistentzia duten OPKS errefraktarioetan obulazio indukzioa gonadotropinekin egitea edo obulategietako *drilling*-a indikatuta daude. *Drilling*-ean obulategietan 5-10 perforazio egiten dira, obulategiko estroma suntsitzen

da eta modu honetan androgenoen produkzioa murrizten da. Teknika horri esker obulu heldu baten askapena errazten da (1,9,22).

Aurreko tratamenduekin haurdun geratzea lortzen ez bada edo pazienteek *drilling*-a ez badute egin nahi, *in-vitro* fertilizazioa (IVF) burutu daiteke. IVF tratamendu tradizionalarekin, OPKS duten emakumeek haurdunaldi anitzkoitza izateko eta obulutegietako hiperestimulazio sindromea pairatzeko arrisku altuagoa dute, izan ere, erabiltzen diren gonadotropinekiko gehiegizko erantzuna izan dezakete (1,3,22,29). Hortaz, OPKS duten emakumeentzat komenigarriagoa den IVF modalitate bat dago. *In-vitro* heltze-prozesua (IVM) du izena eta kasu honetan obozitoak gorputz kanpoan garatzen direnez, emakumeek ez dute obulazioaren estimulaziorako tratamendurik jarraitu behar, eta beraz, honen albo-ondorioak sahiesten dira (29).

4.1.7.2. Tratamendu berriak

Azken urteetan tratamendu berriak agertu dira (9). ASH konbinatuak ordezkatzeko ideiarekin estrogeno mota berri batzuk ikertzen ari dira, 17-estradiola, estradiol baleratoa eta estetrola. Horiek estrogeno endogenoen antzekoak dira eta albo-ondorio gutxiago dituzte, hala ere, ikerketa gehiago egin behar dira horien erabilera onartzeko (9). Bestalde, inositolak daude, zeinak obulazio zikloak erregulatu eta folikuluen kalitatea eta IR hobetzen dute (30). Gainera, lehen aipatutako estres oxidatzailea dela eta, tratamendu antioxidatzaileak ikertzen ari dira, omega-3, S-adenosilmetionina, alfa azido lipoikoa, N-azetilzisteina edota B6 bitamina duten konplementuak, adibidez. Horiek profil lipidikoa, IR eta obulazioa hobetzen dute eta HA murrizten dute (32). Tratamendu modalitate berri horiek emaitz oso onak aurkeztu dituzte burututako entsegu klinikoetan eta ASH baino albo-ondorio gutxiago dituzte.

4.2. DISRUPTORE ENDOKRINOAK

Environmental Protection Agency-ak 1996an DE hormonon funtzio normala oztopatzen duten eta exogenoak diren kimiko edo kimikoen nahasketak bezala definitu zituen. WHO-ren definizioa hurrengoa da: DE sistema endokrinoa aldatzen duten eta honen ondorioz organismoan, ordorengoetan eta pertsona talde espezifikoetan eragin kaltegarriak eragiten dituzten substantzia exogeno edo substantzia exogenoen nahasketak dira (14).

Substantzia toxiko horiei buruzko ikerketak 1940tik aurrera egiten hasi ziren. Esaterako, abeltzaintzan animalien ugalketa-sistema eta garapena hobetzeko konposatu esteroideoak erabiltzen ziren eta ikerlariak konturatu ziren horien eragin kaltegarrietaz (33). Gizakietan erabiltzen zen dietilestilbestrola (DES) ere aipatu beharra dago. DES haurdunaldiko konplikazioak eta erditze goiztiarrak prebenitzeko erabiltzen zen estrogeno ez esteroideo sintetikoa zen, 1940an erabiltzen hasi zen baina 1971an “*Food and Drug Administration*”-ek botika ematen gelditzea gomendatu zuen, izan ere, baginako zelula argien kartzinoma eragiten zuela ikusi zen (34).

Hala ere, Theo Colborn eta bere kideek “disruptore endokrino” kontzeptua ezagutarazi zuten lehenengo pertsonak izan ziren 1991an burututako konferentzia baten ondoren. Momentu horretatik gero eta ikerketa gehiago egin dira (16).

4.2.1. Sailkapenak

Gaur egun, 1000 produktu baino gehiago kontsideratzen dira DE baina errealitatean 4000 baino gehiago daudela estimatzen duten ikerlariak daude (16,35,36). Beraz, DE talde oso heterogeneoa izanik horiek sailkatzeko modu desberdinak daude, hurrenez hurren:

A. Naturalak edo sintetikoak diren kontuan hartuz (15):

a. Naturalak:

i. Animalien eta gizakien elikagaietan aurkitzen diren kimiko naturalak. Adibidez, fitoestrogenoak.

b. Sintetikoak:

i. Industrian disolbatzaile edo lubrifikatzaile bezala erabiltzen diren kimiko sintetikoak. Bifenilo eta dioxinak, esate baterako.

ii. Plastifikatzaileak: Bisfenol A (BPA) eta ftalatoak.

iii. Pestizidak.

iv. Eragile farmazeutiko batzuk. Adibidez, lehen aipatutako DES.

B. Gore eta lank.-ek (37), aldiz, DEak hiru taldeetan banatzen dituzte esposizio bidearen arabera:

a. Pestizidak: diklorodifeniltrikoloetanoaren (DDT) eta pestizida organosfosforatuak.

- b. Produktuetan aurkitzen diren kimikoak. Adibidez, umeen produktuetan, objektu elektronikoetan, zainketa pertsonalerako produktuetan, arropetan edota erainkuntza produktuetan.
 - c. Janariarekin kontaktuan dauden materialak.
- C. Beste sailkapen batzuek DE ingurumenean irauteko duten ahalmenaren arabera desberdintzen dituzte eta kutsatzaile organokloratu persistenteei buruz hitz egiten dute. Horiek ingurumenean denbora luzez egon daitezke eta distantzia luzeetan garraituak izan (16). Kasu: industrietan erabiltzen ziren bifenilo poliklorinatuak (BPK), pestizida organokloratuak (POK) eta metal astunak.

4.2.2. Adibideak

Ondorengo puntuetan gehien aipatu eta aztertuko diren DE hurrengoak dira:

BPA. BPA plastifikatzaile moduan erabiltzen den eta ia hauskaitza den materiala da. Hala ere, beste materialekin ez du lotura egonkor ezta itzulezinik egiten, beraz, horietatik erraz askatzen da (36). Hortaz, plastikozko edukiontzietan ez ezik, lataratutako janarian, hortzetako materialetan, higiene intimoko produktuetan (konpresa eta tanpoietan barne), paper termikoan, hondakin-uran eta ozeanoetan aurkitu daiteke, besteak beste (38).

Bere eragin desiragaitzak direla eta, gobernu askok honen erabilera debekatu edo murriztu dute (38,40). Hala ere, munduko biztanleriaren % 95ean BPA aurkitzen da (41). Aipatutako erabilerako murrizketak direla eta, BPAREN antzeko ezaugarri kimikoak dituzten BPA analogoak asmatu dira. Horiek gero eta gehiago erabiltzen dira, hondakin-uretan aurkitu daitezke eta DE ere direla ikusi da (38).

Ftalatoak. Ftalatoak BPAREkin batera, ingurumenean aurkitzen diren DE ohikoenetariakoak dira (42). Plastifikatzaile bezala erabiltzen dira eta janari edukiontzietan, jostailuetan, margoetan, kosmetikoetan, plastikozko poltsetan, higiene intimoko produktuetan, eraikuntza-materialetan, material medikoetan, eta abar.-etan agertzen dira (43,44).

Pestizidak. Pestizidak ere DE garrantzitsuak dira ere eta ingurumeneko edozein lekutan aurkitzen dira nekazaritzan duela urte askotik erabili direlako (45). Pestizida

mota batzuk erabiltzea debakatu duten arren, horien detekzio ratioa % 100koa da, ingurumeko eta gizakien gorputzeko bioakumulazioa baieztatzen duena (46).

Metal astunak eta beste oligoelementuak. Metal astunen zerrenda oso luzea da elementu kimiko desberdinak direlako. Batzuk kantitate baxuetan ezinbestekoak dira bizirauteko, adibidez, kuprea (Cu), manganesoa (Mn) eta zinka (Zn), baina dosi altuetan toxikoak dira. Beste batzuk, aldiz, edozein neurritan toxikoak dira, kadmioa (Cd), merkurioa (Hg) eta beruna (Pb) barne (47).

Metal astunekiko esposizioa oso handia da, izan ere, industrietan eratzen dira batik bat, baina abeltzaintzan, etxeetan eta teknologian ere egon daitezke (49). Ingurumena etengabe metal horiekin kutsatuta dago eta inhalazio bidez, lanean edo kutsatutako uraren edo janari bidez kutsatzea posible da (47,50).

4.2.3. Ekintza mekanismoa

Esposizioa. DE ingurumeneko ia edozein lekutan aurkitu daitezke, batzuk azkar degradatzen dira, eguzki-argia, bakterioa eta prozesu kimikoen ostean, baina beste askok hilabete edota urteak jarraitzen dituzte ingurumenean (51).

Horiekiko esposizioa bizitzako momentu desberdinetan eta bide desberdinen bidez izaten da. Jaio aurretiko esposizioa plazentan zeharrekoa da, umeak edoskitzearekin, umeentzako produktuekin eta kutsatutako airearekin poluitzen dira, eta nagusiak, aldiz, ura, janari eta aire kutsatuaren bidez (33,36,52).

Dieta DEen esposizioaren % 90a dela estimatzen da (16). Industriak kimikoen iturri handiak dira, horien eraginaren ondorioz kutsatzaileak ingurumenean sakabanatzen dira eta ura eta lurra erraz kutsatzen dira, alga eta landareek hondakinak xurgatzen dituzte, animaliek azken horiek jaten dituzte eta azkenean gizakien organismora sartzen dira elikadura katearen bidez (33). Uraren garbiketarako prozesuak, sedimentazioa, filtrazioa edota klorazioa barne, ez dira guztiz gai kutsatzaileak ezabatzeke (53).

Lurrunkorrek diren kimikoen kasuan inhalazio bidea garrantzitsua da. Izan ere, horiek distantzia oso handiak garraiatu ditzakete airetik zein ozeanoetan zehar (16).

Lehen aipatutako kutsatzaile organokloratu persistente gehienak lipofilikoak dira, eta horregatik larruazala zeharkatu dezakete. Esposizio bide hori oso esanguratsua ez den

arren, kutsatuta dauden materialak hartzean edo kutsatuta dagoen uretan igeri egitean esposizioa egon daiteke. Gainera, kosmetikoak, antibakterianoak, zainketa pertsonalerako produktuak, eguzki kremak, eta larruazalean ipintzen diren medikamentuak (triklosan, parabenoak, repelenteak) ere larrauzaletik sartzen dira (16,33).

Beste esposizio bideak lantokia eta zain barneko bideak dira, izan ere, ftalatoak prozesu inbasiboak burutzeko materialetan erabiltzen dira, adibidez (37).

Metabolismoa. Behin gorputzaren barnean, DEek prozesu metaboliko eta eliminazio prozesuak jasaten dituzte.

Lipofilikoak diren kutsatzaileak ehun adiposoan pilatzen dira, kontzentrazio oso altuetara iritsiz eta albo-ondorioak eraginez. Gainera, lipofilikoa izateak edoskitzean transmititzeko aukera ematen du (33).

Lipofilikoak ez diren kimikoen kasuan, BPA eta ftalatoak adibidez, gibelean metabolizatzen dira eta hidrolizatu, oxidatu eta molekula hidrofiliakoekin konjugatu ostean, organo desberdinetara migratzeko ahalmena dute. Gero gernu edota gorozki bidez kanporatzen dira. BPAren batez besteko bizitza sei ordukoa den arren eta honen % 90a 24 ordu baino gutxiagotan gernu bidez kanporatzen den arren, kontuan hartu behar da horrenganako esposizioa eguneroko bizitzan etengabekoa dela (16,33,36).

Ekintza mekanismoa. DEek hormona naturalen ekintza egokia eragozten dute, funtzio endokrino normala oztopatuz eta eragin desiragaitzak ekarriz. Kaltea 3 bide desberdinen bidez egin dezakete (**3.irudia**):

- Eragin agonista izan dezakete. Hots, gorputzeko hormonak guztiz edo partzialki imitatzen dituzte (35). Horren ondorioz, gehiegizko estimulazio edota produkzioa eman daitezke.
- Antagonista bezala jokatu dezakete. Hau da, hormona endogenoen hartzaileetara batzen dira eta horien arteko lotura oztopatzen dute. Beraz, hormona naturalekiko erantzun eza edo gutxi egongo da (33).
- Gainera, hormonon sintesia, garraioa edota metabolismoa eraldatu dezakete.

Hala ere, gehienetan DE bat baino gehiagorekiko esposizioa ematen da, beraz, DE bakoitzaren ekintza-mekanismoa derminatzea zaila izaten da. Gainera, DE desberdinen eragina gehitzailea edo sinergetikoa izan daiteke (15).

Mekanismo epigenetikoa. Gaur egun ezaguna da DEek geneen adierazpenean eragin dezaketela DNA sekuentzia aldatu gabe. Eragin dezaketen asaldura epigenetikoaren artean DNA metilazioa, histonen modifikazioa eta mikroRNA-ren adierazpenaren aldaketak daude (33,36).

DEek aldaketa epigenetiko horiek heldu aroan pizten dituztenean, zelula somatikoetan ikusten dira, beraz, ez dira iraunkorrak eta ez dira beste belaunaldietara pasatuko (54). Aldiz, esposizioa haurdunaldian zehar ematen bada, hormonek ernalkuntza eta gametogenesis oso estuki kontrolatzen dutenez eta, ondorioz, ingurumeneko esposizioarekiko momentu sentikorra denez, etorkizunean gaixotasun desberdinak izateko arriskua dago (36). Gainera, hozi-zelulen epigenoma modu iraunkorrean asaldatuko da eta aldaketa epigenetikoak hurrengo belaunaldietara transmitituko dira (54).

Hortaz, aldaketa horien ondorioz, kaltetutako pertsonak haien ondorengoiei gaixotasunak izateko sentikortasuna transmititzen diete (36).

4.2.4. Eragin orokorra organismoan

Animalietan egindako ikerketa eta behaketa- eta ikerketa epidemiologikoei esker, DEek gorputzeko guruin eta organo askotan eragiten dutela erakutsi da.

Tiroide guruina. Tiroide hormonak gizakien garapen eta metabolismorako ezinbestekoak dira eta aro fetalean zein helduaroan modu hertsian erregulatuta daude. Umeak hormona tiroideoekiko oso sentikorrak dira, izan ere, horien murrizketa egotekotan, garapen fisiko eta intelektualaren atzerapena egon daiteke (16,33,36).

DEek funtzio tiroideoaren edozein mailatan eragin dezakete, hipotalamo-hipofisi-tiroide ardatzean edota hormona tiroideoen sintesi, askapen, garraio edo metabolismoan. Mekanismoa, batez ere, tiroide hormonak eta DEek duten egituraren antzekotasuna dela eta da (16,36).

DEek tiroide guruinean duten eraginaren artean hurrengoak aurkitu dira:

- Hormona tiroideoen sintesirako iodoa beharrezkoa da eta iodoa iodo garraiatzailearen (NIS) bidez sartzen da tiroide zeluletara. Gero, tiroperoxidasa (TPO) entzima hormonaren sintesirako ezinbestekoa da. NIS eta TPO inhibitzen duten DEak aurkitu dira. Esaterako, perkloratoak NIS inhibitzen du (16,36).
- Bestalde, gibelean tiroxina (T4) eta triidotironina (T3) metabolizatzen dituzten entzimak induzitu ditzaketen DEak daude, haien kanporatzea sustatuz. Adibidez, BPK (16).
- Ftalatoek tiroide hormonaren hartzaileetan efektu agonista zein antagonista izan dezakete (36).
- BPArri dagokionez, ikerketa batzuk T4 maila igo edo gutxitu dezakela diote (36).
- Esan bezala, tiroide hormonak nerbio sistemaren garapenareko ezinbestekoak dira eta horien asaldurek gaixotasun kognitiboak eragin ditzakete (16).
- Azken urteetako ikerlanek BPK eta tiroideko minbizia lotzen duten ebidentzia aurkeztu dute (42).

Giltzurrun gaineko guruina. DEekiko oso sentikorra den organoa da baskularizazio handia duelako eta lipofilikoa delako. DEek toxizitate adrenokortikala eragiten dute entzima esteroidegenikoak estimulatuz edo inhibituz (36).

- Adibidez, ikusi da berunak aldosteronaren sintesia handitzen duela eta herbizida batzuk estrogenoen sekrezioa handitzen dutela.
- Jaio aurreko eta ondorengo DDT dosi baxuko esposizioak guruinaren muinaren garapenaren murrizketa eragiten du.
- POK eta kortisol eta androgeno adrenal kantitate artean alderantzizko korrelazioa ikusi da (16).

Pankrea eta diabetes mellitusa. DM2 gaixotasun multifaktoriala da, non joera genetikoak eta ingurumen faktoreek paper garrantzitsua duten. Gero eta ebidentzia handiagoa dago DE eta diabetesaren arteko erlazioaz:

- DM2rekin erlazionatu diren DE batzuk BPA, dioxinak, BPK eta fthalatoak dira (16).
- DDTarekiko esposizio prenatalak intsulinaren sekrezio murrizketa eta glukosarekiko intolerantzia eragiten duela aztertu da (16).

- *In-vitro* egin diren saioetan BPA administrazioaren ondoren intsulina kopuru intrazelular altua eta IR periferikoa ikusi dira (36).
- 1 motako DM beta zelulak erasotzen dituen gaixotasun autoimmunea da eta hori pairatzen duten umeetan DE batzuen kantitate handiagoa ikusi da ume osasuntsuekin alderatuz (36).

Beraz, DEek era zuzenean edo ez zuzenean mundu mailako epidemia den DMaren garapenean zerikusia dutelaren hipotesia dago.

Obesitatea. Argi dago gero eta obesitate kasu gehiago daudela mundu osoan zehar. Faktorerik garrantzitsuenak dieta ezegokia eta jarduera fisiko eskasa dira. Hala ere, azken urteetan zenbait hipotesi plazaratu dira DEek adipogenesisia estimulatu eta obesitatea eragiten duela baieztatzen dutenak. DE horiei “obesogenoak” deitzen zaie (16,55).

Mekanismo desberdinen bitartez egin dezakete:

- Tributiltinak, BPAk, ftalatoek eta nonifenolak adipogenesisia areagotzen dutela ikusi da (16).
- Gizakietan GMI eta gerri zirkunferentziaren handipena ftalaloen detekzioarekin erlazionatu dira (16,56).
- Gainera, DE batzuek aromatasaren aktibitatea aldatu dezakete, eta honek androgenoak estrogeno bihurtzen dituenek, gizonengan estrogenoen gehikuntza eta, ondorioz, obesitatea eragin dezakete (16).

Nerbio-sistema. Disruptore neuroendokrinoak ere existitzen dira eta, ikerketa batzuek horiek portaeran, ikasketan, memorian, arretan eta garapen neurologikoan ondorioak izan ditzaketela hauteman dute. Besteak beste, dioxinak, DDT, merkurioa eta fitoestrogenoak (33).

Gizonezkoen ugalketa-aparatua. Azken urteetan semenaren kalitateari buruzko kezka handiak daude, izan ere, ikerketa batzuek gizonen ugalkortasunaren % 7ko murrizketa eta barrabilen bolumenaren murrizketa estimatzen dute (36). Gainera, gizonen ugalketa-aparatuko malformazioak (hipospadia) eta barrabiletako minbiziaren prebalentziaren igoera ikusi dira. DEekiko esposizio perinatalak aldaketa horietan zerikusia izan dezaketela pentsatzen da (33,36,57).

- Ftalatoek adibidez, eragin antiandrogeniko eta estrogenikoa dute. Horiekiko esposizio luzea eta gero, semen kalitatearen jaitsiera ikusi da (36).
- BPA, aldiz, hartzaile estrogenikoetara lotzen da eta ikusi da animalia ereduetan testosterona kontzentrazioa eta espermatozoideen kopurua eta motilitatea murrizten dituela.
- Lan eremuan eman daitekeen pestizidekiko esposizioa espermatozoideen morfologia aldaketarekin eta kantitate eta motilitatearen beherakadarekin erlazionatu da (16,57).
- Prostatako minbiziaren prebalentziaren handipenak gizonen lanpostua eta lantokiarekin erlazioa izan dezake. Batez ere, BPK eta arsenikoarekin kontaktuan badaude (33).

4.2.5. Eragina emakumezkoen ugalketa-aparatuan

Beste faktoreekin batera, DEek emakumeen ugalketa-aparatuko arazoaren garapenean zerikusia izan dezakete: hilerokoaren irregulartasuna, pubertaro goiztiarra, OPKS, endometriosisa, obulutegi gutxiegitasun goiztiarra, endometrioaren gehiegizko garapena, konplikazio obstetrikokoak eta hormonekiko sentikorrak diren minbizien agerpenak (16,33,58). Aipatu bezala, eragin hori aztertu zen lehenengoetariko toxiko bat DES da, haurdunaldian zeharreko DESarekiko esposizioak emakume eta horien alabetan bagina eta umetoki lepoko minbizia piztu dezake (36).

DEek ugalketa-ehunen garapena sustatzen duten hormonien fisiologia oztopatu eta eritasunak piztu ditzakete. Emakumeen ugalketa- aparatuan eragina duten hainbat DE ikertu dira, estate baterako:

BPA. BPAk hartzaile estrogeniko eta androgenikoekiko afinitate handia dauka, horien disregulazioa sortuz (47). Gehienetan estrogenoen funtzioa imitatzeko gai da alfa eta beta hartzaile estrogenikoetara lotuz eta beraz, ekintza estrogenikoa indartuz (36). Hala ere, dosi altuetan estradiolaren sintesiaren murrizketarekin erlazionatu da. Bestalde, eragin antiandrogenikoa daukala diote ikerketa gehienek, baina testosteronaren degadazioa inhibitu dezake, horren kantitatea handituz (36,58). Gizakietan granulosa zelulen morfologia aldatzeko eta testosterona, progesterona, estrogeno eta gonadotropinen maila murrizteko ahalmena duela aztertu da. Hortaz, ikerketetan

erabiltzen diren ehunen, espeziaren eta BPA dosiaren arabera, hormonetan kontrako eraginak izan ahal ditu (59).

BPAk emakumeengan ugalkortasun arazoak eragin ditzakeela ikusi da, folikulugenesian, esteroideen sintesian, obulutegi eta umetoki morfologian eragina izan ahal duelako (36). Are gehiago, ugalkortasun tratamenduan dauden emakumeetan folikulu antral eta obozitoen kopuru baxua BPA mailarekin erlazionatu dira (16).

Ftalatoak. Ftalatoek emakumezkoen ugalketa-aparatuan eta hardunaldien arrakastan duten eragina aztertzeko zenbait ikerketa egin dira. Adibidez, 229 emakumetan egindako kohorte ikerketa batean gernuko ftalato maila eta haurdun geratzeko denboraren arteko erlazioa ikusi zen baina, beste ikerketa batzuetan, aldiz, erlazio hori ez da aztertu. Bestalde, lagundutako ernalketa-tratamenduan dauden emakumeekin egin diren ikerketa askok alderantzizko emaitzak aurkezten dituzte, izan ere, batzuek ftalato eta lortutako obozito zenbakiaren arteko erlazioa erakusten duten arren, beste batzuek ez (60). Beste adibide bat di- (2-etilhexil) ftalatoa (DEHP) da, DEHP-ak folikuluen garapenaren etapa guztiak asalatu ditzake, hozi-zelula primordialen sorreratik, obulaziora arte. Are gehiago, fetu aroan konposatu honekiko esposizioak obozito zenbakiaren murrizketa eragiten duela aztertu da (47).

Pestizidak. Alde batetik, animalietan egindako ikerketek erakutsi dute POKek obulutegien pisua murriztu, folikuluen garapena murriztu, obozitoen atresia handitu eta endometrioko hiperplasia eragin ahal dutela (61).

Bestalde, gizakietan zenbait ikerketa egin dira. POKekiko esposizioa ugalkortasun beherakadarekin eta haurdun geratzeko denbora gehiagorekin lotu zen bikote talde batean (16). Beste ikerketa batean haur-galtze bat izateko arriskuaren emendapenarekin ere erlazionatu zen (61). Halaber, IVF tratamenduan zeuden emakume talde batean, pestizida kantitate handiko fruta eta barazkiak jaten zutenek haurdun ez geratzeko arrisku altuagoa izan zuten (59). Hala ere, beste ikerketa batean DTT eta haurdunaldi arrakastaren artean ez zen erlazorik ikusi (60).

Metal astunak. Toxikoenak diren metal astunekin ere egin dira ikerketak. Berunari dagokionez, haurtzaroan berun intoxikazioa izan zuten emakumeen artean haur-galtze kopurua handiagoa izan zen emakume osasuntsuetan baino. Tximinoen kasuan, horiei zenbat eta berun gehiago eman, gonadotropina eta estradiol gutxiago ekoizten dute eta

beraz, hileroko irregulartasunak, abortuak eta malformazio fetalak ematen direla sumatu da (36,47).

Kadmioa erretzaileen odolean kantitate handian ikusten den beste metal bat da eta estrogenoen hartzaileetara lotzen da, hileroko irregulartasunak, abortuak eta erditze goiztiarrak erretuz (47). Are gehiago, LH kontzentrazio handipenarekin eta folikulu garapen anormalarekin erlazionatu da (36).

Merkurioak era berean estradiolaren mailan eta funtzioan eragiten du. Gainera, plazenta zeharkatu dezake, abortuak, jaiotze goiztiarrak eta malformazio kongenitoak eraginez. Horrez gain, OPKS, endometriosisa, menstruazioaren aurreko sindromea, amenorrea, bularreko gaixotasuna eta antzutasunarekin erlazionatzen da (47). Esate baterako, industria prozesu garrantzitsuak dauden Italiako zonalde batean, IVF tratamendua jarraitzen zuten emakumeen likido folikularrean merkurio kantitate adierazgarria aurkitu zen eta obozito heldu gutxi zituzten (61).

4.2.6. Ugalkortasuna

Obulutegietako folikulu eraketaren momentuan hormona lokalen eta sistemikoen homeostasia mantentzea ezinbestekoa da obozitoen garapena eta kalitatea egokia izateko eta ugalkortasuna bermatzeko. DEek aipatutako prozesu guztietan eragin dezaketela erakutsi da (58,61).

Aurreko puntuan aipatu bezala, DEek gizonen ugalkortasunean eragina izan dezakete, baina zelula ama espermatogonialak dituztenez ugalkortasuna mantentzeko ahalmen handiagoa dute espermatozoideak etengabe sortu ahal direlako. Emakumeen kasuan, aldiz, obozitoen kantitatea jaiotzetik finkatuta dago obulutegietan zelula amarik ez dagoelako. Aro fetalean eta helduaroan folikuluen atresia ematen da, jaiotzean dauden milioika folikuluen % 99,9a murriztuz. Beraz, emakumeen ugalketa-aparatua eta ugalkortasuna sentikorragoak izango dira ingurumen faktoreekiko eta antzutasuna eragin dezakete (47). Lehen aipatutako ikerketei esker, DE animalia espezie askoren, gizakiak barne, ugalkortasuna eragozteko gai direla jakina da.

4.3. OBULUTEGI POLIKISTIKOAREN SINDROMEAREN ETA DISRUPTORE ENDOKRINOEN ARTEKO ERLAZIOA

Esan bezala, OPKSak etiologia multifaktoriala du, eta azken hamarkadan ingurumen faktoreek, DEek zehazki, OPKSan duten inpaktua gero eta gehiago ikertzen ari da.

Argi dago DEak ez direla OPKSaren kausa nagusia, izan ere, sindrome horren antzekoak ziren sintomak zituzten emakumeen kasuak substantzia horiek agertu ziren aurretik zeuden. Hala ere, izan liteke DEak beste faktore askorekin OPKSaren etiologian zerikusia izatea eta sindrome horren aurkezpena edo fenotipoa aldatu dezaketela (62).

Hori frogatzeko emakumeekin ikerketa gutxi egin diren arren, *in vitro* eta animalietan egindako ikerketek nahiko ebidentzia aurkezten dute (63).

4.3.1. BPA

OPKS eta DE arteko erlazioari buruzko ikerketa gehienek BPARI buruzkoak dira, izan ere, BPAREN estruktura fenolkoa eta hormona sexualekiko estrukturan antzekotasuna dela eta, estrogeno ahula kontsideratzen da (64). Gainera, karraskarietan hainbat ikerketa egin dira eta, jaio aurretik edo jaio ondoren BPAREKIKO esposizioaren ostean, arratoiek OPKSrekin morfologikoki, metabolikoki eta hormonalki antzekotasun handia duten ezaugarriak garatzen dituztela aztertu da (65,66). Ondorioz, OPKS eta BPAREN arteko kausazko erlazioa hipotizatu da.

2002an OPKSAREN fisiopatologian BPAREN rola ikertzeko lehenengo kasu-kontrol ikerketa egin zen gizakietan, eta odoleko BPA maila OPKS zuten emakumeetan osasuntsuak ziren emakumeetan baino altuagoa zela ikusi zen ($P < 0.05$), gainera BPA maila testosterona mailarekin erlazionatzen zen (17).

Ez zen izan 2011ra arte hurrengo behaketa-ikerketa egin zela emakumeetan: OPKS zuten 71 emakume eta 100 emakume osasuntsuren odola aztertu zen eta OPKS zuten emakumeek BPA maila esaguratsuki altuagoa zuten (1.05 ± 0.56 vs. 0.72 ± 0.37 ng/ml, $P < 0.001$). Gainera, BPA eta testosteronaren artean ($r = 0.257$, $P < 0.05$) eta BPA eta IR mailaren artean ($r = 0.273$, $P < 0.05$) erlazioak ikusi ziren (67).

Era berean, Akin eta lank.-ek (68) OPKS zuten 112 nerabe eta 61 nerabe osasuntsuen odola aztertu zuten eta OPKS zuten nerabeek BPA maila esanguratsuki altuagoa zuten

(1.1 ± 0.4 vs. 0.8 ± 0.3 ng/ml, $P=0.001$). Halaber, BPA testosterona totalarekin ($r=0.52$) erlazionatzen zen.

Aurrerago egin ziren ikerketetan gernu laginak erabili ziren odolaren ordeztan, izan ere, gernuak denbora luzeko esposizioa hobetu isladatu omen du. Rashidi eta bere kideen kasu-kontrol ikerketan OPKS zuten 51 emakumek 51 kontrol ziren emakumeak baino BPA maila altuagoa zutela ezaguratazi zen (3.34 ± 2.63 vs. 1.43 ± 1.57 ng/mL, $P < 0.001$) (69). 2021ean egin zen bigarren ikerketan ere OPKS zuten 86 emakumek, 32 emakume osasuntsuk baino BPA gehiago zuten (6.1 ± 0.9 µg/g vs. 1.6 ± 0.6 µg/g, $P=0.0001$). Horrekin batera, OPKS taldean BPA maila altuagoa zuten emakumeek odoleko intsulina maila altuagoa (15.04 ± 1.4 vs. 10.46 ± 1.5 mIU/l, $P=0.0291$) eta IR indize altuagoa (3.38 ± 0.36 vs. 2.24 ± 0.4 , $P=0.0371$) aurkeztu zuten (64).

Odola edo gernua erabili ordeztan, 2017an Txinan egindako ikerketa batean OPKS zuten 21 emakumeren eta 17 emakume osasuntsuren likido folikularra aztertu zen (70). OPKS zuten emakumeen likido folikularrean BPA maila altuagoa zen (440.50 ± 63.70 pg/ml vs. 338.00 ± 57.88 pg/ml, $P < 0.05$). Gainera, *in vitro* ikerketa bat egiteko aprobetxatu zuten eta OPKS zuten emakumeen granulosa zelulak BPArekin tratatzean, aromatasen espresioa eta estradiolaren sintesia gutxitzen zela antzeman zen.

2016an ikerketa desberdin bat egin zen (71). Persiako azoka desberdinetan lan egiten zuten bi emakume talde osatu zituzten: BPA zuten materialekin lan egiten zutenak eta horiekin lan egiten ez zutenak. BPArekin esposizio handiagoa zuten emakumeetan BPA maila altuagoa (0.48 ± 0.08 vs. 0.16 ± 0.04 ng/ml, $P < 0.001$) eta LH/FSH ratio altuagoak (3.64 ± 0.86 vs. 0.62 ± 0.14 , $P < 0.05$) aztertu ziren. LH/FSH ratio altua OPKSaren nolabaiteko indikatiboa da.

Publikatutako beste ikasketa batean BPAz aparte, beste DE desberdinak aztertu ziren OPKS zuten 52 emakume eta 50 emakume osasuntsuetan. Emaitzak hurrengoak izan ziren: monobenzilftalatoa (MBzP) maila baxuagoa OPKS zuten emakumeetan baieztatu zen (7.5 µg/g vs. 11.7 µg/g, $P = 0.02$), aldiz, OPKS eta POKen arteko erlazio esanguratsurik ez zen aurkitu (72). Gu eta lank.-ek (73) ere, DE talde bat aztertu zuten, zainketa pertsonalerako produktuetan aurkitzen diren substantzia batzuk, hain zuzen ere: BPA, triklosana eta ultravioleta filtro organikoak. OPKS zuten 40 emakume eta 83 emakume osasuntsuen artean ez zen desberdintasun esanguratsurik ikusi.

BPAk OPKSarekin zerikusia duten parametro hormonal eta metabolikoetan inpaktua duen aztertzeko ikerketak ere egin dira. Tarantino eta lank.-ek (74) 2013an egindako lanean OPKS zuten emakumeek kontrol taldearekin konparatuz BPA maila altuagoa izateaz aparte ($P < 0.0001$), OPKS eta BPA maila altua zutenek IR, HA, gibelego esteatosia, PCR, interleukina-6 (IL-6) maila altuagoak eta bare tamaina handiagoa zituzten, pisua alde batera utzita. Era berean, Konieczna eta lank.-ek (75) egindako kasu-kontrol ikerketan gernuko BPA OPKSaren taldean altuagoa zela adierazteaz gain ($P = 0.035$), BPA eta testosterona arteko erlazioa aurkeztu zuten ($R = 0.285$, $P = 0.004$). Bestalde, ez zuten aurkitu BPA eta GMI, gerri zirkunferentzia, intsulina eta lipidoen arteko erlazorik. Orobat, beste ikerlan batean, BPA maila altuagoaz aparte ($15.89 \mu\text{g/g} \pm 1.16$ vs. $7.3 \mu\text{g/g} \pm 1.38$, $P = 0.016$), BPA eta obesitatea eta HA arteko erlazorik ez zen ikusi (76). Aitzitik, Milanovic eta lank.-ek (77) OPKS sindromea zuten 29 emakume ikertu zituzten eta horien artean BPA maila altua zutenek gerri- altuera indizea esanguratsuki garaiagoa zuten ($P = 0.046$) eta 6.88 bider arrisku altuagoa zuten gerri zirkunferentzia 80 zm baino altuagoa izateko ($P = 0.02$). Horretaz aparte, BPA maila eta intsulina maila arteko erlazio estatistikoki esanguratsua frogatu zen ($P = 0.038$).

Azkenik, OPKSaren komorbiditateen artean antzutasuna dagoenez, Zhou eta lank.-ek (39) BPA eta obulutegietako erreserbaren arteko erlazioa ikertu zuten OPKS zuten 268 emakume antzuetan. BPA emakume guztien gernuan aurkitu zuten eta horren maila 0.32 folikulu antralen murrizketa esaguratsurekin erlazionatu zen ($P = 0.01$).

4.3.2. BPA analogoak

BPA bezala, ikusi da hauek ere *in vivo* eta *in vitro* ikerketetan hormonalki aktiboak direla eta hormona sexualekiko mendekoak diren endokrinopatietan eragina dutela (38).

Azken hiru urteetan BPA analogo desberdinen eta OPKS arteko lotura aztertzen dituzten hiru ikerketa egin dira. 2020an BPA, bisfenol S (BPS), bisfenol F (BPF), eta bisfenol AF (BPAF) odoleko mailak neurtu ziren 20 emakume osasuntsu eta OPKS zuten 19 emakumetan. Lehen aipatutako ikerketen parean, OPKS taldeko emakumeek BPA maila altuago zuten ($P = 0.042$). Hala ere, BPF eta BPAF bi taldeen laginetan ez ziren aurkitu eta BPSari dagokienez taldeen artean desberdintasun esanguratsurik ez

zen ikusi (78). 2021an Jurewicz eta lank.-ek (38), odoleko BPS, BPF eta BPA OPKS zuten 199 nerabe eta osasuntsuak ziren 158 kontroletan neurtu zituzten. Aurreko ikerketan ez bezala, BPS altuagoa zen OPKS taldean ($P=0.023$) eta BPA eta BPFren kontzentrazioak ikertutako bi taldeetan antzekoak zirela behatu zen. Era berean, odoleko BPA eta IR indizearen eta BPA eta kolesterol totalaren arteko lotura aurkitu zen OPKS zuten emakumeetan ($r= -0.233$, $P=0.001$ eta $r= -0.203$, $P=0.006$). Azkenik, duela gutxi argitaratuko ikerketa batean gernuko BPA, bisfenol AP (BPAP), BPAF, bisfenol B (BPB), BPS, bisfenol P (BPP), eta bisfenol Z (BPZ) neurtu zituzten OPKS zuten eta antzuak ziren 321 emakume eta 412 emakume osasuntsutan (79). Bisfenol guztien maila altuagoa zen OPKS zuten emakumeetan ($P<0.05$). Horrez gain, BPA, BPS eta BPAF testosterona mailarekin erlazionatzen ziren kontrol taldean ($P<0.05$).

4.3.3. Ftalatoak

Animalietan eta *in vitro* egindako ikerketetan ftalatoek esteroidogenesia eragina dutela ikusi da eta agian OPKSaren garapenean zerikusia dutela pentsatzen da (72,76). Are gehiago, DEHP ftalatoarekiko esposizioa izan duten arratoiek morfologikoki obulutegi polikistikoak garatzen dituztela ikusi da (33).

Ikerketa batean emakume talde batek zuen 8 ftalato desberdinen mailak aztertu ziren eta hurrengoak izan ziren emaitzak: MBzP maila baxuagoa zuten OPKS zuten emakumeek ($7.5\mu\text{g/g}$ vs. $11.7\mu\text{g/g}$, $P = 0.02$) eta horretaz aparte, monobutil ftalatoa, mono (2-etilhexil) ftalatoa (MEHP) eta monoetil ftalatoa gernuko kontzentrazio baxuak OPKS izateko arrisku altuarekin erlazionatu ziren. Animalietan egindako ikerketetan ftalatoek eragin antiandrogenikoa dutela aurkitu da, beraz, ikerketa honetan ikusten diren ftalato maila baxuek OPKSan ikusten den HA azaldu ditzakete (72).

Hala ere, Akgül eta lank.-ek (76) eta Akin eta lank.-ek (43) egindako ikerketetan emaitza desberdinak ikusten dira. Lehenengoan DEHP eta bere metabolitoa den MEHPa neurtu zituzten gernuan OPKS zuten 62 nerabe eta 33 kontroletan. Ftalatoen maila antzekoa izan zen bi taldeetan: DEHP ($0.40\text{ ppm} \pm 0.24$ vs. $0.49\text{ ppm} \pm 0.27$, $P=0.7$) eta MEHP ($0.13\text{ ppm} \pm 0.23$ vs. $0.14\text{ ppm} \pm 0.3$, $P=0.3$). Halaber, Akin eta bere kideek OPKS zuten 63 neraberen eta 61 nerabe osasuntsuren odolean DEHP eta

MEHP mailetan ez zuten desberdintasun esanguratsurik ikusi (DEHP batezbestekoa 2.62 (2.50-2.75) $\mu\text{g/mL}$ vs 2.71 (2.52-2.90) $\mu\text{g/mL}$ eta MEHP batezbestekoa 0.23 (0.19-0.29) $\mu\text{g/mL}$ vs 0.36 (0.18-0.54) $\mu\text{g/mL}$, $P>0.05$). Gainera, OPKS zuten nesketan ftalato mailak desoreka metabolikoarekin erlazionatu ziren, IR eta triglizeridoen mailarekin zehazki, ez aldiz, androgeno mailarekin.

Al-saleh-ek (44) IVF tratamenduan zeuden 441 emakumeren gernu laginak aztertu zituen bi egun desberdinetan, 82k OPKS zuten eta beste 359ak osasuntsuak ziren. Ftalato desberdinen metabolitoen mailak neurtu zituzten eta DEHPren 4 metabolitoak batera eta DEHPren metabolitoak diren mono-(2-etil-5-karboxipentil ftalatoa (MECPP) eta mono-(2-etil-5-oxohexyl) ftalatoa (MEOHP) bakarka neurtuta altuagoak zirela OPKS taldean ($P=0.01$, 0.011 eta 0.019) aurkitu zuten.

Aipatu diren lanetako batzuek ftalatoak folikulu mailan eragin dezaketela eta beraz lagin honetan ikertu beharko litzatekela diote eta hori da Jin eta lank.-ek egindakoa (80): IVF tratamenduan zeuden eta sindromea zuten 56 emakumeren eta beste 51 emakumeren likido folikularraren DEHP maila neurtu zuten. DEHP altuagoa zen OPKS taldean (batezbestekoa: 1.68 ng/mL eta % 95 konfidantza interbaloa: 1.27–2.13 vs. batezbestekoa: 1.21 ng/mL, eta % 95 konfidantza interbaloa: 1.06–1.38. $P<0.01$). Gainera, haurdunaldi ratioa baxuagoa izan zen OPKS eta DEHP altua zuten emakumeetan ($P=0.032$). Azkenik, *in vitro* ikusi zen granulosa zelulen androgenoen sintesia handitzen zela DEHPrekiko esposizioa eta gero.

Amaitzeko, Milankov eta lank.-ek 2023an argitaratutako ikerketan OPKS zuten 60 emakumeren gernuko 10 ftalato desberdin aztertu zituzten, horien eta sindrome metabolikoaren arteko erlazioa ebaluatzeko. Ftalato guztien gehiketaren eta parametro antropometriko desberdinen artean estatistikoki esanguratsua zen korrelazioa aurkitu zuten: GMI ($P=0.028$), gerri zirkunferentzia ($P=0.011$) eta gerri-altuera ratioa ($P=0.004$), leptina maila ($P=0.005$), lipidoen akumulazio eta erraietako adipositate indizea ($P=0.003$). Lipido profilari dagokionez, kolesterol totala ($P=0.005$), triglizerioak ($P=0.009$) eta LDL ($P=0.023$) ftalatoen baturarekin erlazionatu ziren. Horrez gain, ftalato guztien nahasketa eta odoleko glukosa eta IR indizearekin erlazioa ikusi zen. Testosteronari dagokiolarik, monometil ftalatoa honekin erlazionatu zen esanguratsuki (81).

4.3.4. Pestizidak

In vitro eta animalietan egindako ikerketek estradiolaren antzeko propietateak dituztela eta asaldura endokrino desberdinak eragin ditzaketela baieztatu dute (45). Hala ere, gizakietan ikerketa gutxi egin dira.

Aurretiaz aipatutako Vagi eta lank.-ek (72) 2014an egindako ikerketaren emaitzek ez zuten POK eta OPKS arteko erlazioirik ikusi. Guo eta lank.-en (45) ikerketan emaitza desberdinak agertu ziren. Ikerlariak OPKS zuten 84 emakumeren eta 94 emakume osasuntsuren odoleko POK mailak neurtu zituzten eta hurrengo aztertu zen: hexaklorozikloexano (HCH) maila ez zen desberdina izan taldeen artean, aldiz, DDTren metabolitoak diren *p,p'*-DDT eta *o,p'*-DDT mailak altuagoak ziren OPKS taldean ($P=0.016$ eta <0.0001) eta *o,p'*-DDT maila LH/FSH, testosterona eta triglizerido mailekin erlazionatzen zen.

Kutsatzaile organiko tipiko gehiago aztertu ziren ikerketa batean POKak ere zeuden. OPKS zuten 50 emakumeren eta osasuntsu zeuden 30 emakumeren odola aztertu zuten eta OPKS zuten emakumeetan POKen gehieketaren maila altuagoa ikusi zen (3.24 vs. 5.67, $P<0.05$), eta POKak bakarka neurtzean ere erlazioa ikusi zen, bereziki DDTren degradazio produktua den diklorodifenildikloroetilenoa (*p,p'*-DDE) eta OPKS artean ($P=0.01$). Aukera-arrazoiak 3.00 *p,p'*-DDErako (95 % CI, 1.16–7.73), 1.91 hexakloro bentzenorako (95 % CI, 0.76–4.79) eta 1.54 (95 % CI, 0.62–3.82) *b*-HCHrako izan ziren. Horiek hirurak batuz, OPKS izateko aukera-arrazoia 4.89 (95 % CI, 1.81–13.2) zen. Gainera *p,p'*-DDE eta glukosa eta intsulina maila eta IR arteko lotura ikusi zen ($P<0.05$). Ikerlan honetan, pestizidetaz aparte, OPKS eta BPK eta hidrokarburo aromatiko poliziklikoen artean erlazio estatistikoki esanguratsua aurkitu zen, OPKS eta BPA artean, aldiz, ez (46).

4.3.5. Metal astunak eta beste oligoelementuak

Horiekiko gehiegizko esposizioa disfuntzio askorekin erlazionatu da: estres oxidatzailea, erantzun inflamatorioa eta toxizitate endokrinoa (82). Beraz, gaixotasun endokrinoak eragin ditzaketenez ikertzaile askok DE kontsideratzen dituzte (49).

Metal astunek ekoizten dituzten ROSeK (*reactive oxygen species*), lipidoak, proteinak, DNA eta mintz zelularrak kaltetu eta apoptosia eta ehunen degradazioa eragin

dezakete (48,83). Prozesu horiek efektu endokrinoak eragiten dituzte eta ikerketa epidemiologiko askok agerian utzi dute metalek hormona sexualen mailak aldatu ditzaketela (50). Animalietan egindako ikerketetan metal astunek hormonetan duten eragina ikusi da. Horiekiko esposizioak folikuluen atresia eta obulutegietako kisteen eraketa eragiten du arratoietan, OPKSaren ezaugarria dena (49,82).

Beraz, metalak OPKSaren garapenean eta etiologian parte hartzen dutelaren ebidentzia dago.

Azken hamarkadan zenbait ikerketa egin dira metalek OPKSan duten paper ikasteko: sindromearen garapenean eta etiologian duten eginkizuna konfirmatzeko, horien ekintza oxidatzailea edota inflammatzailea ikusteko eta emakumeetan arazo metabolikoak piztu ditzaketen ezagutzeko.

2020an Kirmizi eta lank.-ek (83) OPKS zuten 84 emakumeen eta osasuntsu zeuden 70 emakumeen odoleko artseniko (As), kromo (Cr), kadmio (Cd), merkurio (Hg), berun (Pb), antimonio (Sb), zink (Zn) eta kupre (Cu) mailak neurtu zituzten eta metal horien eta zenbait parametro oxidatzaile, inflamatorio eta endokrinoen arteko erlazioa ebaluatu zuten. Alde batetik, markatzaile oxidatzaile eta inflamatorioak diren egoera oxidatzaile totala ($P = 0.008$), PCR ($P < 0.001$) eta tumore nekrosi faktorea (TNF α) ($P < 0.001$) OPKS taldean altuagoak ziren, eta egoera antioxidatzaile totala ($P = 0.002$) eta antioxidatzaile entzimatikoa den superoxido dismutasa ($P = 0.006$) mailak, aldiz, baxuagoak ziren OPKS taldean. Datu horiek sindromea egoera proinflammatzailea eta oxidatzailea dela baieztatzen dute. Bestalde, Sb ($P < 0.001$), Cd ($P < 0.001$), Pb ($P < 0.001$) eta Hg ($P < 0.001$) mailak OPKSan altuagoak ziren. Aldi berean, Sb glukosa eta IR indizearen positiboki erlazionatzen zen, Cd, horietaz aparte intsulina mailarekin ere erlazionatzen zen. Berunak, aldiz, erlazio positiboa glukosa mailarekin ($P < 0.05$) bakarrik aurkeztu zuen. Hala ere, Zn ($P = 0.010$) eta Cu ($P = 0.030$) OPKS taldean baxuagoak ziren. Zinkak eragin antioxidatzaile dauka, beraz sindrome honetan eragin babeslea izan dezake eta agian egoera oxidatzaile hori aurre egiteagatik agortuta dago, baina Cu, aldiz, oxidatzailea da.

2021ean egindako antzeko ikerketa batean odoleko artseniko (As), Cd, Cr, Pb eta Hg mailak neurtu ziren OPKS zuten 56 neska eta 50 kontrolatan eta metal horien eta superoxido dismutasa eta glutathionaren arteko lotura ikusi zuten. Azken hori estres

oxidatzailetik babesten duen molekula da. Odoleko As, Cd, Pb, eta Hg mailak altuagoak ziren OPKS taldean ($P < 0.001$) eta talde horretan ere odoleko glutaciona eta superoxido dismutasa baxuagoak ziren ($P < 0.001$). Halaber, glutaciona eta As ($P < 0.01$), glutaciona eta Pb ($P < 0.05$), glutaciona eta Hg ($P < 0.01$) eta superoxido dismutasa eta As eta Pb arteko arteko erlazio negatiboa ($P < 0.05$) ikusi zen (50).

2022an Zhang eta lank.-ek (82) IVF tratamenduan zeuden 80 emakumeren odoleko metal astunen mailak neurtu zituzten, horietako erdiek OPKS zutelarik. Cr ($P = 0.015$), Hg ($P < 0.001$) eta Cu ($P = 0.017$) OPKS zuten pazienteetan altuagoa zen eta Mn, Pb, selenio (Se), eta Zn mailei dagokienez, ez zen desberdintasunik ikusi taldeen artean. Cr LHrekin positiboki erlazionatu zen ($P = 0.033$), Hg LH ($P < 0.001$), testosterona ($P = 0.008$), IL-6 ($P = 0.002$) eta TNF α -rekin ($P = 0.026$) eta Cu azkenik, LDL ($P = 0.021$), IL-6 ($P = 0.008$), TNF α ($P = 0.002$) eta odoleko zelula zurien mailarekin erlazionatu zen ($P = 0.008$). Gainera, Cu maila altuagoa izan zen IVF jaso zuten eta haurdun geratu ez ziren emakumeetan haurdun zeudenak baino.

Lagin nahiko handiko ikerketa bat egin zen 2021ean: OPKS zuten 369 emakume eta sindromea ez zuten 441 emakumerekin. Odoleko Pb ($P < 0.0019$), As ($P < 0.001$) eta Ba ($P = 0.02$) mailak OPKS izateko arriskuarekin erlazionatu ziren, Hg eta Cd aldiz, ez. Metal guztiak batera nahastuta ere OPKS izateko probabilitate handiarekin erlazionatu ziren eta gainera, lotura hori handiagoa zen GMI >24 zuten emakumeetan. Bestalde, maila altuan aurkitu ziren metalek odoleko zenbait parametrorekin harremanetan zeuden: As eta LH eta LH/FSH ratioa, Ba eta FSH maila baxua eta Pb eta intsulina maila eta IR indizea (49).

Egin ziren lehenengo ikerketek ez zituzten hainbat parametro ikertzen eta ez ziren hain konpletoak. Horien artean Kurdoglu eta lank.-eena dago (84), zeinetan ikerlariek 35 kasu eta 30 kontrolen odolean Cu, Zn, manganesoa (Mn), Mg, Cd, kobaltoa (Co) eta Pb neurtu zituzten. Cu ($P < 0.001$) eta Zn ($P < 0.05$) altuagoak ziren OPKS taldean eta Mn eta Pb baxuagoak ($P < 0.01$). Mn-ak gorputza estres oxidatzailetik babesten du, beraz agortuta egon daiteke bere defentsa antioxidatzailea dela eta, Pb-ak aldiz, estres oxidatzailea handitzen du.

Horietako beste ikerketa bat Zheng eta lank.-eena da (85). Odoleko nikela (Ni) eta Cu maila altuagoak ziren ($P = 0.000$.) OPKS zuten 96 emakumetan, Zn, ordea, altuagoa

zen osasuntsuak ziren 105 emakumetan ($P = 0.009$). Gainera, Ni, Cu eta Zn metalek OPKSren patogenesia garrantzia izan dezakete hormona sexuarekin aurkeztu zuten erlazioa dela eta: Cu LH eta testosterona handipenaren erlazioan zuten ($P = 0.003$ eta $P = 0.009$) eta Zn, aldiz, LH jaitsierarekin ($P = 0.002$). Horiek OPKSan ikusten diren aldaketa hormonalekin bat egiten duten datuak dira. Hala ere, intsulinarekin, glukosarekin, kolesterolarekin eta triglizeridoekin ez zuten erlazioirik erakutsi.

Amaitzeko, Pokorska eta al.-ek (48) OPKS zuten 47 emakumeren eta osasuntsuak ziren 16 emakumeren eritrozitoen Zn, Ni, burdina (Fe), Mn, Cu eta Mg mailak neurtu zituzten. Zn, Fe, Mn, Cu eta Mg mailetan ez zen desberdintasunik ikusi taldeen artean, aldiz, Ni altuagoa zen OPKS zutenetan kontrol taldean baino ($P = 0.005$). Horrekin batera, OPKS eta obesitatea zutenetan Mg testosteronarekin positiboki erlazioatzen zen. Obesitaterik ez zutenetan, aldiz, Zn testosteronarekin eta Ni LHrekin eta estradiolarekin positiboki erlazioatzen ziren eta Mg estradiolarekin negatiboki erlazioatzen zen.

5. EZTABAIDA

OPKS oso ohikoa den gaixotasun endokrinoa da emakumeen artean. Joera genetikoaz aparte, ingurumen faktoreek eta DEek zehazki, honen garapenean zerikusia dutela pentsatzen da. Lan honetan, OPKSri eta DEei buruzko gaurkotutako informazioa batzeaz aparte, OPKSren eta DEen arteko erlazio aztertu da.

5.1. OBULUTEGI POLIKISTIKOAREN SINDROMEAK

OPKS duten emakumeek mundu osoko populazioaren zati handi bat osatzen dute. Erabiltzen diren irizpide diagnostikoen arabera prebalentzia desberdina da: NIH-ren irizpideen arabera % 6,1koa da, Rotterdam irizpideen arabera % 19,9koa eta *The Androgen Excess and PCOS criteria*-ren arabera % 15,3koa (2). Denbora luzez desadostasunak egon dira zein irizpide erabiltzearekin, baina 2012an *National Institutes of Health Consensus Conference Panel*-ak Rotterdam irizpideak erabiltzea eta OPKSren fenotipoa zehaztea gomendatu zuen.

Prebalentzia beste gaixotasun metabolikoen antzekoa den arren, adibidez DMrena, azken hori buruzko ikerketa askoz gehiago egin dira betidanik, gaur egun barne. PubMed-en DMri buruzko 597.203 artikulua daude 1797 urtetik eta OPKSren kasuan,

21.901 artikulua daude 1947tik. OPKSri buruzko ikerketak azken bi hamarkadetan gailendu diren arren, honen kasuak askoz lehenago deskribatu dira baina ez zen izan 1935ra arte OPKS bere osotasunean deskribatu zela eta 1990ra arte WHO-ak gaixotasun bat kontsideratu zuela. Horren arrazoia ikerkuntza zientifikoak historikoki emakumeen beharrak oharkabetu dituela izan daiteke. Izan ere, ikerkuntza mailan emakumearen irudia itzalean egon da duela gutxi arte: 2020an biologiako ikerketetan emakumeak langileen % 46a ziren 2017an % 37a ziren arren (86). Beraz, emakumeak gutxinaka ikerkuntza arloan kontuan izaten ari dira eta hori emakumeen gaixotasunak gero eta gehiago ikertzearen zergatia izan daiteke.

OPKS gaixotasun oso konplexua da, izan ere, aldarte desberdinen multzo bat da: HA edota obulazioaren disfunzioaz aparte, pazienteek ugalketa-konplikazioak, disfunzio metabolikoa, minbizia eta arazo psikologiko eta psikiatrikoak izateko arrisku altuagoa dute, beste askoren artean. Beraz, osasunean oro har eragiten du eta bizi kalitatean inpaktu handia duelako ezin da gutxietsi.

Beraz, OPKSk pazienteen bizitzan duen inpaktua dela eta diagnostikoa ahalik eta azkarren burutzea ezinbestekoa da, pazienteek haien klinikaren iturria ezagutzeko eta bakoitzari dagokion tratamendu aproposena emateko. 1385 emakumeri egindako ikerketa batean OPKS diagnostikatzeko emakumeen herenak 2 edo urte gehiago eta emakumeen erdiak 3 profesional edo gehiago behar izana ezagutarazi zuten. Gainera, bakarrik emakumeen % 35,2a eta % 15,6a diagnostiko esperientziarekin eta jasotako informazioarekin gustora egon ziren, hurrenez hurren (25).

Osasun-langileek duten desinformazioa izan daiteke diagnostiko berantiar horren eta pazienteak pozik ez egotearen zergatia. 630 ginekologo eta endokrinologoei egindako inkesta batean langileen % 28ak ez zekiela zein irizpide diagnostiko erabiltzen zuten ikusi zen, bestalde, herenak baino gehiagok diagnostikorako obulutegian kistek egotea ezinbestekoa dela pentsatzen zuten eta komorbilitatei dagokienez, gehienak (>% 85) arrisku kardiometabolikoen jakitun zeuden arren, askoz gutxiagok ezagutzen zuten depresioa, antsietatea eta bizi kalitate baxua izateko arrisku altua (87). Datu kezagarri horiek medikuen formakuntza beharraz ohartarazten du.

Gaixotasun honen maneia nahiko zaila da fisiopatologia eta etiologiari buruzko ikerketa gutxi daudelako. Ikertzaileak ados daude gaixotasun honen fisiopatologian

osagai hormonaletaz aparte, inflamazioak eta oxidazioak ere parte hartzen dutela. Asalduren agerpenean faktore etiologiko desberdinek laguntzen dute: joera genetikoak eta ingurumen faktoreak, hau da, polimorfismo genetiko desberdinak eta DE diren kutsatzaileak disfuntzio metabolikoak eta, beraz, OPKS, induzitu ahal dutela ikusi da. Hala ere, eragile kausala zein den ebidentzia nahikorik ez dagoenez, OPKSk ez dauka kausazko tratamendurik. Horregatik, klinika eta pazientearen beharren arabera tratamendu sintomatikoa erabiltzen dute medikuek. Duela urte askotik erabili diren medikamentuek albo-ondorio ugari dituzten arren, azken urteetan esperantzarriak diren tratamendu berriak ikertu dira: ikerketa faseetan dauden estrogeno endogenoen antzekoak diren 17-estradiola, estradiol baleratoa eta estetrola eta jada merkatuan dauden inositolak eta konplementu antioxidatzaileak. Azken bi horiek medikuek buruan izan beharko zituzten tratamenduak dira eta, ondo azalduz horien ezaugarriak, pazienteei aukera komenigarri bezala aurkeztu. Gainera, haurdun geratu nahi dutenen artean ikerketek IVM modalitatea komenigarria dela diote.

Tratamenduari dagokionez aipagarria den beste datu bat kirurgia bariatrikoaren ostean kasuen % 96an OPKS sendatzen dela da (27). Hala ere, oso gutxi izan dira datu horiek baieztatzeko egindako lanak, beraz, nahitaezkoa izan beharko litzateke horretan sakontzea, emaitzak arrigarriak direlako. OPKS duten emakumeetan kirurgia bariatrikoa $\text{BMI} \geq 40 \text{kg/m}^2$ edo $\geq 35 \text{kg/m}^2$ eta komorbilitateak badaude indikatuta dago, beste emakume osasuntsuetan bezala. Agian OPKS komorbilitateak jo beharko litzateke horrek dakartzan hainbat arrisku larriengatik eta $\text{BMI} \geq 35 \text{kg/m}^2$ bada OPKS duten emakumeei eskaintzea.

Edozein modutan ere, esan bezala, tratamendurik aproposena kausazkoa izango litzateke, baina etiologia zehaztazunez ezagutu arte ezin izango da bilatu. Fisiopatologia eta etiologia eta tratamendu egokia aurkitzeko ikerketa gehiago eta finantziario gehiago behar da.

OPKS eta emakumeen gaixotasunak orokorrean ikerkuntza arloan gutxi finantziatzen diren gaixotasunak dira, azken urteetan arazo hori gero eta gutxiago ikusten den arren. Ikerketa batean alderatu da NIH-ak 2006tik 2015era gaixotasun desberdinen ikerkuntzarako inbertitu duen dirua. OPKSren antzeko morbiditate eta bizitzako inpaktu negatiboa duten eta antzekoa edo baxuagoa duten mortalitatea eta prebalentzia

duten artritis reumatoide, tuberkulosi eta lupus eritematoso sistemikoarekin konparatu da. Inbertitutako dirua 215,12 milioi \$, 454,39 milioi \$, 773,77 milioi \$ eta 609,52 milioi \$ izan dira, hurrenez hurren (88). Ezinbestekoa izango da OPKSren ikerketentzako diru gehiago inbertitzea, hain konplexua eta bizitzan inpaktu hain handia duen gaixotasuna guztiz ulertzeko eta tratamendu egokia ezartzeko.

5.2. DISRUPTORE ENDOKRINOAK

Industrializazio, urbanizazio eta kontsumismoaren garapena dela eta, azken hamarkadetan kutsatzaileen mailen gorakada egon da. Toxiko horiek bai ingurumenean bai izaki bizidunen osasunean eragiten dute. Aipatutako kalteak ezagutu zirenetik, herrialde garatuetan legeak eta prebentzio estrategiak burutu dira toxiko horien mailak murrizteko, batik bat industria eta garraioan. Hala eta guztiz ere, Europako biztanleriaren % 80ak WHO-ak gomendatzen duen airearen kutsadurarekiko esposizio maila baino altuagoa jasaten du (89).

Kutsatzaile horietako batzuk DE dira. Gaur egun 1000 produktu baino gehiago DE kontsideratzen dira baina egia esan, errealitatean 4000 baino gehiago daudela estimatzen da (36). Horien artean, bifeniloak, dioxinak, plastifikatzaileak, pestizidak eta metal astunak daude, beste askorekin batera.

DEekiko esposizioa etengabekoa da eta sistema endokrinoaren jarduera oztopatzeko ahalmena dute. Alde batetik, hormonien agonista edo antagonista bezala jokatu dezakete eta gainera, azken urteetan egindako lanek geneen adierazpenean eragina dutela aztertu da. Aldaketa horiek gertatzeko momenturik sentiberena hardunaldia da, hau da, haurdunaldian zeharreko DEekiko esposizioak umeak gaixotasun endokrino desberdinak izateko sentikortasuna areagotzen du. Horregatik, bizitzaren momentu guztietan esposizioaren prebentzioa sustatu behar den arren, haurdunaldia honetarako une giltzarria da eta, hortaz, haurdun dauden emakumeei eta beste populazio sentiberari zenbait indikazio emar behar zaizkie: pestizidekin kontaktuan egon diren janariak sahiestea, arrain urdin eta krustazeoen kontsumoa mugatzea metal astunak dituztelako, plastikoetan ontziratutako janaria sahiestea, fragantziarik gabeko kosmetiko naturalak erabiltzea eta etxea erregulariki aireztatzea. Era honetan, DE ezberdinen efektu desberdinak ekidin ahalko dira (35,36).

DEek pertsonaren arabera gorputzean duten eragina desberdina da: batzuk gaixotasun konplexuak garatu ditzakete, beste batzuk disfunzio arinak eta beste batzuek ezer ez, joera genetikoak parte hartzen baitu. DEek osasunean daukaten eragina ikasteko animalietan hainbat ikerketa egin dira baina, gizakietan ez hainbeste. Argitaratutako lanetan oinarrituz, DEak tiroide guruineko eta giltzurrun gaineko guruineko gorabeherekin, DM, obesitatea eta asaldura neurologikoekin erlazionatu dira.

Substantzia horiekiko oso sentibera den sistema ugalketa-aparatua da. DEek semenaren kalitatearen eta barrabilen bolumenaren murrizketarekin eta barrabiletako eta prostatako minbiziarekin zerikusia dutela pentsatzen dute ikerlariek. Emakumezkoen kasuan, hilabetero hormonek estuki erregulatzen dituzten aldaketa ziklikoak direla eta, posiblea da eragin androgenikoa edo antiandrogenikoa eta estrogenikoa edo antiestrogenikoa izan dezaketen DEekiko sentikorrakoak izatea. Disruptore mota eta dosiaren arabera eragin desberdinak deskribatu dira emakumezkoen ugalketa-aparatuan: hilerokoaren irregulartasuna, pubertaro goiztiarra, OPKS, endometriosisa, konplikazio obstetrikokoak, minbizi desberdinak eta abar. Beste puntu interesgarri bat antzutasuna da, emakumezkoen kasuan obozitoen kantitatea jaiotzetik finkatuta dagoenez eta obulutegietan zelula amarik ez dagoenez, emakumeen ugalkortasuna ingurumen faktoreekiko sentikorra da.

Aipatutako eragin desiragaitzak direla, toxiko horien erabileraren legedia eta estrategiak egin beharko ziren mota honetako kutsadura murrizteko. Europa mailan toxiko batzuen mugako mailak ezarri dira eta kutsatzaileak muga horien gainetik egotekotan, prebentzio estrategia eta programa desberdinak bultzatzen dira. Hala ere, oso gutxi dira horrela kontrolatuta dauden kutsatzaileak (90). Bestalde, DE diren toxiko batzuk debekatuta daude: DDT Europa eta Estatu Batuetan (33), BPK ia herrialde guztietan (16) eta BPA eta ftalatoak Espainian debekatuta daude (91). Dena den, horiek jada kutsatutako airean, uran, jakietan eta objektuetan daude eta gainera, herrialde askotan oraindik ez daude erregulatuta.

Amaitzeko, ura eta janariaren garbiketa prozesuak suspertu eta toxikoak ez diren beste materialen erabilera sustatu beharko litzateke, ezagutzen diren kutsatzaileek ingurumenean eta izaki bizidun desberdinetan duten albo-ondorioak sahiesteko.

5.3. OBULUTEGI POLIKISTIKOAREN SINDROMEAREN ETA DISRUPTORE ENDOKRINOEN ARTEKO ERLAZIOA

Lan honen azken helburua eta garrantzitsuenetarikoa, DE eta OPKS arteko erlazioa zehazki definitzea da. *In vitro* eta animalietan egindako ikerketek ebidentzia asko aurkezten duten arren, hori erakusteko emakumeekin ikerketa gutxi egin dira. Errebisio bibliografiko honetan gaur egun arte emakumeetan egin diren behaketa-ikerketak analizatu eta emaitzak alderatu dira.

BPA da ikerketa horien protagonista, hormona sexualekin duen antzekotasuna eta karraskarrietan eragiten duen OPKSaren antzeko sindrome kliniko, morfologiko eta endokrinoa dela eta.

2002an Takeuchi eta lank.-ek BPA maila neurtu zuten OPKS zuten eta osasuntsuak ziren emakumeetan eta BPA OPKS zuten emakumeetan altuagoa zela ikusi zuten. Honen ostean, munduko leku desberdinetan eta lagin desberdinak (odola, gernua eta likido folikularra) erabiliz ikerketa gehiago egin dira. Gehienetan OPKS duten emakumeetan osasuntsuetan baino BPA maila altuagoa aurkitu da, bakarrik bi ikerketa egon dira non BPA eta OPKS artean ez den erlazorik aurkitu.

BPA neurtzeaz aparte ikerlariak honen eta OPKSan ikusi ahal diren beste parametroen arteko erlazioa zehazten saiatu dira, BPA OPKSaren fenotipoa edota pronostikoa aldatzeko edo okertzeko gai delaren iritsia izanez. Nahiz eta hainbat lanek BPA eta androgeno, IR eta pisuaren arteko erlazioa adierazi duten, beste batzuk ez dute aurkitu. Azkenik, BPA eta OPKSren konplikazioa den antzutasunaren arteko lotura frogatu zen ikerketa batean.

Beraz, BPAk OPKSaren patogenesisian zerikusia izatea nahiko posiblea da, eragile etiologiko bezala edota fenotipo larriago bat izateko arrisku faktore bezala.

Edozein modutan ere aipatutako ikerketa askok testosteronak eta BPAak izan dezaketen erlazio bidimentsionalari buruz hitz egiten dute. Hau da, BPAk OPKSaren etiologian parte hartu dezake testosteronaren maila igoz, baina OPKS duten emakumeetan BPA altua egon daiteke HA dela eta. Beste era batean esanda, BPAREN maila altua OPKSaren ondorio bat izan daiteke eta ez kausa bat. Izan ere, gibelego entzima den uridinadifosfonato glukuroniltransferasak BPAREN kanporaketan parte

hartzen du eta testosterona maila altuek entzima honen aktibitatea murrizten dute, BPA maila altua eraginez (68,75,76).

Bestetik, ftalatoek OPKSan daukaten eragina aztertzeke ikerketa gutxiago egin dira eta trinkotasunik gabeko emaitzak aurkitu dira. Alde batetik, MBzP, MEHP eta monobutil eta monoetil ftalatoen maila baxuek OPKS izateko arriskuarekin erlazionatzen ziren ikerketa batean. Emaitza hori animalietan egindako ikerketekin bat dator, izan ere, ftalatoek eragin antiandrogenikoa dute. Beste lanetan ez da inolako erlazorik ikusi ftalato eta sindromearen artean. Aldiz, burututako bi lanetan DEHPren zenbait metabolito altuagoak izan ziren OPKS taldean, batean DEHP gernuan neurtu zen eta bestean likido folikularrean.

Ftalatoen ikerketetan ere, ftalato eta beste aldarte endokrinoen arteko erlazioa bilatu zen. Aztertutako pare bat ikerketetan ftalatoak IR, parametro lipidiko eta pisuarekin erlazionatu ziren, ez ordez, androgeno mailekin. Beste lan batean, aldiz, DEHPrekiko esposizioa eta gero granulosa zeluletan androgenoen sintesia handitzen zela ikusi zen *in vitro*. Amaitzeko, haurdunaldi ratioa baxuagoa izan zen OPKS eta DEHP altua zuten emakumeetan.

Metal astunak aztertu diren DEen beste multzoa izan da. 7 artikulua desberdin aztertu dira eta emaitza batzuk amankomunak diren arren, beste batzuk ez dira trinkoak. Aipatzeko, eragin toxiko eta oxidatzailea duten Hg, Cd eta As OPKS duten emakumeetan maila altuagoetan ikusi dira. Era berean, Ni ere altuagoa ikusi da ikerketa bitan, honek, aldiz, eragin antioxidatzailea duenez, eragin babeslea eta onuragarria izan dezake sindromea duten emakumeetan. Bestalde, oxidatzaileak ere diren Pb eta Cu ikerketa gehienetan sindromedun emakumeetan mailak altuagoak izan dira baina beste batzuetan baxu egon dira. Era berean, eragin antioxidatzaile duen Zn ikerketa batean altu egon den arren, beste bitan baxu egon da.

Berriro ere, metalen mailak osasuntsu eta OPKS duten emakumeetan neurtzeaz aparte, ikerlariak metal horien eta beste parametro analitikoaren arteko erlazioak aztertu dituzte. Lehenengo eta behin, bi ikerketa-taldeek OPKS zuten emakumeetan markatzaile oxidatzaile eta inflammatzaileen maila altuak eta antioxidatzaileen maila baxuak aurkitu zituzten, sindromea egoera oxidatzailea dela konfirmatuz. Beste ikerketek metal

astunen eta IR, testosterona, profil lipidikoa eta haurdun geratzeko porrotaren artean zenbait erlazio aurkitu zituzten arren, hori ez zen berdina izan ikerketa guztietan.

Beraz, emaitzek metal astunen eta OPKS arteko erlazioa iradokitzen dute. Eragin horretan batez ere eragin toxikoa eta oxidatzailea duten Hg, Cd eta As daude. Horretaz aparte, metalek sindrome metabolikoarekin, testosterona mailarekin eta haurdunaldi tasekin zerikusia izan dezaketela esan daiteke, baina ezin da baieztatu.

BPA, ftalatoak eta metal astunetaz aparte, errebisio honetan OPKSren eta BPA analogoen eta pestiziden arteko erlazioak aztertu dituzten ikerketak analizatu dira. Hala ere, ikerketa gutxi dira eta horien emaitzak kontraesankorrak dira. Beraz, ikerketa gehiago burutu beharko dira horien arteko erlazioa ezartzeko.

Errebisioan aipatutako lanen emaitzak alderatzea zaila izan daiteke, izan ere, ikertzaile talde bakoitzak protokolo desberdinak erabili ditu. Beraz, lagin handiak dtuzten ikerketa multizentrikoak egitea proposatu beharko litzateke eta horietan ikerketa protokolo komun bat egon behar da: parte hartzaileen inklusio eta eskusio irizpide berdinak (antzeko adina eta etnia, patologia edo tratamendu nabarmenak dutenak baztertu eta OPKSren diagnostikoa irizpide berdinekin egitea), lagin biologiko berdina erabiltzea paziente guztietan eta obulazio zikloaren momentu berdinean ateratzea eta detekzio metodo berdinak eta aurreratuak erabiltzea. Modu honetan emaitzak konparagarriak eta esanguratsuagoak izango lirateke.

Gainera, laginaren eta momentuaren arabera esposizioa desberdina denez, gorputzeko lagin desberdinak eta errepikatutako neurkenak hartzen badira agian informazio gehiago ateratzeko baliagarria izan daiteke (adibidez, 24 orduko gernua). Baita ere, lehen aipatutako HAK BPA maila igo ahal duenez eta ftalatoek eragin antiandrogenikoa dutenez, HA ez duten sindromedun emakumeak ikertzea aproposa izango litzateke eragin hori aztertzeko.

Hala ere, mota horretako kasu-kontrol eta zeharkako behaketa-ikerketa horietan substantzia toxikoen mailak OPKSren diagnostikoa eta ondoren neurtzen direnez, gaixotasuna agertu aurretiko DEekiko esposizioa ezin da baieztatu eta beraz, ezin da kausazko erlazioa konfirmatu. Ondorio gisa, kausazko erlazioa zehazteko ikerketarik aproposena kohorte ikerketa prospektibo bat izango litzateke, non DEekiko esposizioa

izan duten eta izan ez duten haurdunen alabek eta neska txikiek epe luzean monitorizatu eta OPKS garatu duten edo ez aztertuko zen.

Laburbilduz, emakumezkoen gaixotasunei buruzko ikerketa gehiago egin beharko ziren. Kasu honetan, OPKSren eta DEen arteko erlazioari buruzkoak, aurrean aipatutako irizpideak kontutan izanda ikerketa desberdinen emaitzak konparagarriak izateko, OPKSren etiologia posiblea ezartzeko eta kausazko tratamendua aurkitzeko.

6. ONDORIOAK

- OPKSren prebalentzia oso altua da eta pazienteen bizitzan duen inpaktu handia ukazina da. Hala ere, honen etiologia eta fisiopatologia zehaztasunez ezagutzeko oraindik ikerketa lan handia egiteko beharra dago.
- OPKSren tratamendua dinamikoa eta diziplina anitzekoa izan beharko litzateke, pazienteen klinika eta beharren arabera. Kausazko tratamendua edo tratamendu espezifikoa bilatzen den bitartean, profesionalek emaitza oso onak azaldu dituzten eta tratamendu konbentzionalak baino albo-ondorio gutxiago dituzten tratamendu berriak buruan izatea eta pazienteei alternatiba gisa eskaintzea gomendatu beharko zen.
- OPKSren antzeko prebalentzia duten beste gaixotasunekin alderatuz, OPKSri buruzko ikerketa askoz gutxiago egin dira, beste arrazoien artean, emakumezkoen gaixotasunak ikerkuntza arloan gutxi finantziatzen diren gaixotasunak direlako. Zientzia arloan genero-alborapena dagoela ezagutzea eta honen aurka lan egitea lehentasuna izan beharko litzateke.
- DE ingurumenean nonahi dauden substantzia potentzialki toxikoak dira. Sistema endokrinoaren jarduera normala oztopatzeaz aparte, geneen adierazpenean eragina izan dezaketela ikusi da eta organismoaren ia edozein aparatutan aldarreak eragin ditzakete. Haurdunaldia eta bizitzako lehenengo urteak esposizioarekiko momenturik sentiberenak dira.
- Hortaz, DEak mehatxu bat kontsideratu behar dira eta mundu mailan horien erabileraren mugapena edo debekua kontrolatzea garrantzi handikoa da. Osasungintza mailan horien esposizioari buruzko heziketa eta prebentzio programak sustatuz, batez ere, profesional eta biztanleria sentiberenari.

- *In vitro* eta animalietan egindako ikerketek hainbat DE eta OPKSren arteko erlazio posiblea agerian uzten duten arren, gutxi dira emakumeetan egindako ikerketak. Gaur egun arte burutu diren behaketa-ikerketek DEek OPKSren etiologian eta fenotipoan inpaktua dutela iradokitzen dute, batez ere BPA eta metal astun batzuk. Hala ere, beste kasu batzuetan emaitzak ez dira guztiz esanguratsuak.
- Ikerlan gehiago egin beharko ziren OPKS eta DEen arteko erlazioa baieztatzeko. Ahal dela, epe luzeko kohorte ikerketak, lagin handiagoeekin eta protokolo amankomunekin.

7. BIBLIOGRAFIA

1. Azziz R. Reproductive endocrinology and infertility: Clinical expert series polycystic ovary syndrome. *Obstetrics and Gynecology*. 2018;132(2):321–36.
2. Yildiz BO, Bozdogan G, Yapici Z, Esinler I, Yarali H. Prevalence, phenotype and cardiometabolic risk of polycystic ovary syndrome under different diagnostic criteria. *Human Reproduction*. 2012;27(10):3067–73.
3. Escobar-Morreale HF. Polycystic ovary syndrome: Definition, aetiology, diagnosis and treatment. *Nature Reviews Endocrinology*. Nature Publishing Group. 2018;14:70–84.
4. Meier RK. Polycystic Ovary Syndrome. *Nursing Clinics of North America*. W.B. Saunders. 2018;54:407–20.
5. Yildiz BO, Bolour S, Woods K, Moore A, Azziz R. Visually scoring hirsutism. *Human Reproduction Update*. 2009;16:51–64.
6. Lizneva D, Gavrilova-Jordan L, Walker W, Azziz R. Androgen excess: Investigations and management. *Best Practice and Research: Clinical Obstetrics and Gynaecology*. Bailliere Tindall Ltd. 2016;37:98–118.
7. Zore T, Joshi N V., Lizneva D, Azziz R. Polycystic Ovarian Syndrome: Long-Term Health Consequences. *Semin Reprod Med*. 2017;35(3):271–81.

8. Hoeger KM, Mph MD, Dokras A, Piltonen T. Update on PCOS: Consequences, Challenges and Guiding Treatment. Erabilgarri: <https://academic.oup.com/jcem/advancearticle/doi/10.1210/clinem/dgaa839/5992309>
9. Jin P, Xie Y. Treatment strategies for women with polycystic ovary syndrome. *Gynecological Endocrinology*. Taylor and Francis Ltd. 2018;34: 272–7.
10. Bednarska S, Siejka A. The pathogenesis and treatment of polycystic ovary syndrome: What's new? *Advances in Clinical and Experimental Medicine*. Wroclaw University of Medicine. 2017;26:359–67.
11. Guastella E, Longo RA, Carmina E. Clinical and endocrine characteristics of the main polycystic ovary syndrome phenotypes. *Fertil Steril*. 2010;94(6):2197–201.
12. Welt CK. Genetics of Polycystic Ovary Syndrome: What is New? *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. W.B. Saunders. 2021;50:71–82.
13. Yang O, Kim HL, Weon JI, Seo YR. Endocrine-disrupting Chemicals: Review of Toxicological Mechanisms Using Molecular Pathway Analysis. *J Cancer Prev*. 2015;20(1):12–24.
14. Thomas Zoeller R, Brown TR, Doan LL, Gore AC, Skakkebaek NE, Soto AM, et al. Endocrine-disrupting chemicals and public health protection: A statement of principles from the Endocrine Society. *Endocrinology*. 2012;153(9):4097–110.
15. Diamanti-Kandarakis E, Bourguignon JP, Giudice LC, Hauser R, Prins GS, Soto AM, et al. Endocrine-disrupting chemicals: An Endocrine Society scientific statement. *Endocrine Reviews*. 2009;20: 293–342.
16. Yilmaz B, Terekeci H, Sandal S, Kelestimur F. Endocrine disrupting chemicals: exposure, effects on human health, mechanism of action, models for testing and strategies for prevention. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. Springer. 2020;21:127–47.

17. Takeuchi T, Tsutsumi O. Serum bisphenol a concentrations showed gender differences, possibly linked to androgen levels. *Biochem Biophys Res Commun.* 2002;291(1):76–8.
18. Sirmans SM, Pate KA. Epidemiology, diagnosis, and management of polycystic ovary syndrome. *Clin Epidemiol.* 2013;18;6(1):1–13.
19. Dewailly D, Lujan ME, Carmina E, Cedars MI, Laven J, Norman RJ, et al. Definition and significance of polycystic ovarian morphology: A task force report from the androgen excess and polycystic ovary syndrome society. *Hum Reprod Update.* 2014;20(3):334–52.
20. Azziz R, Carmina E, Chen Z, Dunaif A, Laven JSE, Legro RS, et al. Polycystic ovary syndrome. *Nature Reviews Disease Primers.* Nature Publishing Group; 2016;Vol 2.
21. Diamanti-Kandarakis E, Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome revisited: An update on mechanisms and implications. *Endocr Rev.* 2012;33(6):981–1030.
22. Patel S. Polycystic ovary syndrome (PCOS), an inflammatory, systemic, lifestyle endocrinopathy. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology.* Elsevier Ltd. 2018;182:27–36.
23. Mohammadi M. Oxidative stress and polycystic ovary syndrome: A brief review. *Int J Prev Med.* 2019;10(1):1–7.
24. Lim S. The associations between personal care products use and urinary concentrations of phthalates, parabens, and triclosan in various age groups: The Korean National Environmental Health Survey Cycle 3 2015–2017. *Science of the Total Environment.* 2020;10;742.
25. Gibson-Helm M, Teede H, Dunaif A, Dokras A. Delayed diagnosis and a lack of information associated with dissatisfaction in women with polycystic ovary syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* Endocrine Society. 2017;102:604–12.
26. ACOG PRACTICE BULLETIN. Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists. 2018.

27. Escobar-Morreale HF, Santacruz E, Luque-Ramírez M, Carretero JIB. Prevalence of “obesity-associated gonadal dysfunction” in severely obese men and women and its resolution after bariatric surgery: A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2017;23(4):390–408.
28. Hu L, Ma L, Xia X, Ying T, Zhou M, Zou S, et al. Efficacy of Bariatric Surgery in the Treatment of Women With Obesity and Polycystic Ovary Syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2022;107(8):E3217–29.
29. Barthelmess EK, Naz RK. Polycystic ovary syndrome: current status and future perspective. *Frontiers in Bioscience*. 2014; Vol. 6.
30. Nestler JE, Unfer V. Reflections on inositol(s) for PCOS therapy: Steps toward success. *Gynecological Endocrinology*. 2015;31(7):501–5.
31. Escobar-Morreale HF, Millán JLS. Abdominal adiposity and the polycystic ovary syndrome. *Trends in Endocrinology and Metabolism*. 2007;18:266–72.
32. Macut D, Bjekić-Macut J, Savić-Radojević A. Dyslipidemia and oxidative stress in PCOS. In: *Polycystic Ovary Syndrome: Novel Insights into Causes and Therapy*. S. Karger AG. 2012;40:51–63.
33. Kabir ER, Rahman MS, Rahman I. A review on endocrine disruptors and their possible impacts on human health. *Environmental Toxicology and Pharmacology*. Elsevier. 2015;40:241–58.
34. Monneret C. What is an endocrine disruptor? *Comptes Rendus - Biologies*. Elsevier Masson SAS. 2017;350:03–5.
35. Montjean D, Neyroud AS, Yefimova MG, Benkhalifa M, Cabry R, Ravel C. Impact of Endocrine Disruptors upon Non-Genetic Inheritance. *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI. 2022;Vol 23.
36. Guarnotta V, Amodei R, Frasca F, Aversa A, Giordano C. Impact of Chemical Endocrine Disruptors and Hormone Modulators on the Endocrine System. *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI. 2022;Vol 23.
37. Gore AC, Crews D, Doan LL, Merrill M La, Patisaul H, Zota A. INTRODUCTION TO ENDOCRINE DISRUPTING CHEMICALS (EDCs). A

GUIDE FOR PUBLIC INTEREST ORGANIZATIONS AND POLICY-MAKERS. 2014.

38. Jurewicz J, Majewska J, Berg A, Owczarek K, Zajdel R, Kaleta D, et al. Serum bisphenol A analogues in women diagnosed with the polycystic ovary syndrome – is there an association? *Environmental Pollution*. 2021;272.
39. Zhou W, Fang F, Zhu W, Chen ZJ, Du Y, Zhang J. Bisphenol A and Ovarian reserve among infertile women with polycystic Ovarian syndrome. *Int J Environ Res Public Health*. 2017;14(1).
40. Srnovršík T, Virant-Klun I, Pinter B. Polycystic Ovary Syndrome and Endocrine Disruptors (Bisphenols, Parabens, and Triclosan)—A Systematic Review. *Life*. 2023;13(1):138.
41. Rutkowska A, Rachoń D. Bisphenol A (BPA) and its potential role in the pathogenesis of the polycystic ovary syndrome (PCOS). *Gynecological Endocrinology*. Informa Healthcare. 2014;30:260–5.
42. Carpenter DO. Exposure to and health effects of volatile PCBs. *Rev Environ Health*. 2015;30(2):81–92.
43. Akin L, Kendirci M, Narin F, Kurtoğlu S, Hatipoğlu N, Elmalı F. Endocrine disruptors and polycystic ovary syndrome: Phthalates. *JCRPE Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*. 2020;12(4):393–400.
44. Al-Saleh I. The relationship between urinary phthalate metabolites and polycystic ovary syndrome in women undergoing in vitro fertilization: Nested case-control study. *Chemosphere*. 2022;286.
45. Guo Z, Qiu H, Wang L, Wang L, Wang C, Chen M, et al. Association of serum organochlorine pesticides concentrations with reproductive hormone levels and polycystic ovary syndrome in a Chinese population. *Chemosphere*. 2017;171:595–600.
46. Yang Q, Zhao Y, Qiu X, Zhang C, Li R, Qiao J. Association of serum levels of typical organic pollutants with polycystic ovary syndrome (PCOS): A case-control study. *Human Reproduction*. 2015;30(8):1964–73.

47. Canipari R, Santis L De, Cecconi S. Female fertility and environmental pollution. Vol. 17, International Journal of Environmental Research and Public Health. MDPI AG. 2020;17:1–19.
48. Pokorska-Niewiada K, Brodowska A, Brodowski J, Szczuko M. Levels of Trace Elements in Erythrocytes as Endocrine Disruptors in Obese and Nonobese Women with Polycystic Ovary Syndrome. Int J Environ Res Public Health. 2022;19(2).
49. Liang C, Zhang Z, Cao Y, Wang J, Shen L, Jiang T, et al. Exposure to multiple toxic metals and polycystic ovary syndrome risk: Endocrine disrupting effect from As, Pb and Ba. Science of the Total Environment. 2022;849.
50. Abudawood M, Tabassum H, Alanazi AH, Almusallam F, Aljaser F, Ali MN, et al. Antioxidant status in relation to heavy metals induced oxidative stress in patients with polycystic ovarian syndrome (PCOS). Sci Rep. 2021;11(1).
51. Bergman Å, Heindel JJ, Jobling S, Kidd KA, Thomas Zoeller R. State of the Science of Endocrine Disrupting Chemicals-2012. INTER-ORGANIZATION PROGRAMME FOR THE SOUND MANAGEMENT OF CHEMICALS.
52. Polyzos SA, Kountouras J, Deretzi G, Zavos C, Mantzoros CS. The Emerging Role of Endocrine Disruptors in Pathogenesis of Insulin Resistance: A Concept Implicating Nonalcoholic Fatty Liver Disease [Internet]. Vol. 12. Current Molecular Medicine. 2012. Erabilgarri: <http://www.fda.gov/ScienceResearch/BioinformaticsTo>
53. Schenck K, Rosenblum L, Wiese TE, Wymer L, Dugan N, Williams D, et al. Removal of estrogens and estrogenicity through drinking water treatment. J Water Health. 2012;10(1):43–55.
54. Gore AC, Chappell VA, Fenton SE, Flaws JA, Nadal A, Prins GS, et al. EDC-2: The Endocrine Society's Second Scientific Statement on Endocrine-Disrupting Chemicals. Vol. 36, Endocrine Reviews. Endocrine Society. 2015;1–150.
55. Darbre PD. Endocrine Disruptors and Obesity. Vol. 6, Current obesity reports. 2017;18–27.

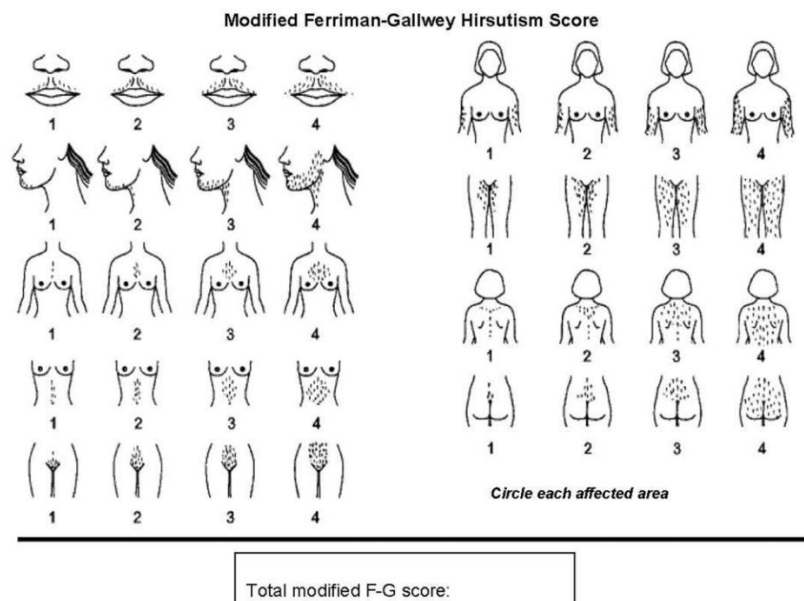
56. Stahlhut RW, van Wijngaarden E, Dye TD, Cook S, Swan SH. Concentrations of urinary phthalate metabolites are associated with increased waist circumference and insulin resistance in adult U.S. males. *Environ Health Perspect.* 2007;115(6):876–82.
57. Sifakis S, Androutsopoulos VP, Tsatsakis AM, Spandidos DA. Human exposure to endocrine disrupting chemicals: effects on the male and female reproductive systems. *Environmental Toxicology and Pharmacology.* Elsevier B.V. 2017;51:56–70.
58. Costa EMF, Spritzer PM, Hohl A, Bachega TASS. Effects of endocrine disruptors in the development of the female reproductive tract. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2014;58(2):153–61.
59. Craig ZR, Wang W, Flaws JA. Endocrine-disrupting chemicals in ovarian function: Effects on steroidogenesis, metabolism and nuclear receptor signaling. *Reproduction.* 2011;142:633–46.
60. Vessa B, Perlman B, McGovern PG, Morelli SS. Endocrine disruptors and female fertility: a review of pesticide and plasticizer effects. *F and S Reports.* 2022;3(2):86–90.
61. Rattan S, Zhou C, Chiang C, Mahalingam S, Brehm E, Flaws JA. Exposure to endocrine disruptors during adulthood: Consequences for female fertility. *Journal of Endocrinology.* BioScientifica Ltd. 2017;233:109–29.
62. Barrett ES, Sobolewski M. Polycystic ovary syndrome: Do endocrine-disrupting chemicals play a role? *Semin Reprod Med.* 2014;32(3):166–76.
63. Rutkowska AZ, Diamanti-Kandarakis E. Polycystic ovary syndrome and environmental toxins. *Fertility and Sterility.* Elsevier Inc. 2016;106:948–58.
64. Lazúrová Z, Figurová J, Hubková B, Mašlanková J, Lazúrová I. Urinary bisphenol A in women with polycystic ovary syndrome - A possible suppressive effect on steroidogenesis? *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2021;42(3):303–9.
65. Palioura E, Diamanti-Kandarakis E. Polycystic ovary syndrome (PCOS) and endocrine disrupting chemicals (EDCs). *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders.* Springer New York LLC. 2015;16:365–71.

66. Palioura E, Kandaraki E, Diamanti-Kandarakis E. Endocrine disruptors and polycystic ovary syndrome: A focus on Bisphenol A and its potential pathophysiological aspects. *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation*. Walter de Gruyter GmbH. 2014;17:137–44.
67. Kandaraki E, Chatzigeorgiou A, Livadas S, Palioura E, Economou F, Koutsilieris M, et al. Endocrine disruptors and Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): Elevated serum levels of bisphenol A in women with PCOS. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2011;96(3).
68. Akin L, Kendirci M, Narin F, Kurtoglu S, Saraymen R, Kondolot M, et al. The endocrine disruptor bisphenol A may play a role in the aetiopathogenesis of polycystic ovary syndrome in adolescent girls. *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics*. 2015;104(4):e171–7.
69. Eslami B, Rashidi BH, Amanlou M, Lak TB, Ghazizadeh M, Haghollahi F, et al. The Association Between Bisphenol A and Polycystic Ovarian Syndrome: A Case-Control Study. *Acta Med Iran*. 2017;55(12).
70. Wang Y, Zhu Q, Dang X, He Y, Li X, Sun Y. Local effect of bisphenol A on the estradiol synthesis of ovarian granulosa cells from PCOS. *Gynecological Endocrinology*. 2017;33(1):21–5.
71. Vahedi M, Saeedi A, Poorbaghi SL, Sepehrimanesh M, Fattahi M. Metabolic and endocrine effects of bisphenol A exposure in market seller women with polycystic ovary syndrome. *Environmental Science and Pollution Research*. 2016;23(23):23546–50.
72. Vagi SJ, Azziz-Baumgartner E, Sjödin A, Calafat AM, Dumesic D, Gonzalez L, et al. Exploring the potential association between brominated diphenyl ethers, polychlorinated biphenyls, organochlorine pesticides, perfluorinated compounds, phthalates, and bisphenol a in polycystic ovary syndrome: A case-control study. *BMC Endocr Disord*. 2014;14(1).
73. Gu J, Yuan T, Ni N, Ma Y, Shen Z, Yu X, et al. Urinary concentration of personal care products and polycystic ovary syndrome: A case-control study. *Environ Res*. 2019;168:48–53.

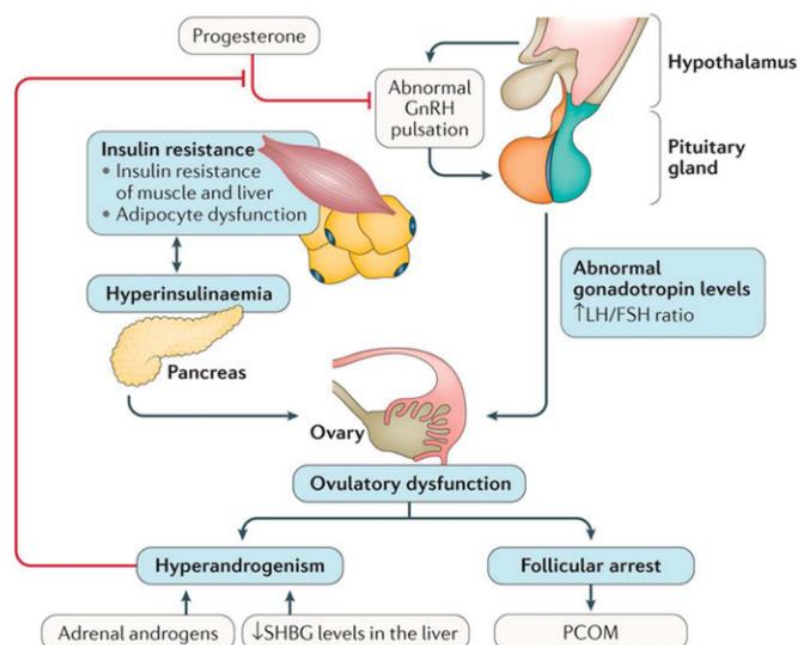
74. Tarantino G, Valentino R, Somma C Di, D'Esposito V, Passaretti F, Pizza G, et al. Bisphenol A in polycystic ovary syndrome and its association with liver-spleen axis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013;78(3):447–53.
75. Konieczna A, Rachoń D, Owczarek K, Kubica P, Kowalewska A, Kudłak B, et al. Serum bisphenol A concentrations correlate with serum testosterone levels in women with polycystic ovary syndrome. *Reproductive Toxicology*. 2018;82:32–7.
76. Akgül S, Sur Ü, Düzçeker Y, Balcı A, Kızıllkan MP, Kanbur N, et al. Bisphenol A and phthalate levels in adolescents with polycystic ovary syndrome. *Gynecological Endocrinology*. 2019;35(12):1084–7.
77. Milanović M, Milošević N, Sudji J, Stojanoski S, Atanacković Krstonošić M, Bjelica A, et al. Can environmental pollutant bisphenol A increase metabolic risk in polycystic ovary syndrome? *Clinica Chimica Acta*. 2020;507:257–63.
78. Šimková M, Vítků J, Kolátorová L, Vrbíková J, Vosátková M, Včelák J, et al. Endocrine Disruptors, Obesity, and Cytokines - How Relevant Are They to PCOS? *Physiol Res*. 2020;69:279–93.
79. Zhan W, Tang W, Shen X, Xu H, Zhang J. Exposure to bisphenol A and its analogs and polycystic ovarian syndrome in women of childbearing age: A multicenter case-control study. *Chemosphere*. 2023;313.
80. Jin Y, Zhang Q, Pan JX, Wang FF, Qu F. The effects of di(2-ethylhexyl) phthalate exposure in women with polycystic ovary syndrome undergoing in vitro fertilization. *Journal of International Medical Research*. 2019;47(12):6278–93.
81. Milankov A, Milanović M, Milošević N, Sudji J, Pejaković S, Milić N, et al. The effects of phthalate exposure on metabolic parameters in polycystic ovary syndrome. *Clinica Chimica Acta*. 2023;540.
82. Zhang C, Xu L, Zhao Y, Wang Y. Changes in serum heavy metals in polycystic ovary syndrome and their association with endocrine, lipid-metabolism, inflammatory characteristics and pregnancy outcomes. *Reproductive Toxicology*. 2022;111:20–6.

83. Kirmizi DA, Baser E, Turksoy VA, Kara M, Yalvac ES, Gocmen AY. Are Heavy Metal Exposure and Trace Element Levels Related to Metabolic and Endocrine Problems in Polycystic Ovary Syndrome? *Biol Trace Elem Res.* 2020;198(1):77–86.
84. Kurdoglu Z, Kurdoglu M, Demir H, Sahin HG. Serum trace elements and heavy metals in polycystic ovary syndrome. *Hum Exp Toxicol.* 2012;31(5):452–6.
85. Zheng G, Wang L, Guo Z, Sun L, Wang L, Wang C, et al. Association of Serum Heavy Metals and Trace Element Concentrations with Reproductive Hormone Levels and Polycystic Ovary Syndrome in a Chinese Population. *Biol Trace Elem Res.* 2015;167(1):1–10.
86. The STEM Gap: Women and Girls in Science, Technology, Engineering and Mathematics. AAUW [Internet]. 2020 [kontsulta, 2023/04/19]. Erabilgarria: <https://www.aauw.org/resources/research/the-stem-gap/>
87. Dokras A, Saini S, Gibson-Helm M, et al. Gaps in knowledge among physicians regarding diagnostic criteria and management of polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility.* 2017; 107 (6):1380-1386.e1.
88. Brakta S, Lizneva D, Mykhalchenko K, et al. Perspectives on polycystic ovary syndrome: Is polycystic ovary syndrome research underfunded?. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2017; 102(12):4421-4427.
89. Iriti M, Piscitelli P, Missoni E, et al. Air pollution and health: The need for a medical reading of environmental monitoring data. *International Journal of Environmental Research and Public Health.* 2020;17(7).
90. European Regulation and Limits on Air Pollution. Breeze technologies [Internet]. [Kontsulta, 2023/04/19]. Erabilgarria: <https://www.breeze-technologies.de/blog/european-eu-regulation-and-limits-on-air-pollution/>
91. 7/2022 legea, apirilaren 8koa, ekonomia zirkularrerako hondakinei eta lurzoru kutsatuei buruzkoa. Euskal Herriko Agintaritzaren Aldizkaria. 85 zbk. (2022 apirilak 09).

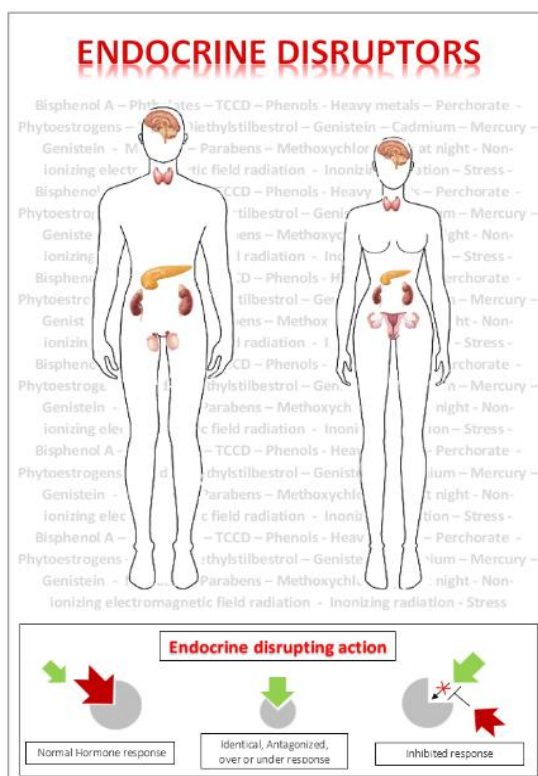
ERANSKINAK: IRUDIAK



1.irudia. Ferriman- Gallwey eskala. Gorputzeko 9 lekuetan ile terminalaren presentzia 0-tik 4-ra baloratzen da eta puntuazioak gehitzen dira. 8 puntutik gora hirsutismo esanguratsua kontsideratzen da. Azziz, R. (2018). *The modified Ferriman-Gallwey (mFG) scoring system for hirsutism. [Irudia].*



2. irudia. Obulutegi polikistikoaren sindromearen fisiopatologia. Azziz, R. (2018). *The pathophysiology of PCOS [Irudia].*



3.irudia. Disruptore endokrinioen ekintzak. DEek erantzun hormonal egokia oztopatzen dute, hormonak imitatuz, antagonizatuz edo hartzaileak blokeatuz. *Guamotta, V. (2022). Chemical endocrine disruptors interfering with the endocrine system mimicking, antagonizing, under- or over-stimulating hormonal response. [Irudia].*