

Substanțele care perturbă biosinteza hormonilor tiroidieni

Substances that disrupt thyroid hormone biosynthesis

Andreea Pap*, Crina Moșneang, Romeo T. Cristina

Facultatea de Medicină Veterinară Timișoara

*Corespondență: pap.andreea@ymail.com

Cuvinte cheie: perturbatori endocrini, PBDE, PCB, perclorați, ftalați, nitrați, tiocianați, bisfenol A, izoflavone

Key words: endocrine disrupters, PBDE, PCB, perchlorates, phthalates, nitrates, thiocyanate, bisphenol A, isoflavone

Rezumat

Perturbatorii endocrini sunt substanțe chimice de origine naturală sau sintetică ce modifică funcțiile endocrine determinând modificări metabolice grave, în special asupra nou-născuților. Acumularea și persistența pe perioade lungi de timp a făcut să devină o prioritate în ceea ce privește sănătatea și mediul înconjurător. Mecanismul de acțiune se caracterizează prin blocarea, mimarea sau chiar modificarea efectelor specifice hormonilor tiroidieni. În acest review, scopul principal a fost de a determina ce efecte au perturbatorii endocrini asupra glandei tiroide, în special asupra biosintezei hormonilor tiroidieni și stabilirea etapei în care intervin. Au fost luați în considerare perclorații, ftalații, DPBE, PCD, soia, izoflavonele, nitrații, tiocianații, bisfenolii A și triclorosan. Intervenția acestora se poate solda fie cu apariția hipertiroidismului fie cu apariția hipotiroidismului.

Abstract

Endocrine disrupters are natural or synthetic chemical substances that have the possibility to alter the endocrine functions leading to serious metabolic changes especially in newborns. The accumulation and persistence over long periods of time became a priority in terms of health and environment. The mechanism of action is represented by blocking, mimicking or modifying the effects of thyroid hormones. In this review, the main purpose was to determine what effects have the endocrine disruptors on the thyroid gland, especially on the thyroid hormone biosynthesis and setting the stage involved by it. We focused on the action of perchlorates, phthalates, BPC, PDPEs, soy, isoflavones, nitrates, thiocyanates, bisphenol A and triclorosan and came to the conclusion that their intervention can result in either hyperthyroidism or hypothyroidism.

1. Introducere

Termenul de perturbator endocrin este atribuit acelor substanțe ce au potențialul de a interfera cu sistemul endocrin.

De-a lungul ultimului deceniu, studiile au avut ca prioritate hormonii estrogeni și efectele lor în viața sălbatică, pentru ca mai târziu cercetătorii să se concentreze asupra efectelor substanțelor chimice sintetice ce acționează la nivelul glandei tiroide.

Hormonii tiroidieni (HT), tiroxina (T_4) și triiodotironina (T_3) (Figura 1), sunt hormoni esențiali în reglarea creșterii și diferențierii numeroaselor țesuturi și organe, precum și în

homeostazie și diverse căi metabolice principale (42,44).

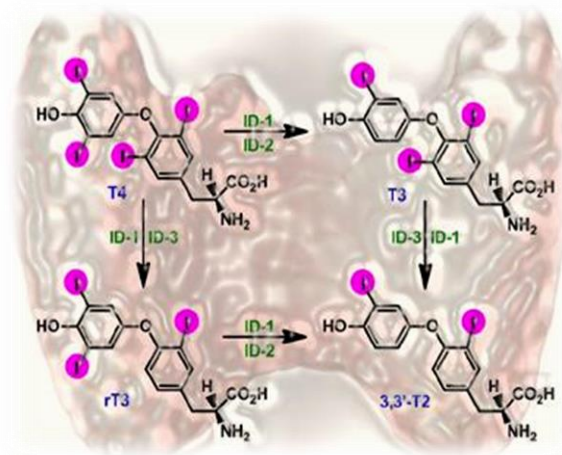


Figura 1. Hormonii tiroidieni (76)

Unul din principalele roluri ale HT este în dezvoltarea perinatală a sistemului nervos central ce poate fi perturbată având ca rezultat retardare mentală și defecte neurologice (44).

În ultimii 50 de ani, o cauză importantă a acestor disrupții endocrine a fost expunerea la poluanții chimici, subiect ce a fost dezbătut pentru prima dată de către Colborn în 2004.

De atunci, numeroase date epidemiologice au fost acumulate, dezvoltându-se totodată diverse mecanisme de detectare, ajutându-se la înțelegerea mecanismului de acțiune al perturbatorilor endocrini de natură chimică (PEC) (44).

Mecanismele de acțiune prin care perturbatorii pot interveni negativ asupra homeostaziei glandei tiroide sunt (Figura 2):

- ✓ Inhibarea aportului tiroidian de iod
- ✓ Acțiunea directă asupra receptorilor hormonilor tiroidieni
- ✓ Legarea de proteinele de transport specifice hormonilor tiroidieni din circulație
- ✓ Inhibarea activității tiroperoxidazei (TPO)
- ✓ Scăderea timpului de înjumătățire a T4 prin activarea enzimelor hepatice.

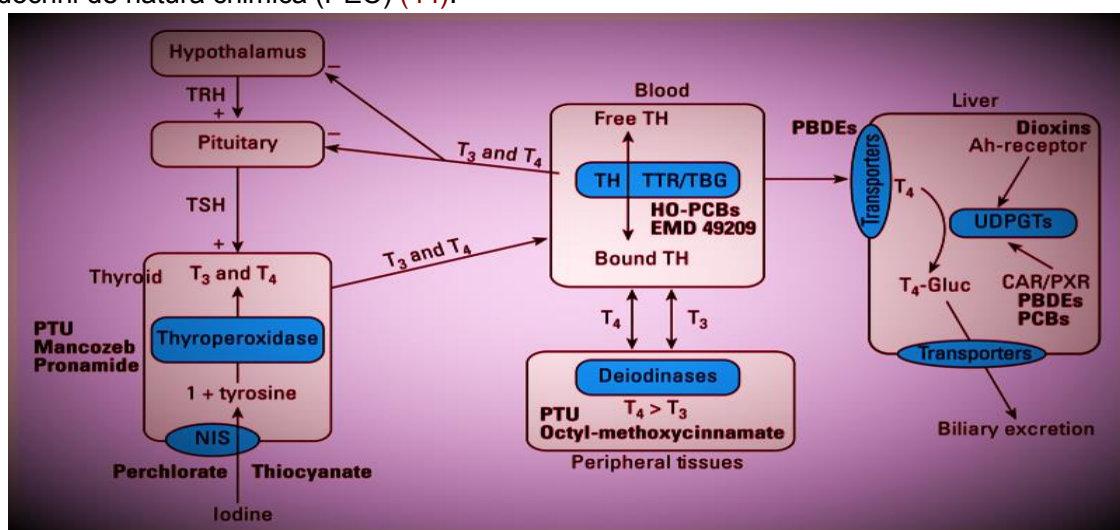


Figura 2. Mecanisme de acțiune a substanțelor chimice de mediu asupra axei hipotalamo-hipofizo-tiroidiana (21)

Tipuri de substanțe cu rol perturbator

Deși există numeroase date care să ateste legătura puternică dintre mediul poluant și afecțiunile tiroide, este dificil de demonstrat legătura dintre expunerea prenatală sau postnatală la poluanți și efectele secundare apărute ulterior.

Studiile realizate pe animale de laborator au pus în evidență câteva clase de substanțe chimice care sunt suspectate de apariția efectelor secundare datorită perturbării axei hipotalamo-hipofizo-tiroidiana. Aceștia au fost incluși în lista de chimicale stabilită de Uniunea Europeană și US-EPA (44).

Numeroși perturbatori endocrini prezintă o structură chimică asemănătoare celor doi hormoni tiroidieni, tiroxina și triiodotironina, interferând cu legarea de receptori și proteine de transport, cu rezultate negative asupra

metabolismului hormonilor tiroidieni și apariția hiposecreției sau a hipersecreției glandei tiroide (Tabelul 1).

1. Bifenil policlorinații

Bifenil policlorinații (PCB) sunt un grup de poluanți persistenți ce au în stuctura lor inele fenolice pereche aflate în diferite grade de clorinare. Producția lor a început în jurul anilor 1960 și au fost utilizați ca substanțe cu rol de răcire sau lubrifianți în transformatoare, condensatoare și alte echipamente electrice.

Această grupă cuprinde în jur de 209 de congeneri distincți, dar datorită suspiciunilor legate de toxicitatea lor, în special a acumulării în țesuturile lipofile și persistența în mediu, în SUA, utilizarea lor a fost oprită încă din 1980, pentru ca 25 de ani mai târziu să fie interzisă și în alte țări (42, 57).

Tipuri de perturbatori endocrini și efectul lor asupra homeostaziei tiroidiene (51)

Substanța chimică	Sursa	Mecanismul de acțiune	Efectul
Perclorați	apa de ploaie, zăpadă, produse alimentare, ape subterane, îngrășăminte	Inhibă aportul de iod în glanda tiroidă	hipotiroidism
Etilen difenil polibrominați	electronice, textile și materiale de construcție materialele plastice, materiale spumante, covoare și tapițerie	Acțiune directă asupra receptorilor HT și ia locul HT prin legarea de proteinele sangvine de transport	Hipotiroidism sau hipertiroidism
Bifenil policlorinați	transformatoare, echipamente electrice, condensatoare	Acțiune directă asupra receptorilor HT	Hipotiroidism sau hipertiroidism
Nitrați	sfeclă, țelină, salată, bălegar, ape subterane	Inhibă aportul de iod în glanda tiroidă	hipotiroidism
Tiocianați	varză, napi, conpidă, brocoli, varză de Brussel	Inhibă aportul de iod în glanda tiroidă	hipotiroidism
Izoflavone	produse și subproduse din soia, alune, cafea, ceai	Inhibă acțiunea tiroperoxidazei	hipotiroidism
Ftalați	jucării, sticle de plastic, tuburi medicale, lăzi și cosmetice	Acțiune directă asupra receptorilor HT	hipertiroidism
Pesticide organoclorurate	insecticide	Scade timpul de înjumătățire a T4 prin activarea enzimelor hepatice	hipotiroidism

Din 2001, de la Congresul din Stockholm ce viza persistența poluanților organici, și ce cerea interzicerea BPC și a altor poluanți cum sunt dioxinele și hexaclorobenzeni, datorită capacității lor de a persista și vehicula în mediu perioade lungi de timp, 180 de țări s-au conformat interzicând utilizarea lor.

Se estimează că 1.5 milioane de tone metrice persistă încă în mediul înconjurător și în alimente, expunând populația la PCB prin alimentație, în special prin consumul de pește (57).

BPC sunt compuși lipofili ce se concentrază, în principal, în țesuturile lipidice și ser. În prezent au fost detectați inclusiv în lapte, cordon ombilical și cord. Timpul de înjumătățire al BPC la oameni este până la 7 ani (39).

În 1989, Organizația Mondială a Sănătății a raportat că, în Belgia, Germania și Olanda, țări în care PCB se găsesc în concentrații mari în lapte, nivelul de PCB era în laptele matern între 392-762 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (71), continuând să scadă în ultimele trei decenii datorită creșterii capacității de reglare a acestor compuși (33).

Structura BPC este asemănătoare cu cea a HT și se crede că își exercită acțiunea prin legarea și interacționarea cu receptorii HT, având efect antagonic, de competiție (Figura 3) (45).

Au fost realizate numeroase studii pentru a determina efectele negative ale expunerii la BPC în populațiile umane, în special asupra homeostaziei HT.

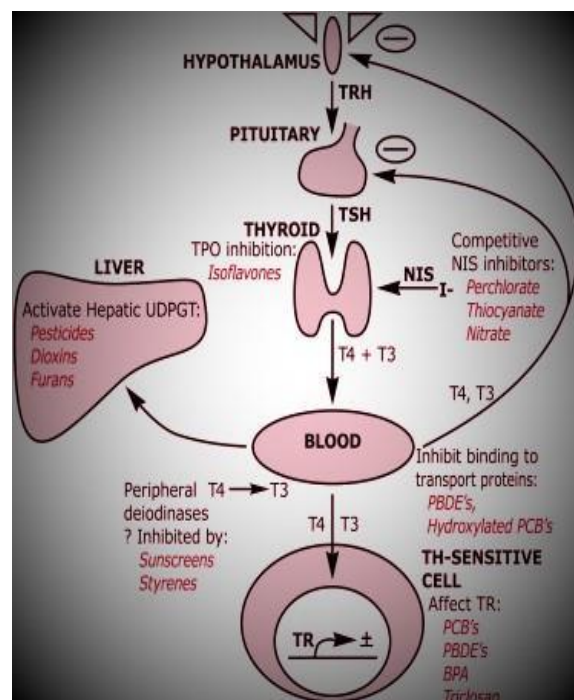


Figura 3. Efectele perturbatorilor asupra biosintezei hormonilor tiroidiene (21)

Salay și Garabrant au suspectat că aceste efecte negative sunt rezultatul perturbării homeostaziei HT (55).

Schantz (56) și Boucher (4) au demonstrat că expunerea la PCB este asociată cu scăderea funcției cognitive la copii,

în special a funcțiilor executive, abilitate verbală, memorie și recunoaștere vizuală.

Ipoteza acestui deficit neurocognitiv se datorează stării de hipotiroidism indus de competiția substanțelor din grupa PCB cu HT pentru receptorii specifici, hormoni necesari în dezvoltarea neuronală.

În ciuda numeroaselor studii efectuate, efectele negative asupra creșterii și dezvoltării nu pot fi atribuite 100% BPC (42,44).

În studiile realizate de Takser L. și col. (59), Turik ME. și col.(62), Langer P. (39) s-a observat o corelație între concentrațiile de PCB din mediu și nivelul redus de HT sangvini.

Dallaire și col. (13) a publicat un studiu în care a fost evaluată expunerea și prezența PCB hidroxilat în plasma maternală pe perioada gravidității din probele de sânge ale cordonului ombilical obținut la naștere, dar și la 7 luni postnatal.

Concentrația de PCB hidroxilat a fost ulterior pozitiv asociată cu concentrația hormonului triiodotironina (T_3) din plasma femeilor gravide, pe când concentrația de PCB-153 a fost invers corelată cu nivelul globulinei de legare a tiroxinei (TBG) din sângele cordonului ombilical.

Faptul că la copii de 7 luni, prezența perturbatorilor tiroidieni nu au părut să afecteze homeostazia HT atestă că trebuie luată în considerare importanța diferitelor căi de expunere, dar și ținându-se cont de determinările realizate la diferite categorii de vârstă.

În ultimii 10-15 ani, a scăzut rata de expunere la PCB neobservându-se nici o asociere între expunere, nivelul sangin al HT și măsurătorile neurologice și de creștere.

Pentru a înțelege mai bine mecanismul de funcționare a BPC trebuie luați în considerare atât parametrii toxicocinetici, cât și absorbția, bioacumularea, metabolismul și excreția acestuia. De asemenea, mai este important să se investigheze relația activitate-structură a PCB pentru a se determina existența unui potențial risc a altor substanțe chimice sintetice congenere asupra dezvoltării creierului (44).

Aceste studii sugerează că, chiar și la o expunere redusă, PCB poate interfera cu nivelul HT ducând la scăderea acestuia.

Majoritatea funcțiilor fiziologice, cum ar fi comportamentul și procesele implicate în dezvoltarea fetală sunt susținute de mai multe axe endocrine ce comunică între ele, fiind astfel greu să se stabilească asupra cărui sistem endocrin acționează compușii chimici. (44).

Într-un studiu realizat de Goldey și col. (28) prin expunerea șobolanilor la un compus mixt de PCB, s-a observat că administrarea de T_4 la acești șobolani a atenuat hipotiroxinemia, pierderea auzului și deficitul motor.

Alte studii realizate pe șobolani de către Donahue DA. și col. (19), dar și pe maimuțe de către van den Berg KJ.(64), au stabilit o corelație între expunerea la PCB și nivelul scăzut de T_4 .

Van den Berg (65) a observat, în urma unui studiu realizat pe maimuțe marmoset, prin administrarea orală de 3,4,3',4'-tetraclorobifenil (TCB) în doză de 0.1, 1 și 3 mg/kg de două ori pe săptămână timp de 18-23 de săptămâni, că concentrația de T_4 s-a redus în proporție de 99% la cei expuși la doza de 3 mg/kg, cu 81% la cei expuși la o doză de 1 mg și cu 35% la cei expuși la 0.1 mg/kg.

Concentrația serică de T_3 a scăzut și ea în primele două săptămâni iar concentrația serică de TSH a crescut ca urmare a scăderii drastice de T_4 . Din punct de vedere histologic s-a observat hiperplazia celulelor foliculare.

Metaboliții hidroxilați ai PCB sunt de asemenea biologic activi și prezintă o structură chimică asemănătoare hormonului tiroidian T_4 .

Efectele negative date de expunerea la PCB asupra concentrației periferice de HT sunt bine cunoscute datorită numeroaselor studii realizate pe animale de laborator unde reducerea concentrației serice de T_4 este o modificare constant observată (29, 30, 67).

Modificările histopatologice observate în urma expunerii la PCB indică o stare de hiperactivitate atât după administrare orală cât și după cea subcutanată (29, 38).

S-a observat că PCB hidroxilați (OH-PCB), la rozătoarele gestante, se acumulează în compartimentul fetal.

Prezența metabolitului 4-OH-CB107 fiind detectată în ficatul fetal, creier și plasmă, iar T_4 total sangvin maternal și cel fetal redus.

La feteși, T_4 liber era semnificativ redus, pe când TSH era crescut. Concentrația de T_4 din proencefalul fetal era redusă iar deiodinarea hormonilor T_4 și T_3 crescută (49).

O relație similară între funcția glandei tiroide și concentrația sangvină de PCB a fost observată și la animalele sălbatice.

Scăderea de T_3 și/sau de T_4 a fost identificată la foci, urși polari și lei de mare (42).

În concluzie, expunerea oamenilor și a animalelor, în perioada pre- și post-natală, la compușii chimici din grupa PCB determină perturbarea homeostaziei hormonilor tiroidieni manifestată prin reducerea hormonilor T_4 și T_3 și creșterea compensatorie de TSH, ce are ca

și consecință retardare mentală și defecte neurologice.

2. Perclorații

Sursele de perclorați pot fi obținute atât natural cât și artificial, în industria aerospațială, farmaceutică și a armamentelor.

Sunt compuși extrem de solubili în apă și au fost detectați în apa de ploaie, zăpadă, produse alimentare, ape subterane, precum și în salată, grâu, lapte de vacă, vin, bere, chiar și în multivitaminele prenatale (21).

În SUA perclorații au fost identificați în concentrații crescute în apa de băut la o concentrație cuprinsă între 4-120 $\mu\text{g/L}$ (15), precum și în urina a 2810 de indivizi la care concentrația urinară medie de perclorați era de 3,6 $\mu\text{g/L}$. Datorită faptului că nu sunt biodegradabili, oprirea contaminării industriale a apei potabile cu perclorați este un proces costisitor și dificil de realizat (21).

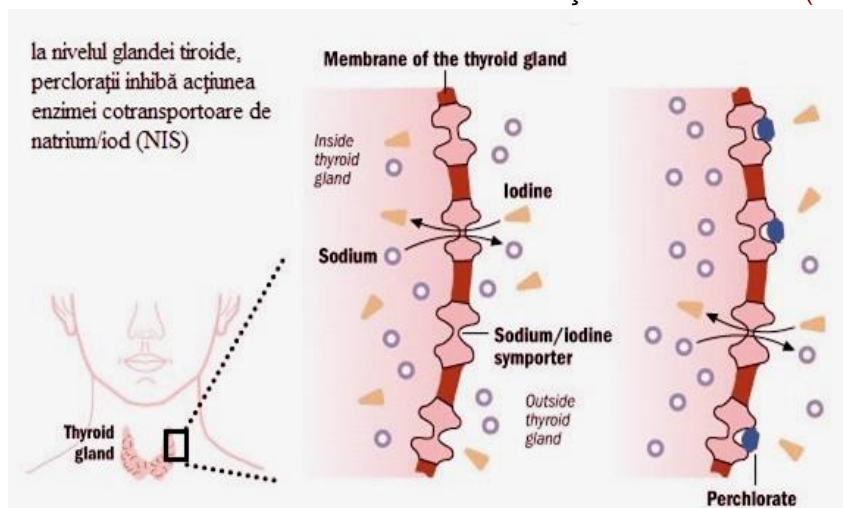


Figura 4. Modul de acțiune al percloraților asupra NIS (84)

Modul de acțiune al percloraților este unul competitiv prin inhibarea transportului de iodură în celulele foliculare (12), inhibând acțiunea enzimei co-transportoare de sodiu / iod (NIS) (Figura 4).

În ceea ce privește expunerea pe o perioadă îndelungată la perclorați, Braverman și col. (6), au observat într-un studiu realizat pe 13 voluntari, de sex masculin, pe o perioadă de șase luni, a cărei doză de expunere era 3 mg/zi, că nu au apărut modificări ale concentrației serice de TSH și tiroglobuline și nici modificări volumetrice ale glandei tiroide demonstrând că expunerea la

doze mari de perclorați nu induce hipotiroidism sau gușă la adulți.

Într-un alt studiu, Braverman și col. (5) au detectat în urina unor muncitori ce lucrau într-o fabrică producătoare de perclorat de amoniu, expuși la perclorat prezent în aer pe o perioadă de 12h, timp de trei, patru ori pe săptămână, timp de aproximativ trei ani, o concentrație de 43 mg perclorați, cu o valoare mai scăzută a I^{123} după o expunere de 14 ore, comparativ cu valoarea obținută după trei zile de repaus. Aceste studii sugerează că expunerea la perclorați reprezintă un risc redus pentru persoanele adulte sănătoase.

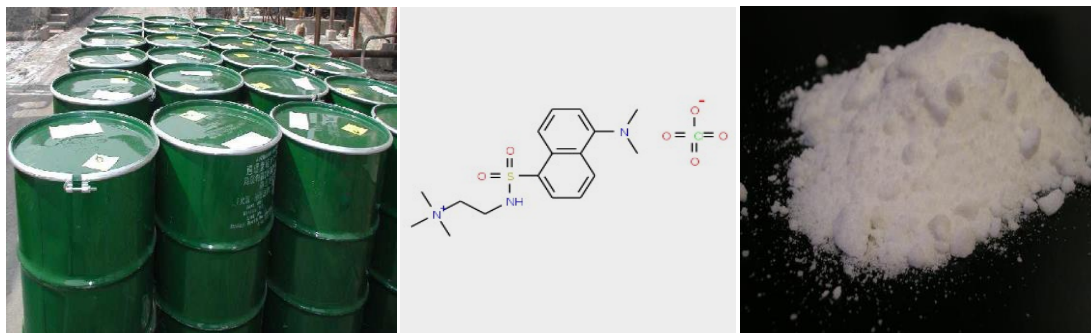


Figura 5. Perclorat de amoniu (75)

Totuși, femeile par a fi mai susceptibile la expunere decât bărbații. Prin expunerea la perclorați cei mai vulnerabili la efectele adverse asupra glandei tiroide sunt feteșii, datorită necesității hormonilor tiroidieni în neurodezvoltare.

Tellerz T. și col. (60) au observat, într-un studiu realizat pe trei orașe din Chile, expuse la 0,5 μg/L, 6 μg/L și 114 μg/L, că valorile hormonilor tiroidieni și a TSH la femeile gravide și la nou născuții acestora nu prezentau diferențe semnificative.

Există studii ce atestă faptul că perclorații ajung în laptele matern cu ajutorul proteinei cotransportoare NIS (18).

Studiile experimentale realizate pe animale de laborator indică evidențe cum că perclorații interferează cu homeostazia glandei tiroide având efecte negative asupra dezvoltării neuronale.

Gilberd și Sui (27) au realizat un experiment pe femele gestante de șobolan în vederea observării efectelor negative ale expunerii puilor pe perioada vieții intrauterine la perclorații administrați în apa de băut.

Reducerea concentrațiilor sanguine de T_4 a fost observată la pui începând cu ziua 21 postnatal ce a fost asociată cu o creșterea de TSH.

Expunerea la perclorat a indus un prejudiciu neurologic, alterând transmisia sinaptică în hipocampusul șobolanilor adulți.

Într-un studiu realizat de McNabb (46) pe păsări expuse la perclorați prin administrarea acestora în apa de băut, în doză de 5 mg/L timp de 8 săptămâni, a demonstrat că expunerea la acești compuși determină reducerea concentrației serice de T_4 în primele două săptămâni fiind asociată și cu o creștere

a concentrației de TSH, însă datorită mecanismelor compensatorii, după cele două săptămâni concentrațiile s-au normalizat, menționându-se pe toată perioada expunerii.

3. Tiocianații

Tiocianații sunt substanțe chimice asemănătoare percloraților, însă de 15 ori mai puțin potenți decât aceștia, fiind și ei competitivi ai NIS. Cianura, prezentă în fumul de țigară este și ea o sursă poluantă prin metabolizarea în tiocianați (61).

Tiocianații sunt și metaboliți ai glucozidelor cianurice prezente în rădăcina tuberoasă a unor arbori tropicali, varză, napi, brocoli, varză de brussel și conopidă (Figura 6) (20).



Figura 6. Legume cu efect gușogen (81)

Există studii ce atestă că femeile ce fumează în timpul sarcinii au o incidență mai crescută de a naște unor copii cu o concentrație scăzută de T_4 , una crescută de TSH și o glandă tiroidă mărită.

Pierce (53) a observat că femeile ce fumează în primul trimestru de sarcină prezintă valori ale T_4 mai reduse decât la nefumătoare, iar Laurberg (41) a descoperit că valorile iodului din lapte sunt reduse la femeile fumătoare. Incidența gușii rezultate în urma expunerii la tiocianați este mai mare în zonele cu deficit de iod (61,70).

4. Nitrații

Nitrații sunt substanțe chimice de 240 de ori mai puțin poluante decât perclorații. Au același mecanism de acțiune cu cel al percloraților și tiocianaților (18).

Aceștia sunt substanțe prezente în mod natural în sol și ape subterane prin descompunerea materiei organice, fiind prezenți și în plante (Figura 7).

Utilizarea nitritului de sodiu pe scară largă ca și conservant a dus la creșterea concentrațiilor sangvine de nitrați. În SUA, aportul zilnic de nitrați la adulți este de aproximativ 75-100 mg, dintre care 80-90% provine din surse vegetale ca sfecla, țelina, salata și spanacul. Vegetarienii, prin dieta specifică, pot să ingere zilnic un aport de până la 250 mg de nitrați (52). Organizația mondială de sănătate a stabilit o limită superioară a concentrației de nitrați din apa potabilă reprezentată de 50 mg/L (72), iar Agenția de protecție a mediului ale SUA a stabilit o limită superioară de 45 mg/L (22).

Aceste limite superioare au fost adoptate pentru a împiedica efectul methemoglobinizant dat de prezența nitraților și nitriților la nivel sangvin la sugarii hrăniți cu biberonul, și mai puțin datorită efectelor asupra hormonilor tiroidieni. De exemplu, într-un studiu de sănătate realizat în Pomerania, pe 3772 de participanți adulți, nu a fost observată nici o legătură între concentrațiile urinare de nitrați și volumul glandei tiroide măsurat prin ultrasonografie (1).

Nici Hunault CC. și col. (36) nu au observat o modificare a valorilor hormonilor tiroidieni sau prezența iodului radioactiv după o perioadă de patru săptămâni în care zece voluntari au consumat zilnic o doză de 15 mg/kg nitrat de sodiu în dietă.

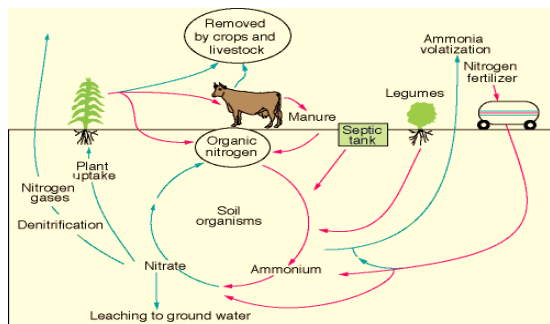


Figura 7. Sursele de nitrați din mediu (80)

Cele mai recente studii atestă că unele zone din Europa de Est, cum ar fi satele din Bulgaria prezintă concentrații alarmante de nitrați în apa de băut.

Aici Gatseva și col.(26) au detectat concentrații de 75 mg/L în apa de băut, crescând astfel prevalența gușii cu 3,01 comparativ cu copiii din satele vecine, unde concentrația de nitrați din apa de băut era 8 mg/L. Gatseva PD & Argirova MD (25) a descoperit o creștere a incidenței cu 5,3 a afecțiunilor tiroidiene la femeile gravide provenite din satele cu un nivel crescut de nitrați în apa de băut (93 mg/L) față de femeile ce traiau în satele fără expunere crescută la nitrați.

5. Eter difenil polibrominat

Eteri difenil polibrominați (PBDE) sunt un grup de substanțe ignifuge folosite în echipamentele electronice, textile și materiale de construcție.

Structura, persistența și proprietățile de bioacumulare sunt asemănătoare celor din grupa PCB. Prezența acestor compuși a fost observată în numeroase probe din mediu dar și în sângele de origine umană (58).

Sunt produși în trei formulări comerciale diferite cunoscute sub denumirea de deca PBDE, penta PBDE și octa PBDE.

Sunt utilizați pe scară largă datorită proprietăților ignifuge în materialele plastice, materiale spumoase, covoare și tapițerie.

Principala cale de expunere este cea digestivă, prin consumul de carne, pește, legume și produse lactate contaminate cu PBDE (Figura 8).

O altă cale importantă de expunere este calea respiratorie, prin inhalarea aerului exterior și a prafului de casă (2).

Centrul de siguranță alimentară din Hong Kong a realizat un studiu în diferite școli primare în care expunerea la PBDE prin consumul alimentelor de origine animală la un consumator mediu a fost estimată la 2,6 ng/kg/zi.

Principala sursă alimentară PBDE a fost peștele urmat de carne și produse din carne, care au contribuit la 38,5% respectiv 23,5% din expunerea totală la produsele alimentare de origine animală (73).

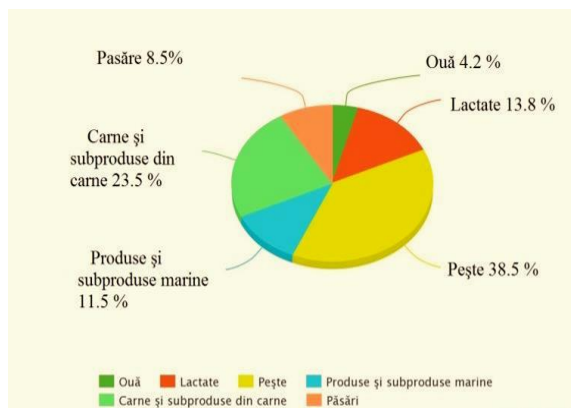


Figura 8. Surse principale de PBDE în școlile primare din Hong Kong (73)

În ultimele trei decenii, în SUA și Europa, au fost detectate în probele de lapte matern, ser și țesut, concentrații foarte mari de PBDE, observându-se o expunere de 20 de ori mai mare a populației din America de Nord la acești compuși comparativ cu populația europeană (Tabel 2) (32,82).

În 2004, datorită creșterii îngrijorării față de efectele toxice asupra sănătății umane, penta- și octaDPBE au fost interzise în Europa și tot în 2004, în SUA, producțiile acestor substanțe au încetat (32).

Efectele DPBE asupra homeostaziei HT se datorează structurii chimice asemănătoare

hormonilor tiroidieni, T_3 și T_4 , astfel că PBDE hidroxiilați se vor lega de receptorii cu afinitate redusă a hormonilor tiroidieni (43).

În două studii realizate de Julander și col. (37) și Turyk ME. și col. (63) concentrațiile de T_4 au crescut datorită expunerii cu PBDE.

Julander și col. (37) a raportat o tendință de creștere a concentrației serice de T_4 liber la expunerea cu compuși PBDE 28, 153 și 183 la angajați din fabrici de reciclarea electronicelor. Această asociere pozitivă fiind observată și la bărbații din populația SUA la care concentrațiile de T_4 total și liber precum și cele urinare erau ridicate (63).

Hallgred & Darnerud PO. (29) au constatat în studiile realizate pe șoareci și șobolani că, expunerea la PBDE se soldează cu scăderea concentrației serice de T_4 , ca o consecință a reducerii numărului de T_4 legați de proteinele plasmatiche de transport.

Contrar acestui studiu, Turyk ME și col. (63) au observat, într-un raport efectuat pe 308 bărbați ce consumau pește provenit din Great Lakes că, nivelul sangvin al PBDE este asociat cu creșterea concentrației serice de T_4 total și T_4 liber, cu scăderea concentrației serice de T_3 și creșterea prevalenței anticorpilor anti-tiroidieni.

Tabelul 2.

Concentrații de EDPB în țesuturile diferitelor specii de pești din America de Nord (83)

Specia de pește (locația)	Denumire populară	Concentrația medie de EDPB în țesut (ppb)	Nivel de referință (ppb)	Nr. de pești testați
Morone saxatilis (Virginia)	Bibanul dungat	30.6	0.2-53.1	17
Micropterus dolomieu (Virginia)	Bibanul tăcut	15.0	1.9-84.7	21
Prosopium williamsoni (Genelle, Canada)	Pește alb de munte	72.0	-	11
Prosopium williamsoni (Beever Creek, Canada)	Pește alb de munte	29	-	9
Atherinopsis californiensis (California)	Aterinul	6.0	2.0-10.0	5
Pleuronectidae (California)	Halibut	13.0	2.0-28.0	4
Morone saxatilis (California)	Bibanul dungat	17.0	11.0-21.0	4
Hyperproson argenteum (California)	Pești perciformi	22.0	9.0-39.0	4
Oncorhynchus (Alaska)	Somon sălbatic	1.3	0.2-2.8	7

Aceste studii neconcludente sau antagonice nu ne duc decât cu gândul la aprofundarea acestor studii pentru a putea obține o asociere sigură pozitivă sau negativă între acești compuși și homeostazia HT.

6. Ftalații

Ftalații sunt substanțe chimice realizate de om cu rol de îmbunătățire a flexibilității materialelor plastice. Sunt prezenți în jucării,

sticle de plastic, tuburi medicale, lăzi și cosmetice (Figura 9).

Producția europeană de ftalați este de aproximativ un milion de tone pe an (31).

Asocierea expunerii la ftalați cu modificările homeostaziei HT a fost observată la oameni în două mari studii, însă asupra animalelor nu au fost încă observate efectele negative ale acestei asocieri. La oameni aceste studii au arătat că nivelul urinar de ftalați poate fi

asociată cu concentrațiile alterate ale T_4 liber și T_3 total (35, 48).

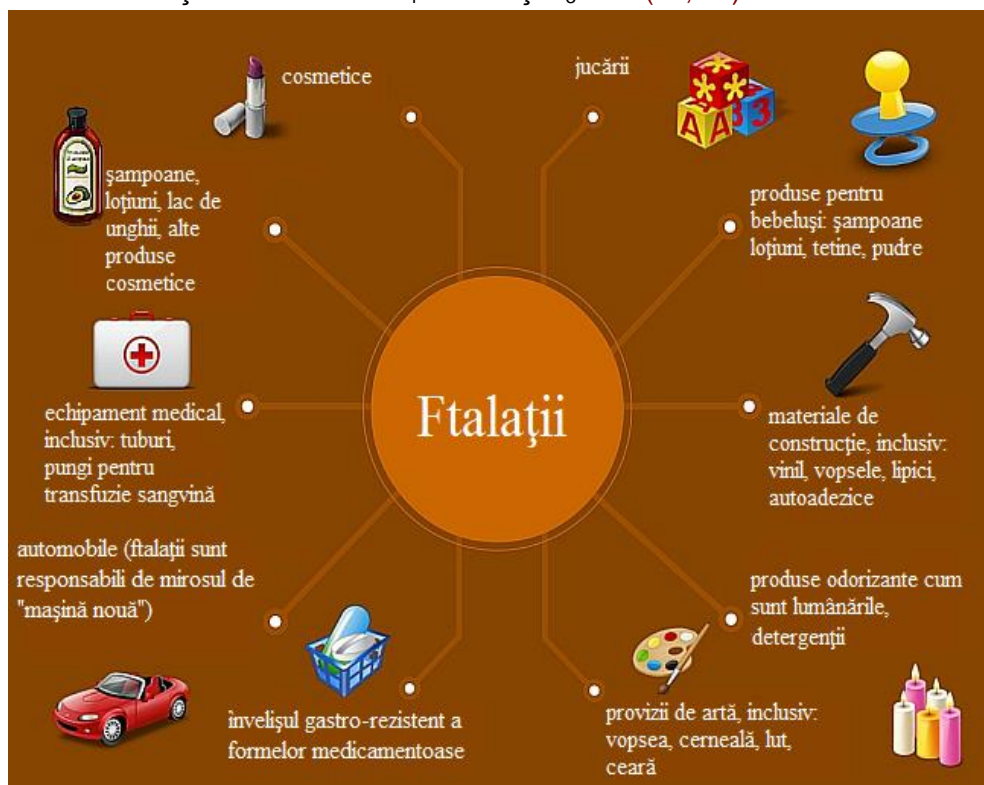


Figura 9. Principalele surse de ftalați (77).

Bisfenolul A

Izopropilendifenol sau bisfenol-A (BPA) este un perturbator endocrin ce se leagă de receptorii hormonilor tiroidieni inactivându-le activitatea (50).

Bisfenol A este un monomer utilizat pentru producerea plasticelor policarbonate, material plastic utilizat zi de zi de către întreaga populație. 273 de mii de tone de BPA sunt produse și peste 100 de tone sunt eliberate în atmosferă anual pe glob (68).

Prezența acestuia este similară ftalaților, ambii fiind prezenți în materialele plastice cum sunt: recipientele alimentare, biberoane, materiale reciclabile (Figura 10).

BPA mai este prezent în rășinile epoxidice folosite pentru aplicarea unui strat înveliș conservelor metalice utilizate în conservarea alimentelor (Vandenber LN & Hauser).

Toxicitatea este dată de posibilitatea transferului bisfenolului din materialul conservant în alimentele sau lichidele conținute de acestea.

De-a lungul anilor, au fost realizate numeroase studii utilizând tehnici de măsurare cu sensibilitate crescută pentru depistarea

bisfenolului ajungându-se la concluzia că BPA este prezent atât în plasmă, urină, lichid amniotic cât și în laptele matern (69).

Bisfenol A

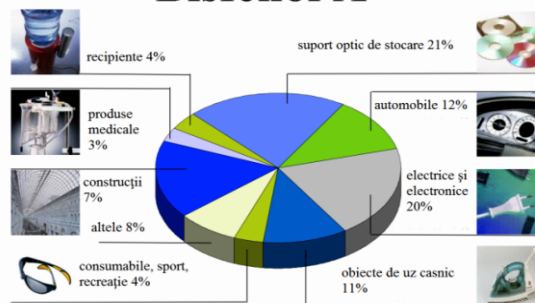


Figura 10. Principalele surse de Bisfenol A (78)

Într-un raport realizat pe o populație americană de 394 de adulți, BPA a fost detectat în 95% din probele de urină colectate având o concentrație medie de 1,28 $\mu\text{g/L}$ (9) în condițiile în care concentrația maximă admisă raportată de Agenția de Protecție a Mediului din SUA este de 50 $\mu\text{g/kg}$ pe zi (50), iar Uniunea Europeană a stabilit că la o concentrație zilnică de 5 mg/kg nu au apărut efecte adverse (24).

Nu au fost realizate studii pe subiecți umani pentru a stabili efectele asupra biosintezei hormonilor tiroidieni, însă Zoeller (73) prin studiile efectuate pe șobolani sugerează că BPA are acțiune antagonică asupra receptorii tiroidieni β (RT- β) și o acțiune mai puțin antagonică asupra receptorilor tiroidieni α (RT- α), inhibând în principal feedback-ul negativ al hormonilor tiroidieni din hipofiză, având ca efect creșterea concentrației serice de T4 fără modificări asupra concentrației de TSH.

7. Triclorosanul

Este un agent cu acțiune antibacteriană și antifungică folosit la fabricarea săpunurilor, pastei de dinți, produse de protecție a pielii, materiale plastice și textile.

Mecanismul de acțiune al triclorosanului este asemănător cu cel al PCB și PBDE și pare a mima efectele receptorilor tiroidieni (Figura 11).

Prezența acestuia a fost detectată atât în laptele matern cât și în 75% din probele de urină colectate într-un raport realizat de Sănătatea Națională US și de Ancheta Națională de nutriție în 2003-2004 (8).

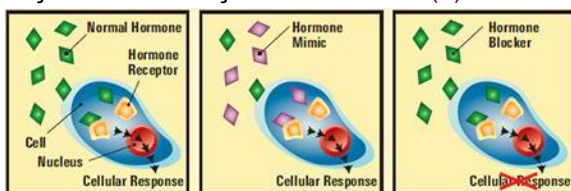


Figura 11. Atunci când sunt absorbiți în organism, perturbatorii endocrini poate să crească sau să scadă concentrația hormonală (stânga), imita hormonii tiroidieni (mijloc), sau modifica producția naturală de hormoni (dreapta) (82)

Nu există studii realizate pe subiecți umani pentru a înțelege mai bine efectele sau mecanismul de acțiune al triclorosanului asupra populației umane, însă Zorilla (74), prin administrarea de Triclorosan în doză de 30mg/kg a observat o reducere asupra concentrației serice de T₄ fără alterarea nivelului de TSH.

8. Izoflavonele

Izoflavonele, cum sunt genisteina și daidzeina, sunt perturbatori endocrini ce acționează asupra peroxidazei tiroidiene

(TPO), enzimă ce catalizează etapele de iodinare și cuplare a iodotironinelor, etape esențiale în biosinteza hormonilor tiroidieni (16).

Sursele principale de izoflavone sunt produsele și subprodusele din soia, nucile, boabele de fasole, cerealele, cafeaua și ceaiurile (3).

Datele obținute dintr-un sondaj național al SU demonstrează că, zilnic, adulții consumă în medie 3,1 mg de izoflavone (11). Se știe de zeci de ani că administrarea de lapte pe bază de soia la nou-născuți, în absența unei diete echilibrate în iod, determină apariția hipotiroidismului (17).

Într-un studiu realizat pe 60 de voluntari ce au consumat timp zilnic timp de trei luni 30 mg de boabe de soia s-a observat creșterea cu 15-71% a incidenței gușii (21).

9. Pesticidele organoclorurate

Pesticidele organoclorurate sau diclorodifeniltriclorethanii (DDT) au fost folosite încă din timpul celui de-al doilea Război Mondial, extinzându-se în toată lumea în anii 1960, însă după 1970, au apărut suspiciunea că prezintă un grad crescut de acumulare în mediu și alimentație, acestea au fost interzise în țările dezvoltate. Totuși, utilizarea acestuia nu a fost oprită în unele țări, pesticidele fiind utilizate cu succes în combaterea malariei.

Un metabolit al DDT, hexaclorbenzen (HCB) a fost introdus în 1945 în SUA și utilizat ca fungicid și pesticid însă producția acestuia a fost oprită în 1945, datorită persistenței îndelungate în mediu (21).

Hexaclorhexan (HCH) este un alt metabolit al DDT folosit ca insecticid utilizat în culturi dar și în tratamentul păduchilor și a scabiei. Expunerea la acești compuși se face prin ingerarea alimentelor contaminate, în special prin consumul de pești grași, animale grase și lactate, dar și prin consumul de apă contaminată. Au fost detectați în laptele matern și pot traversa bariera placentară (21).

Modul de acțiune al DDT este activarea glucuronidazică, a enzimei hepatice uridin difosfat glucuronil transferaza (UDPGT) ce determină reducerea timpului de înjumătățire a T₄ plasmatic (34).

Ca urmare a reducerii concentrației plasmatice de T_4 , crește stimularea și producția de hormoni tiroidieni a glandei tiroide ce are ca rezultat apariția hipotiroidismului la persoanele ce nu pot menține producția crescută de T_4 (7).

Pesticidele organoclorurate sunt poluanți foarte toxici iar utilizarea lor este restricționată prin Convenția de la Stockholm semnată în 2001. În numeroase țări au fost reglementate cantitățile admise de DDT în alimente și apă potabilă monitorizându-se expunerea populațiilor și a mediului la DDT.

Concluzii

Majoritatea perturbatorilor studiați până în prezent sunt dificil de eliminat, aceștia au efect cumulator și afectează îndeosebi feteșii cu efecte negative asupra dezvoltării neuronale.

Din păcate aceștia nu au fost suficient studiați. Unele studii, de exemplu asupra DPBE, sunt contradictorii, unii autori susțin că efectul acestora asupra biosintezei hormonilor tiroidieni se soldează cu hipotiroidism iar alții afirmă prezența hipertiroidismului.

La ora actuală în sfera veterinară nu există dovezi suficiente lăsându-ne posibilitatea unei game largi de experimente care ar trebui realizate pentru a stabili clar care este intervenția lor în apariția afecțiunilor glandei tiroide.

Mulțumiri

Această lucrare a fost finanțată din Fondul Social European prin Programul Operațional Sectorial Dezvoltarea Resurselor Umane 2007-2013, POSDRU/ 159/ 1.5/ S/ 132765 "Programe doctorale și postdoctorale pentru promovarea excelenței în cercetare, dezvoltare și inovare în domeniile prioritare agronomic și medical veterinar ale societății bazate pe cunoaștere".

Bibliografie

1. **Below H., Zöllner H., Völzke H. et al.** (2008). Evaluation of nitrate influence on thyroid volume of adults in a previously iodine-deficient arena, *International Journal of Hygiene and Environmental Health* 211:186-191
2. **Bocio A., Llobet JM., Domingo JL. et al** (2003). Polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) in foodstuff: human exposure through the diet, *Journal of Agricultural and Food Chemistry*; 51:3191-3195
3. **Boker LK., Van der Schouw YT., De Kleijn MJ., Jacques PF., Grobbee DE., Peeters PH.** (2002). Intake of dietary phytoestrogens by Dutch women, *The Journal of Nutrition*;132:1319-1328
4. **Boucher O., Muckle G. & Bastien CH.** (2009). Prenatal exposure to polychlorinated biphenyls: a neuropsychologic analysis, *Environmental Health Perspectives*; 117:7-16
5. **Braverman LE., He X., Pino S. et al** (2005). The effect of perchlorate, thiocyanate, and nitrate on thyroid function in workers exposed to perchlorate long-term, *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 90:700-706
6. **Braverman LE., Peirce EN., He X., Pino S., Cross M., Seeley M., Beck B.** (2006). Effects of six months of daily low-dose perchlorate exposure on thyroid function in healthy volunteers, *J Clin Endocrinol Metab* 91:2721-4
7. **Brucker-Davis F.** (1998). **Effects of environmental synthetic chemicals on thyroid function, Thyroid**; 8:827-857
8. **Calafat AM., He X., Wong LY, Reidy JA, Needham LL** (2008). Urinary concentrations of triclosan in the U.S. population: 2003-2004, *Environmental Health Perspectives*; 116:303-307
9. **Calafat AM., Kuklennyik Z., Reidy JA., Caudill SP., Ekong J., Needham LL.** (2005). Urinary concentrations of bisphenol A and 4-nonylphenol in a human reference population, *Rev Environ Health*; 113(4):391-5.
10. **Chanoine JP., Toppet V., Bourdoux P. et al.** (1991). Smoking during pregnancy: a significant cause of neonatal thyroid enlargement, *British Journal of Obstetrics and Gynecology* 98:65-68
11. **Chun OK., Chung SJ. & Song WO.** (2009). Urinary isoflavones and their metabolites validate the dietary isoflavone intake in US adults, *Journal of the American Dietetic Association*; 109:245-254
12. **Clewell RA., Merrill EA., Narayanan L., Geahart JM., Robinson PJ.** (2004). Evidence for competitive inhibition of iodide uptake by perchlorate and translocation of perchlorate into the thyroid, *Int J Toxicol* 23:17-23
13. **Dallaire R., Muckle G., Dewailly E., Jacobson DW., Jacobson JL., Sandanger TM., et. Al.** (2009). Thyroid hormone levels

- of pregnant inuit women and their infants exposed to environmental contaminants, *Environ Health Perspect*, 117:1014-20
14. **Darnerud PO., Aune M., Larson L. et al** (2007). Plasma PBDE and thyroxine levels in rats exposed to Bromkal or BDE-47, *Chemosphere*; 67:S386-S392
 15. **Dasgupta PK., Martinelango PK., Jackson WA., Anderson TA., Tian K., Tock RW. et al.** (2005). The origin of naturally occurring perchlorate: the role of atmospheric processes, *Environ Sci Technol*; 39:1569-75
 16. **Divi RL., Chang HC. & Doerge DR.** (1997). Antithyroid isoflavones from soybean: isolation, characterization, and mechanisms of action, *Biochemical Pharmacology*; 54:1087-1096
 17. **Doerge DR. & Sheenan DM.** (2002). Goitrogenic and estrogenic activity of soy isoflavone, *Environmental Health Perspectives*; 110:349-353
 18. **Dohán O, Portulano C., Basquin C. et al.** (2007). The Na⁺/I symporter (NIS) mediates electroneutral active transport of the environmental pollutant perchlorate, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 104:20250-20255
 19. **Donahue DA., Dougherty EJ., Meserve LA.** (2004). Influence of a combination of two tetrachlorobiphenyl congeners (PCB 47; PCB 77) on thyroid status, choline acetyltransferase (ChAT) activity, and short- and long-term memory in 30-day-old Sprague-Dawley rats, *Toxicology* 203:17-23
 20. **Dorea JG.** (2004). Maternal thiocyanate and thyroid status during breast-feeding, *Journal of the American College of Nutrition* 23:97-101
 21. **Elizabeth N. Pierce, Braverman EL.** (2009). Environmental pollutants and the thyroid, *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*; 23:801-8013
 22. **Environmental Protection Agency.** http://www.epa.gov/safewater/contaminants/dw_contamfs/nitrates.html.
 23. **European Commission. Online** http://ec.europa.eu/environment/endocrine/strategy/substances_en.htm#priority_list
 24. **European Food Safety Authority.** http://www.efsa.europa.eu/EFSA/efsa_local_e-1178620753812_1178620772817.htm
 25. **Gatseva PD & Argirova MD.** (2008). High nitrate levels in drinking water may be a risk factor for thyroid dysfunction in children and pregnant women living in rural Bulgarian areas, *International Journal of Hygiene and Environmental Health*; 211:555-559
 26. **Gatseva PD & Argirova MD.** (2008). Iodine status and goiter prevalence in nitrate-exposed schoolchildren living in rural Bulgaria, *Public Health*; 122:458-461
 27. **Gilbert ME., Sui L.** (2008). Development exposure to perchlorate alters synaptic transmission in hippocampus of the adult rat, *Environ Health Perspect*; 116:752-760
 28. **Goldey ES., Kehn LS., Lau C., Rehnberg GL., Crofton KM.** (1995). Developmental exposure to polychlorinated biphenyls (Aroclor 1254) reduces circulating thyroid hormone concentrations and causes hearing deficits in rats, *Toxicol Appl Pharmacol*; 125:77-88
 29. **Hallgren S. & Darnerud PO.** (2002). Polybrominated diphenyl ethers (PBDEs), polychlorinated biphenyls (PCBs) and chlorinated paraffins (CPs) in rats-testing interactions and mechanism for thyroid hormone effects, *Toxicology* 177:227-243
 30. **Hallgren S., Sinjari T., Hakansson H. & Darnerud Po.** (2001). Effects of polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) and polychlorinated biphenyl (PCBs) on thyroid hormone and vitamin A levels in rats and mice, *Archives of Toxicology* 75:200-208
 31. **Heudorf U., Mersch-sundermann V., Angerer J.**(2007). Phthalates: toxicology and exposure, *Int J Hyg Environ Health* 210:623-34
 32. **Hites R.** (2004). Polybrominated diphenyl ethers in the environmental and in people: a meta-analysis of concentrations, *Environmental Science & Technology*; 38:945-956
 33. **Hooper K.** (1999). Breast Milk Monitoring Programs (BMMPs): world-wide early warning system for polyhalogenated POPs and for targeting studies in children's environmental health, *Environmental Health Perspectives*; 107:429-430
 34. **Howdeshell KL.** (2002). A model of the development of the brain as a construct of the thyroid system, *Environmental Health Perspectives*; 110:336-348
 35. **Huang PC., Kuo PL., Guo YL., Liao PC., Lee CC.** (2007). Association between urinary phthalate monoesters and thyroid hormones in pregnant women, *Hum Reprod* 22:2715-22
 36. **Hunault CC., Lambers AC., Mensinga TT. et al** (2007). Effects of sub-chronic nitrate exposure on the thyroidal function in humans, *Toxicology Letters*, 175:64-70
 37. **Julander A., Karlsson M., Hagström K., Ohlson CG., Engwall M., Bryngelsson IL. et al.** (2005). Polybrominated diphenyl ethers-plasma levels and thyroid status of

- workers at an electronic recycling facility, *Int Arch Occup Environ Health* 78:584-92
38. **Kilic N., Sandal S., Colakoglu N., Kutlu S., Seyran A. & Yilmaz B.** (2005). Endocrine disruptive effects of polychlorinated biphenyl on the thyroid gland in female rats, *Tohoku Journal of Experimental Medicine* 206:327-332
 39. **Langer P.** (2008). Persistent organochlorinated pollutants (PCB, DDE, HCB, dioxins, furans) and the thyroid-review 2008, *Endocrine Regulations*; 42:79-104
 40. **Langer P., Kocan A., Tajtáková M., Koska J., Rádiová Z., Ksinantová L., et al.** (2008). Increased thyroid volume, prevalence of thyroid antibodies and impaired fasting glucose in young adults from organochlorine cocktail polluted area: outcome of transgenerational transmission? *Chemosphere* 70:110-8
 41. **Laurberg P., Nohr SB., Pederson KM. et al.** (2004). Iodine nutrition in breast-fed infants is impaired by maternal smoking, *The journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 89:181-187
 42. **Malene Boas, Ulla F. Rasmussen, Skakkebaek, Katharina M. Main** (2006). Environmental chemicals and thyroid function, *European Journal of Endocrinology*; 154:599-611
 43. **Marsh G., Bergman A., Bladh LG. et al** (1998). Synthesis of p-hydroxybromodiphenyl ethers and binding to the thyroid receptor, *Organohalogen Compounds*; 37:305-308
 44. **Mary-Line Jugan, Yves Levi, Jean P. Blondeau** (2010). *Biochemical Pharmacology* 79:939-947
 45. McKinney JD & Waller CL. (1994). Polychlorinated biphenyls as hormonally active structural analogues, *Environmental Health*; 102:290-298
 46. **McNabb FM., Jang DA., Larse CT.** (2004). Does thyroid function in developing birds adapt to sustained ammonium perchlorate exposure? *Toxicol Sci* 82:106-13
 47. **Meberg A. & Marstein S.** (1986). Smoking during pregnancy-effects on the fetal thyroid function, *Acta Paediatrica Scandinavica* 75:762-766
 48. **Meeker JD., Calafat AM., Hauser R.,** (2007). Di (2-ethylhexyl) phthalate metabolites may alter thyroid hormone levels in men, *Environ Health Perspect* 115:1029-34
 49. **Meerts IA., Assink Y., Cenijn PH., Van den Berg JH., Weijers BM., Bergman A., Koeman H. & Brouwer A.** (2002). Placental transfer of a hydroxylated polychlorinated biphenyl and effects on fetal and maternal thyroid hormone homeostasis in the rat, *Toxicology Sciences* 68:361-371
 50. **Moriyama K., Tagami T., Akamizu T., Usui T., Saijo M., Kanamoto N., Hataya Y., Shimatsu A., Kuzuya H., Nakao K.** (2002). Thyroid hormone action is disrupted by bisphenol A as an antagonist, *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*; 87:5185-5190
 51. **Murthy BM., Murthy BK.** (2012). Thyroid disrupters and their possible clinical implications, *Indian Journal of Pharmacology*; 4:542-543
 52. **National Academy of Science** (1981). The health effects of nitrate, nitrite and N-nitroso compounds. Washington, DC: *National Academy of Sciences*
 53. **Pearce EN., Oken E., Gillman MW. et al.** (2008). Association of first-trimester thyroid function test values with thyroperoxidase antibody status, smoking, and multivitamin use, *Endocrine Practice* 14:33-39
 54. **Pierce EN., Leung AM., Blount BC. et al.** (2007). Breast milk iodine and perchlorate concentrations in lactating Boston-area women, *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 92:1673-1677
 55. **Salay E., Garabrant D.** (2009) Polychlorinated biphenyls and thyroid hormones in adults: a systematic review appraisal of epidemiological studies, *Chemosphere* 74:1413-9
 56. **Schantz SL, Widholm JJ. & Rice DC.** (2003). Effects of PCB exposure on neuropsychological function in children, *Environmental Health Perspectives*; 111:357-376
 57. **Schechter A., Cramer P., Boggess K. et al** (2001). Intake of dioxins and related compounds from food in the U.S. population, *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*; 63:1-18
 58. **Sjodin A., Patterson Jr. DG., Bergman A.** (2003). A review on human exposure to brominated flame retardants-particularly polybrominated diphenyl ethers, *Environ Int* 29:829-39
 59. **Takser L., Mergler D., Baldwin M., de Grosbois S., Smargiassi A., Lafond J.** (2005) Thyroid hormones in pregnancy in relation to environmental exposure to organochlorine compounds and mercury, *Environmental Health Perspect* 113:1039-45
 60. **Tellez RT., Chacon PM., Abarca CR., Blount BC., Cynthia B. Van Landingham, Crump KS. Gibbs JP.** (2005). Long-Term Environmental Exposure to Perchlorate Through Drinking Water and

- Thyroid Function During Pregnancy and the Neonatal Period, *Thyroid*; 15:963-975
61. **Tonacchera M., Pinchera A., Dimida A. et al.** (2004). Relative potencies and additivity of perchlorate, thiocyanate, nitrate, and iodide on the inhibition of radioactive iodide uptake by the human sodium iodide symporter, *Thyroid* 14:1012-1019
 62. **Turyk ME., Anderson HA., Freels S., Chatterton Jr. R., Needham LL., Patterson Jr. DG. et. al.** (2006). Associations of organochlorines with endogenous hormones in male Grate Lake fish consumers and nonconsumers, *Environ Res* 102:299307
 63. **Turyk ME., Persky VW., Imm P., Knobelkoch L., Chatterton R., Anderson HA.** (2008). Hormone disruption by PBDEs in adult male sport fish consumers, *Environ Health Perspect* 116:1635-41
 64. **US Environmental Protection Agency.** http://www.epa.gov/endo/pubs/prioritysetting/final_listfacts.htm
 65. **Van den Berg KJ.** (1990). Interaction of chlorinated phenols with thyroxine binding sites of human transthyretin, albumin and thyroid binding globulin, *Chem Biol Interact* 76:63-75
 66. **Van den Berg KJ., Zurcher C. & Brouwer A.** (1988). Effects of 3,4,3',4'-tetrachlorobiphenyl on thyroid function and histology in marmoset monkeys, *Toxicology Letters* 41:77-86
 67. **Van der Plas SA., Lutkeschipholt I., Spenkelink B & Brouwer A.** (2001). Effects of subchronic exposure to complex mixtures of dioxin-like and non-dioxin-like polyhalogenated aromatic compounds on thyroid hormone and vitamin A levels in female Sprague Dawley rats, *Toxicological Sciences* 59:92-100
 68. **Vandenberg LN., Maffini MV., Sonnenschein C., Rubin BS., Soto AM.** (2009). Bisphenol A and the great divide: a review of controversies in the field of endocrine disruption, *Endocrine Reviews*; 30:75-95
 69. **Vandenberg LN., Hunt PA., Myers JP., Vom Saal FS.** (2003). Human exposures to bisphenol A: mismatches between data and assumptions, *Rev Environ Health*; 28(1):37-58.
 70. **Vanderpas J.** (2006). Nutritional epidemiology and thyroid hormone metabolism. *Annual Review of Nutrition* 26:293-322
 71. **World Health Organization** (1989). Levels of PCBs, PCDD and PCDFs in breast milk: results of WHO-coordinated interlaboratory quality control studies and analytical field studies, in Yrjanheikki EJ (ed.), *Environmental Health series report 34*, Copenhagen: World Health Organization Regional Office for Europe
 72. **World Health Organization** (2006). Guidelines for drinking water quality, 3rd edn. Geneva: *Who Press*
 73. **Zoeller RT., Bansal R. & Parris C.** (2005). Bisphenol-A, an environmental contaminant that acts as a thyroid hormone receptor antagonist in vitro, increases serum thyroxine, and alters RC3/Neurogranin expression in the developing rat brain, *Endocrinology*; 146:607-612
 74. **Zorilla LM., Gibson EK., Jeffay SC., Crofton KM., Setzer WR., Cooper RL., Stoker TE.** (2009). The effects of triclosan on puberty and thyroid hormones in male Wistar rats, *Toxicological Science*; 107:56-67
- Pagini web:**
75. <http://fashions-cloud.com/pages/a/ammonium-perchlorate/>
 76. <http://ipc.iisc.ernet.in/~mugesh/research.html>
 77. <http://it-takes-time.com/tag/phthalates/>
 78. <http://www.bisphenol-a-europe.org/index.php?page=polycarbonate>
 79. http://www.cfs.gov.hk/english/programme/programme_rafs/programme_rafs_fc_01_20_PBDE_in_foods_of_animal_origin.html
 80. http://www.kgs.ku.edu/Publications/pic14/pic14_1.html
 81. <http://www.nftips.com/2014/05/diet-treatment-for-hypothyroidism.html>
 82. <http://www.niehs.nih.gov/health/topics/agents/endocrine/>
 83. <http://www.thefighbsite.com/articles/19/flame-retardants-increasing-in-the-environment-what-about-in-foods/>
 84. <http://www.mindfully.org/Pesticide/2002/Perchlorate-Water-Cold-War16dec02.htm>