

DISRUPTORES ENDOCRINOS Y SU REPERCUSIÓN EN LA MENOPAUSIA

Dra Susana Leiderman

DEFINICIONES

ENDOCRINE SOCIETY:

Como una sustancia química exógena (no natural) o una mezcla de sustancias que interfieren con cualquier aspecto de la acción de las hormonas

EUROPEAN UNION:

Como una sustancia exógena que causa efectos adversos en la salud, en un organismo intacto o en su progenie, secundario a cambios en su función endocrina



Making It Real—The Environmental Burden of Disease. What Does It Take to Make People Pay Attention to the Environment and Health?

El impacto de los químicos ambientales sobre la salud es un tema difícil de comprender por la falta de datos científicos completos de cómo esos químicos que están en el aire, agua y en los productos que usamos a diario nos pueden enfermar.



Se conocen 70 a 100.000 químicos en el comercio mundial, de ellos casi 5.000 se producen a más de 1 millón de toneladas anuales. En la actualidad la cantidad de químicos manufacturados y usados en el comercio se mide en trillones de kilogramos por año.



EDCs are found in everyday household products. As of October 2013, there are nearly 1,000 chemicals on The Endocrine Disruption Exchange (TEDX) list: endocrinedisruption.org.

Plastics

Bisphenol A (BPA),
phthalates



Industrial solvents/lubricants

Polychlorinated biphenyls
(PCBs), dioxins



Pesticides

Dichlorodiphenyltrichloro-
ethane (DDT),
methoxychlor, chlorpyrifos



Fungicides

Vinoclozolin



Herbicides

Atrazine



Antibacterials

Triclosan



Personal care products

Phthalates



Textiles, clothing

Perfluorochemicals
(PFCs)



Children's products

Lead, phthalates,
cadmium





Exposure to EDCs may also be in the form of pesticides, algicides, and other chemicals designed to kill unwanted organisms. Spraying of homes, agricultural crops, and ponds releases airborne and sedimented chemicals that are inhaled, get on skin, and are ingested from sprayed food. It is not surprising that some of these chemicals are EDCs.

DISRUPTORES AMBIENTALES Y ENFERMEDADES ENDOCRINAS

Polulantes ingresan al cuerpo por:

- ingestión

- inhalación

- absorción

- transferencia transplacentaria



Routes of human exposure to EDCs, with each source showing the pathways of EDC uptake.

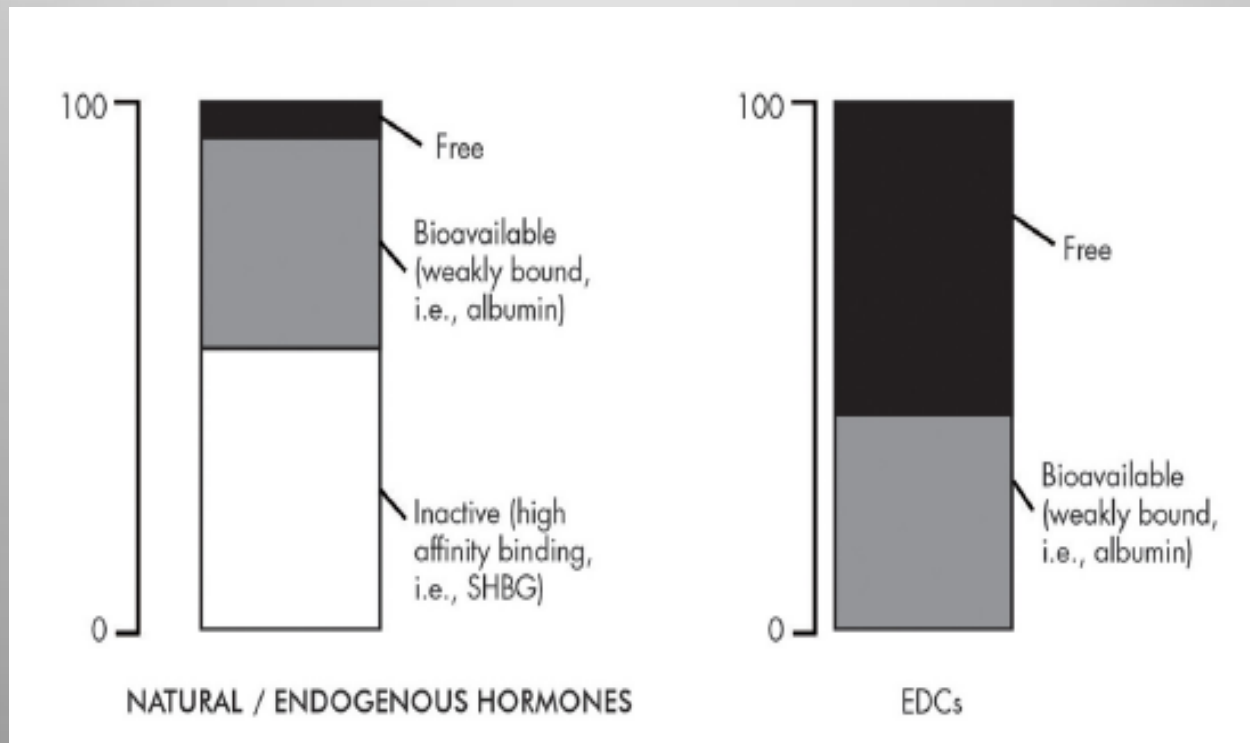
MECANISMO DE ACCIÓN SOBRE RECEPTORES

Sustancia	Mecanismo	Efecto Biológico
Agonistas : Bifenol A Ftalatos Polifenoles Parabenos Dioxinas	Activación de receptores estrogénicos	Estrogénico
Antagonistas : Pesticidas Fungicidas Herbicidas Dioxinas	Inhibición de receptores androgénicos	Antiandrogénico

Mecanismos de acción de hormonas vs. mecanismos de acción de DEs

MECANISMO DE ACCIÓN	HORMONA	DEs
Agonista de receptores	+	+
Antagonista de receptores		+
Moduladores selectivos de receptores hormonales		+
Unión a receptores nucleares	+	+
Unión a receptores de membrana	+	
Interferencia en la síntesis y/o metabolismo hormonal		+
Interferencia en el transporte de hormonas , modificando la fracción libre de hormona		+
Aditivo y/o sinérgico con otros químicos u hormonas endógenas: puede ser que el efecto de baja dosis sea la suma del efecto del DE más el de la hormona endógena		+

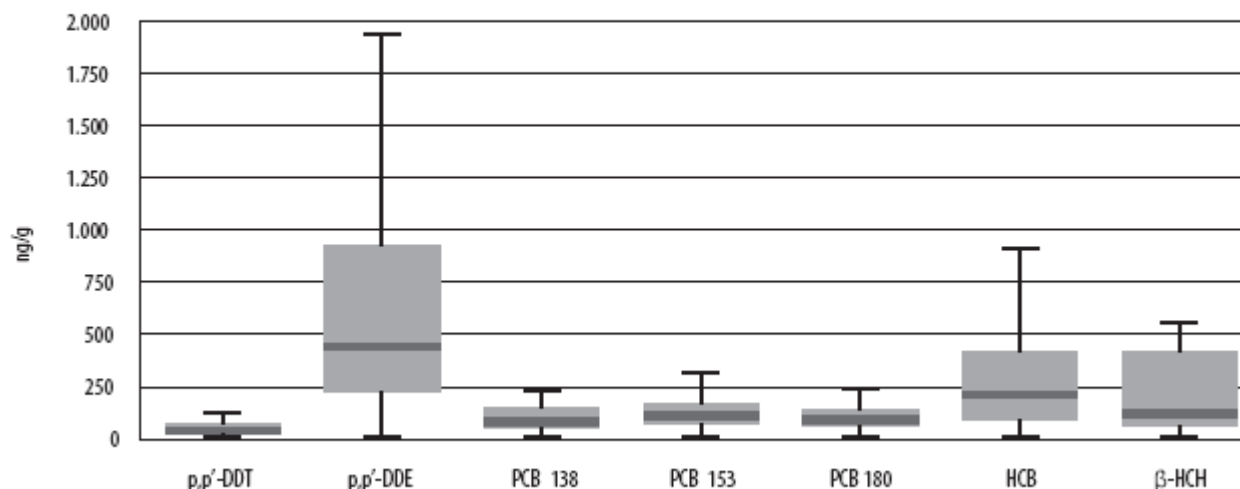
Cantidad de hormona libre vs. cantidad de DE libre en plasma



MECANISMO DE ACCIÓN SOBRE ENZIMAS

Sustancia	Mecanismo	Efecto Biológico
Fungicidas (azoles)	Inhibición de enzima de clivaje lateral del colesterol	Inhibición de esteroideogenesis adrenal y gonadal
Isoflavonas	Inhibición del TPO alteración de transtirretina	Hipotiroidismo, alteración de las hormonas tiroideas libres
Polifenoles	Aumento de sulfatasas y disminución de sulfotransferasas	Aumento de estrógenos libres

FIGURA 2. CONCENTRACIONES DE ALTERADORES HORMONALES EN UNA MUESTRA REPRESENTATIVA DE LA POBLACIÓN¹.

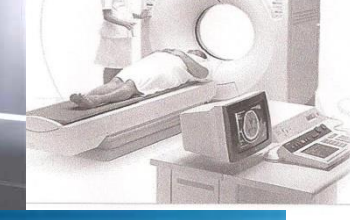
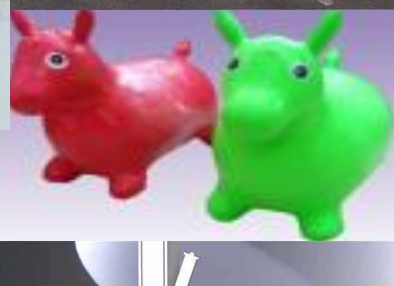


1 Miquel Porta, Elisa Puigdomènech, Magda Gasull y Magda Bosch de Basea. Distribución de las concentraciones séricas de compuestos orgánicos persistentes (COP) en una muestra representativa de la población general de Cataluña. Barcelona: Departamento de Salud de la Generalitat de Cataluña, IMIM y Universidad Autónoma de Barcelona, 2009.

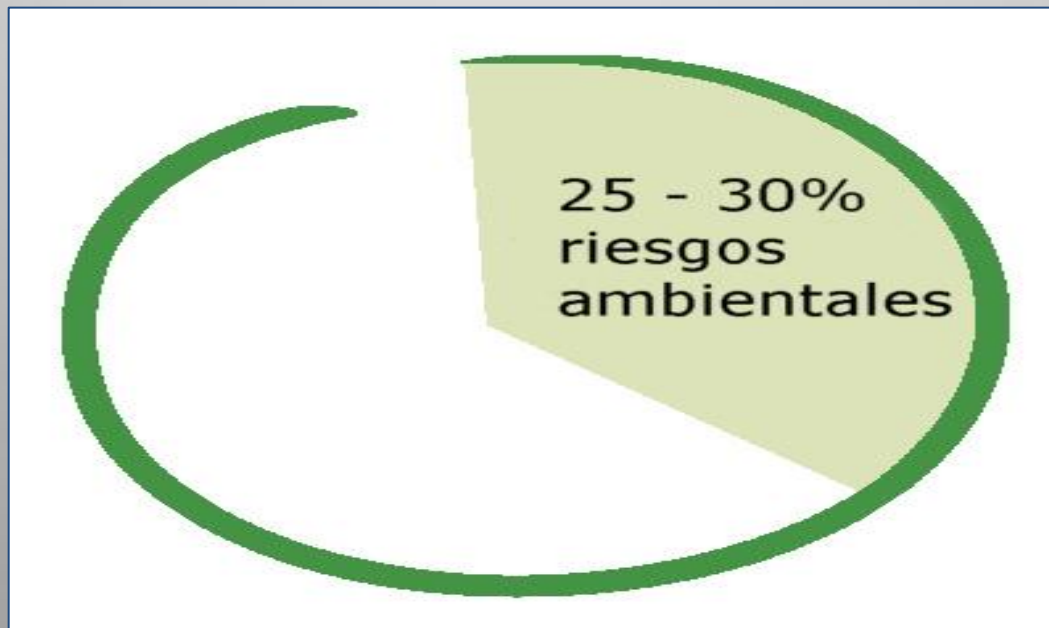
Table 4. Urinary Levels of Parabens (ng/mL) in 100 U.S. Residents

Paraben	Percent detection	50th percentile	75th percentile	90th percentile	95th percentile
Methyl	99	43.9	180	412	680
Ethyl	58	1.0	6.9	25.1	47.5
Propyl	96	9.1	49.2	144	279
Butyl	69	0.5	3.3	14.5	29.5
Benzyl	39	<LOD	0.2	0.4	0.5

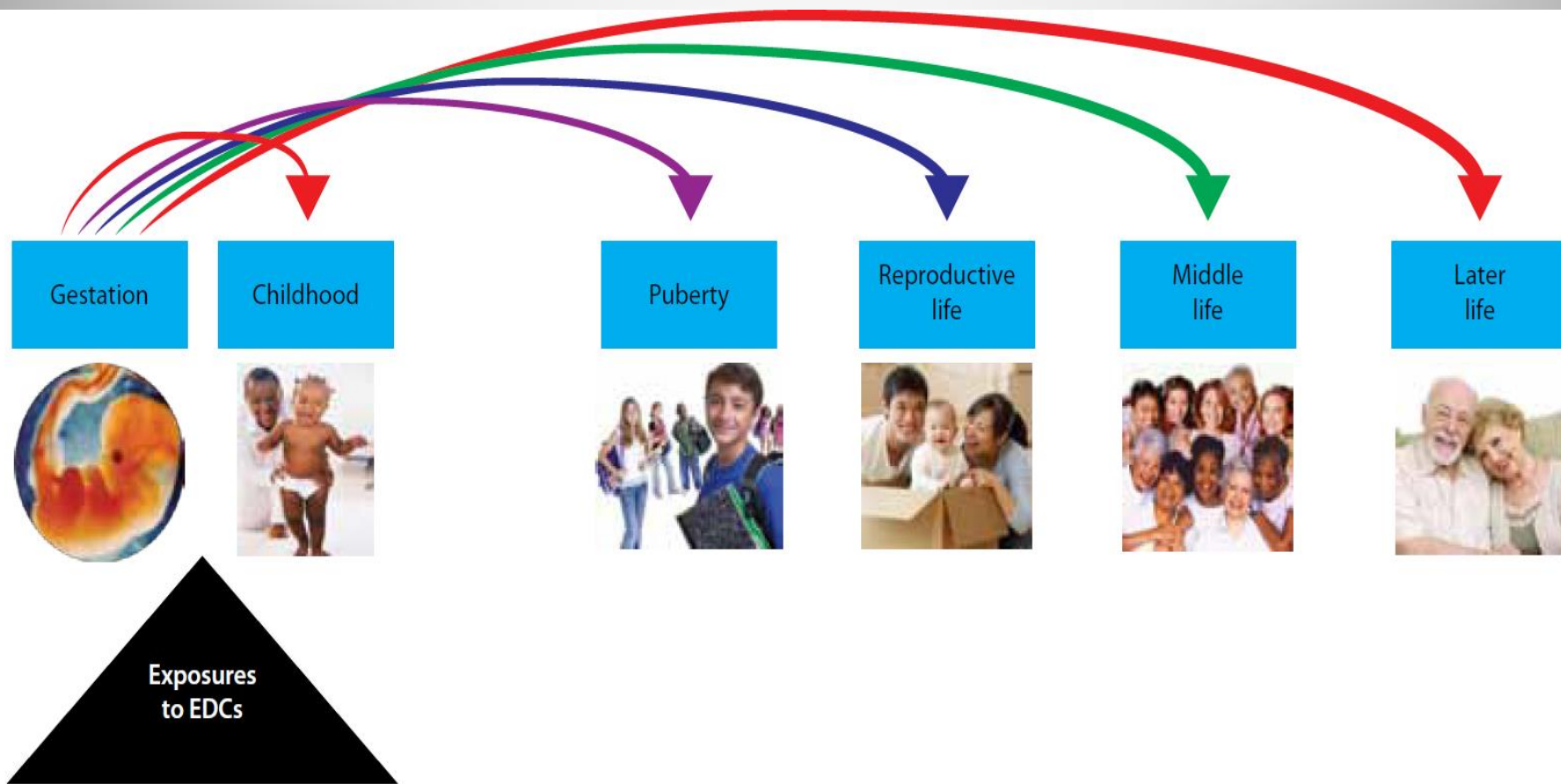
LOD=level of detection

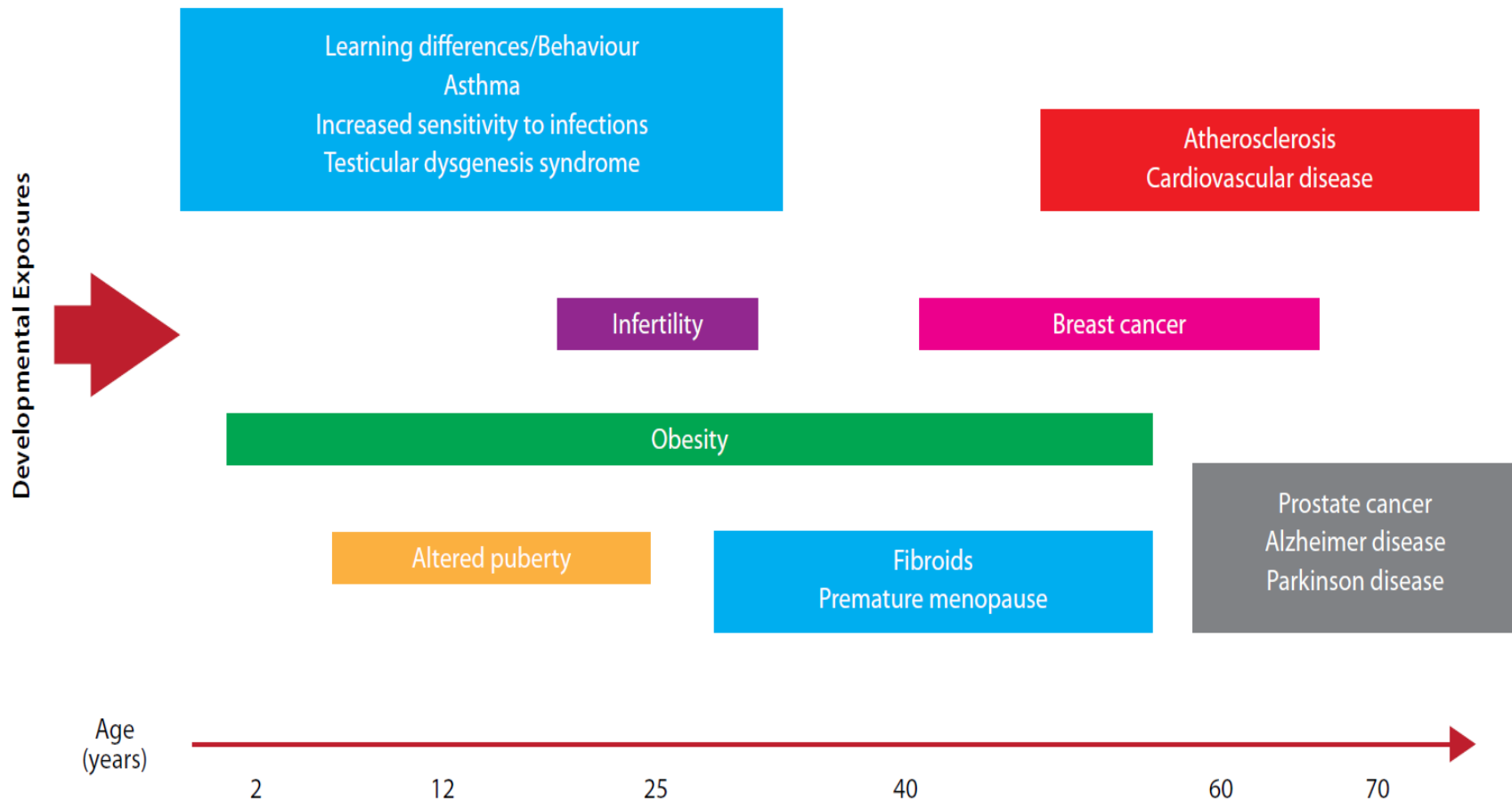


Raíces ambientales de la enfermedad



Riesgos ambientales en SALUD
OMS, 2002





ALTERACIONES EN LA PERIMENOPAUSIA

- Cáncer de mama
- Menopausia adelantada
- Diabetes

Serum Dioxin Concentrations and Age at Menopause

Se examinó la relación de TCDD sérico y la edad de la menopausia en una población cercana a Seveso, Italia, donde en 1976 explotó una fábrica química. 616 mujeres participaron luego de 20 años del accidente, en aquel entonces todas eran premenopáusicas, con una edad promedio de 35 años.

Serum Dioxin Concentrations and Age at Menopause

Se recolectó suero inmediatamente post explosión. Hubo un 6% de menopausia temprana cuando TCDD fue 10 veces mayor en suero. Separados por quintilos, hubo tendencia a menopausia temprana en los 4 primeros quintilos, pero no en el 5º, con una $P=0.04$. Esto se explica por curvas de respuesta no monotónicas.

Serum Dioxin Concentrations and Age at Menopause

Table 3. Serum TCDD levels, percentage with natural menopause, and unadjusted HRs (95% CIs) for onset of menopause, SWHS, Italy, 1996–1998 ($n = 616$).

TCDD (ppt)	n_{mp}/n_{tot} (%)	HR (95% CI)
Continuous \log_{10} TCDD	169/616 (27)	1.02 (0.8–1.3)
Quintiles		
< 20.4	24/123 (20)	1.0 (reference)
20.4–34.2	35/123 (28)	1.1 (0.7–1.8)
34.3–54.1	41/123 (33)	1.4 (0.9–2.3)
54.2–118	37/124 (30)	1.6 (1.0–2.7)
> 118	32/123 (26)	1.0 (0.6–1.8)

n_{mp} , number of women who reached natural menopause;
 n_{tot} , total number of women.

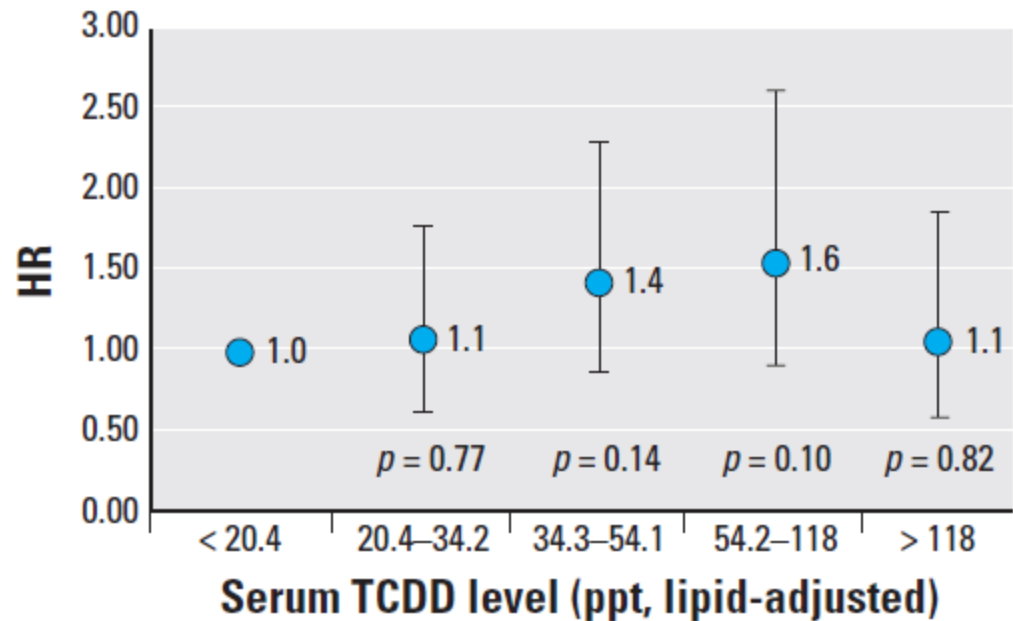


Figure 1. Serum TCDD quintiles and age at natural menopause: HRs and 95% CIs, SWHS, Italy, 1996–1998 ($n = 616$), adjusted for education, parity, duration of OC use, and other medical conditions. Test for trend across quintiles: quintiles 1–5: $p = 0.44$; quintiles 1–4: $p = 0.04$.

Persistent Organic Pollutants and Early Menopause in U.S. Women

**Natalia M. Grindler^{1,2}, Jenifer E. Allsworth³, George A. Macones⁴,
Kurunthachalam Kannan⁵, Kimberly A. Roehl⁴, Amber R. Cooper^{2*}**

1 Division of Reproductive Endocrinology and Infertility, Department of Obstetrics and Gynecology, University of Colorado Denver, Aurora, Colorado, United States of America, **2** Division of Reproductive Endocrinology and Infertility, Department of Obstetrics and Gynecology, Washington University in St. Louis, Barnes-Jewish Hospital, St. Louis, Missouri, United States of America, **3** Department of Biomedical and Health Informatics, University of Missouri—Kansas City School of Medicine, Kansas City, Missouri, United States of America, **4** Division of Maternal Fetal Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, Washington University in St. Louis, Barnes-Jewish Hospital, St. Louis, Missouri, United States of America, **5** Wadsworth Center, New York State Department of Health and Department of Environmental Health Sciences, State University of New York at Albany, Albany, New York, United States of America

Table 1. Demographic and reproductive characteristics and general health of eligible, menopausal NHANES participants and the subset of menopausal participants with EDCs measured.

	All women 30+ years	All menopausal women	Menopausal women with any EDC measured	Women 45–55 years with any EDC measured
N	13,705	2159	1442	2234
US Population size represented (weighted N)	87,287,033	13,281,193	8,872,966	18,939,894
<i>Sociodemographic characteristics</i>				
Age, mean (SE)	52.1 (0.2)	60.7 (0.4)	60.9 (0.5)	49.8 (0.1)
Race/ethnicity				
White, non-Hispanic	72.0%	76.0%	75.7%	70.6%
Black, non-Hispanic	11.6%	9.2%	9.1%	12.6%
Mexican American	6.1%	3.6%	3.4%	5.7%
Other Hispanic	4.9%	7.1%	7.3%	4.5%
Other race	5.5%	4.1%	4.5%	6.6%
Education				
Less than high school	7.1%	9.9%	9.1%	5.2%
High school or equivalent	38.1%	44.1%	43.8%	23.3%
Some college or college graduate	54.6%	45.9%	47.1%	59.8%
Born in the United States	85.8%	86.9%	85.6%	86.3%
Family poverty level				
Below the poverty level (<100%)	12.1%	13.0%	12.5%	9.8%
At the poverty level (100–199%)	19.4%	20.5%	20.9%	14.4%
Above the poverty level (≥200%)	68.5%	66.5%	66.6%	75.8%
<i>Reproductive characteristics</i>				
Age at menarche, mean (SE)	12.8 (0.0)	12.8 (0.1)	12.8 (0.1)	12.7 (0.0)
Age at menopause, mean (SE)	—	45.5 (0.4)	45.4 (0.4)	44.6 (—)
Number of pregnancies, mean (SE)	3.4 (0.0)	3.9 (0.1)	3.8 (0.1)	3.1 (0.1)
Number of live births, mean (SE)	1.0 (0.0)	2.8 (0.1)	2.8 (0.1)	0.9 (0.0)
Number of children breastfed at least 1 month, mean (SE)	2.2 (0.0)	2.4 (0.1)	2.4 (0.1)	2.0 (—)
<i>General health and behaviors</i>				
Body mass index, mean (SE)	28.7 (0.2)	28.8 (0.2)	28.7 (0.2)	29.1 (0.2)
Number of alcoholic drinks/day, mean (SD)	1.8 (0.1)	1.8 (0.1)	1.8 (0.1)	2.0 (—)
Smoking history				
Never smoked 100 cigarettes	57.4%	55.2%	54.7%	53.4%
Current smoker	19.5%	18.4%	20.2%	24.2%
Past smoker	23.1%	26.4%	25.1%	22.4%

Persistent Organic Pollutants and Early Menopause in U.S. Women

Table 2. Distribution of pervasive EDCs associated with earlier menopause among women sampled by NHANES, 1999–2008, based on threshold analysis.

EDC	Compound Name	Source	Min (ng/g)	Max (ng/g)	Median (ng/g)	90th percentile (ng/g)
PCB	PCB-74	Serum	0.66	180	6.75	24.6
	PCB-99	Serum	0.65	304	4.95	16.3
	PCB-105	Serum	0.07	76.8	3.61	6.66
	PCB-118	Serum	0.90	354	7.50	32.8
	PCB-138	Serum	1.38	432	18.2	63.6
	PCB-153	Serum	1.34	524	26.3	84.4
	PCB-156	Serum	0.04	54.1	4.68	13.2
	PCB-170	Serum	0.06	115	7.70	24.0
	PCB-183	Serum	0.04	48.3	3.69	6.54
Pesticide	p,p'-DDE	Serum	1.56	27900	243	1430
	Beta-hexachlorocyclohexane	Serum	1.06	3500	8.24	49.5
	Mirex	Serum	0.50	2960	3.89	9.46
Dioxin/furan	1,2,3,4,6,7,8-heptachlorodibenzofuran	Serum	0.80	367	7.22	15.7
Phthalate	Mono-(2-ethyl-5-hydroxyhexyl)phthalate	Urine	0.14	7438	17.1	95.2
	Mono-(2-ethyl-5-oxohexyl)phthalate	Urine	0.14	4743	11.4	59.5

Table 3. Association between exposure to pervasive EDCs and earlier age of menopause in threshold and dose-response analyses.

EDC	Compound Name	N*	Threshold analysis		Dose-response analysis			
			EDC > 90th percentile†		Log EDC‡		EDC decile§	
			Average change in age of menopause beta (SE) in years	P	Average change in age of menopause beta (SE) in years	P	Average change in age of menopause beta (SE) in years	P
PCBs	PCB-74	268	-1.98 (1.00)	0.058	-1.47 (0.603)	0.021	-0.28 (0.214)	0.201
	PCB-99	248	-3.08 (0.915)	0.002	-1.51 (0.504)	0.006	-0.37 (0.180)	0.051
	PCB-105	249	-1.86 (0.677)	0.010	-1.46 (0.467)	0.004	-0.36 (0.126)	0.008
	PCB-118	249	-2.46 (0.826)	0.006	-1.02 (0.446)	0.029	-0.37 (0.189)	0.062
	PCB-138	250	-2.21 (0.764)	0.007	-1.58 (0.429)	0.001	-0.71 (0.186)	<0.001
	PCB-153	250	-1.89 (0.799)	0.025	-1.40 (0.473)	0.006	-0.61 (0.200)	0.005
	PCB-156	268	-0.52 (0.863)	0.553	-1.92 (0.617)	0.004	-0.52 (0.169)	0.004
	PCB-170	268	-0.85 (0.962)	0.385	-1.21 (0.574)	0.045	-0.26 (0.231)	0.272
	PCB-183	249	-2.29 (0.817)	0.009	-1.58 (0.618)	0.016	-0.31 (0.145)	0.040
Pesticides	p,p'-DDE	268	-1.42 (0.926)	0.136	-0.67 (0.320)	0.046	-0.34 (0.162)	0.043
	Beta-hexachloro-cyclohexane	177	-1.90 (1.03)	0.075	-0.70 (0.138)	<0.001	-0.32 (0.078)	0.004
	Mirex	177	-1.39 (0.823)	0.103	-0.54 (0.084)	<0.001	-0.12 (0.049)	0.021
Dioxin/furan	1,2,3,4,6,7,8-heptachlorodibenzofuran	212	-1.77 (0.697)	0.024	-0.72 (0.567)	0.178	-0.22 (0.193)	0.114
Phthalate	Mono-(2-ethyl-5-hydroxyhexyl)phthalate	153	-3.80 (0)	<0.001	-0.35 (0)	<0.001	-0.17 (0)	<0.001
	Mono-(2-ethyl-5-oxohexyl)phthalate	153	-3.17 (0)	<0.001	-0.28 (0)	<0.001	-0.22 (0)	<0.001

All estimates adjusted for age, race/ethnicity, body mass index, and current smoking status. Urine-based tests were also adjusted for urinary creatinine.

Persistent Organic Pollutants and Early Menopause in U.S. Women

Table 4. Secondary analysis for women 45–55 years of age with odds ratio of being menopausal as exposed to increasing logarithmic transformed EDC.

EDC	Compound Name	N	Odds Ratio	95% Confidence Interval
PCBs	PCB-74	222	2.56	(1.54, 4.26)
	PCB-99	222	2.01	(1.26, 3.22)
	PCB-105	222	6.31	(2.68, 14.8)
	PCB-118	222	2.00	(1.30, 3.10)
	PCB-138	222	2.07	(1.24, 3.46)
	PCB-153	222	2.73	(1.60, 4.66)
	PCB-156	222	1.28	(1.14, 1.43)
	PCB-170	222	4.29	(2.22, 8.31)
	PCB-183	222	6.59	(2.31, 18.9)
Pesticides	p,p'-DDE	225	1.44	(0.98, 2.13)
	Beta-hexachlorocyclohexane	225	1.43	(0.86, 2.38)
	Mirex	225	3.00	(1.57, 5.73)
Dioxin/furan	1,2,3,4,6,7,8-heptachlorodibenzofuran	225	1.06	(0.50, 2.2)
Phthalate	Mono-(2-ethyl-5-hydroxyhexyl)phthalate	550	1.00	(0.99, 1.00)
	Mono-(2-ethyl-5-oxohexyl)phthalate	550	0.810	(0.620, 1.06)

All estimates adjusted for age, race/ethnicity, body mass index, and current smoking status. Urine-based tests also adjusted for urinary creatinine. Bolded values represent significant odds ratio.



Considering how many cancers involve hormones, such as prostate, breast, uterine, and other reproductive tissues, it may not be surprising that estrogenic and other hormone-active chemicals such as BPA, phthalates and some pesticides, are thought to contribute to carcinogenic risk.

La exposición a xenoestrógenos a lo largo de la vida desde la vida perinatal es un factor de riesgo de desarrollar cáncer de mama.

- El aumento de la incidencia de cáncer de mama en los últimos 50 años en parte puede ser por la exposición permanente a sustancias químicas que imitan el mecanismo de acción de los estrógenos.
- Estudios epidemiológicos sugieren que la exposición a xenoestrógenos como el DES durante el desarrollo fetal , al DDT durante la pubertad y a una mezcla de xenoestrógenos en la menopausia, aumentan el riesgo de padecer cáncer de mama.

Teorías de la carcinogénesis

Proceso de acumulación de mutaciones en la célula

Hahn WC, Weinberg RA 2002 Modelling the molecular circuitry of cancer. Nat Rev Cancer

Cambios epigenéticos provocan el desarrollo de la enfermedad.

- En ambos se origina el cáncer a partir de una célula que prolifera sin control y genera una desorganización de los tejidos. Los carcinógenos actúan iniciando el proceso de la lesión neoplásica.

Ho SM, Tang WY, Belmonte de Frausto J, Prins GS 2006

- Los carcinógenos al igual que los teratógenos podrían alterar la interacción entre las células vecinas durante el desarrollo temprano y a lo largo de la adultez.

Maffini MV, Calabro JM, Soto AM, Sonnenschein C, 2005

CANCER DE MAMA



NP induce la proliferación celular y se liga al receptor de estrógenos en humanos en células de tumor mamario sensible a estrógenos MCF7 (Soto et al., 1991).
La exposición a NP puede ser vía ingestión de alimentos contaminados y agua, absorción dermal o inhalación

Paraben esters: review of recent studies of endocrine toxicity, absorption, esterase and human exposure, and discussion of potential human health risks

Los ésteres de parabenos se encuentran en los cosméticos y en productos del cuidado de la piel
Los potenciales riesgos en la mujer son:

Cáncer de mama

Melanoma

Paraben esters: review of recent studies of endocrine toxicity, absorption, esterase and human exposure, and discussion of potential human health risks

Table 1. Levels of parabens measured in human tissues

	Human breast tissue mean ng g ⁻¹ tumour <i>n</i> = 20	Human urine (USA) median ng ml ⁻¹ <i>n</i> = 100	Human serum mean peak level (3 h) ng ml ⁻¹ <i>n</i> -butyl applied as topical cream <i>n</i> = 26	Human urine mean level mg 24 h ⁻¹ <i>n</i> -butyl applied as topical cream <i>n</i> = 26
Methylparaben	12.8	43.9		
Ethylparaben	2.0	1.0		
<i>n</i> -Propylparaben	2.6	9.1		
<i>n</i> -Butylparaben	2.3	0.5	0.135	2.6
Isobutylparaben	0.9			
Benzylparaben	0.0	0.0		
Reference	<i>Darbre et al., 2004</i>	<i>Ye et al., 2006a</i>	<i>Janjua et al., 2007</i>	<i>Janjua et al., 2008a</i>

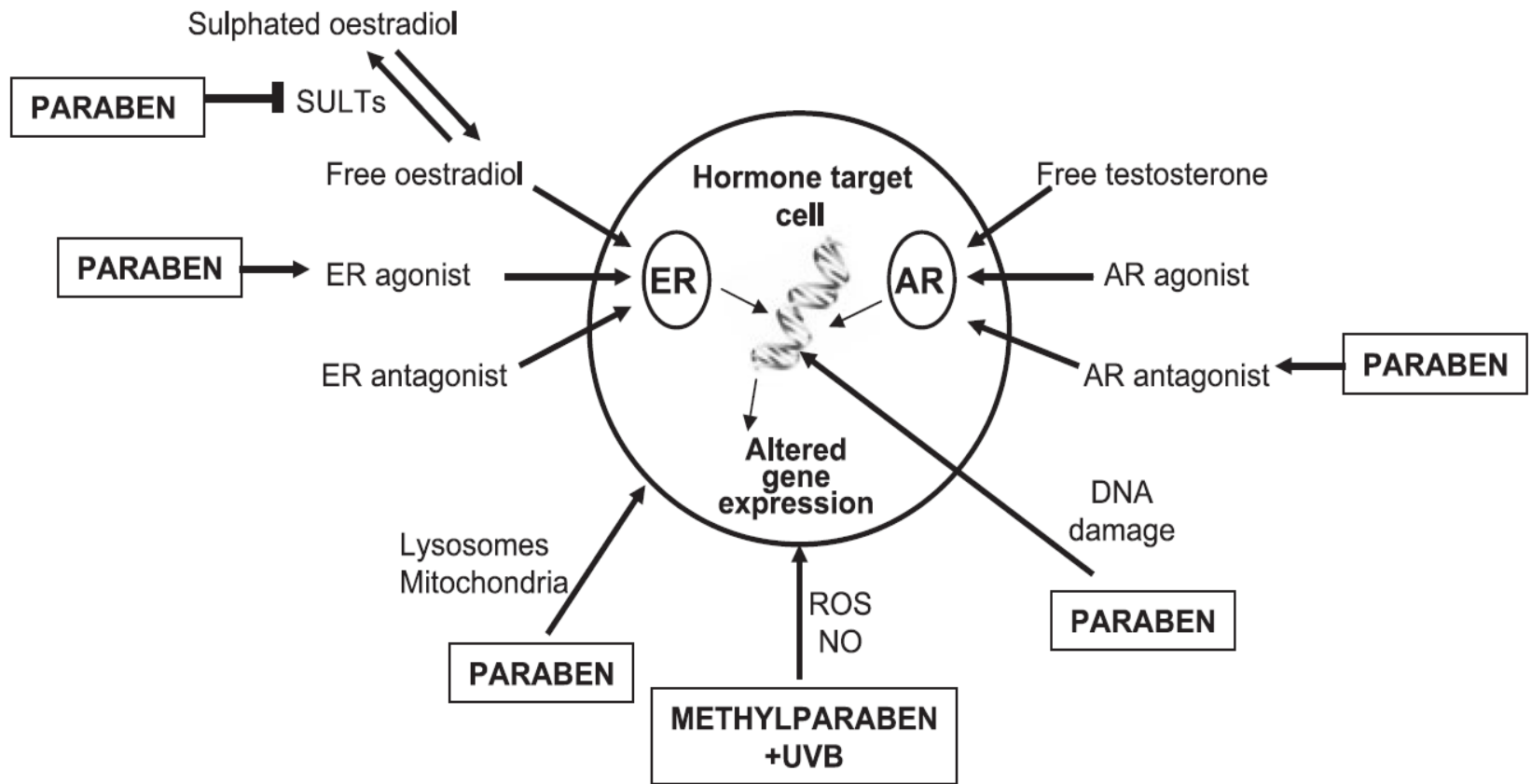


Figure 2. Parabens have now been shown to influence several molecular pathways within cells. As endocrine disrupting chemicals, they can act as oestrogen receptor (ER) agonists, as androgen receptor (AR) antagonists or as inhibitors of sulfotransferase enzymes (SULT). On wider cellular functions, they can disrupt lysosomal and mitochondrial functions, can cause DNA damage and can potentiate UVB-induced damage through production of reactive oxygen species (ROS) and nitric oxide (NO)

DE Y CANCER DE MAMA

4% son *In situ* y entre el 5 al 10% son hereditarios
Ferlay et al, 2004

Es la primer causa de muerte en mujeres entre los 40 y 55 años de edad y la tasa de mortalidad aumenta < de 35 años y > de 75 años

Incidencia: 1 de cada 12 mujeres (España)

1 de cada 6 mujeres en EEUU. *Ferlay et al, 2001*

1 de cada 8 mujeres en nuestro país

La tasa de supervivencia y el pronóstico de la enfermedad se asocia directamente al estadio de la enfermedad

Se ha hipotetizado un incremento significativo de la incidencia de Ca de Mama en el mundo industrializado durante los últimos 50 años pudiendo ser debido a la exposición de químicos hormonalmente activos particularmente los xenoestrógenos

Factores de riesgo en el cáncer de mama

Alto riesgo

- 1- Edad
- 2- Sexo
- 3- H. fliar y personal de CM
- 4- Sind genéticos que predisponen al CM.
- 5- Hiperplasia atípica de mama.
- 6- Radiaciones ionizantes
- 7- Exposición prenatal
- 8- BRCA1 y 2

Moderado riesgo

- 1- Menarca temprana.
- 2- Menopausia tardía.
- 3- Nuliparidad.
- 4- Consumo de alcohol.
- 5- Obesidad post-menopausica.
- 6- Patrones parenquimatosos desfavorables.
- 7- Hiperplasia benigna
- 8- ACO
- 9- Terapia hormonal sustitutiva
- 10- Tabaco

Numerosos estudios con DE han demostrado que la exposición a estas hormonas exógenas que mimetizan la acción anti androgénica o estrogénica, alteran el patrón normal de la organización tisular y modifican la interacción estroma - epitelial, aumentando el potencial neoplásico

Measurement of paraben concentrations in human breast tissue at serial locations across the breast from axilla to sternum

L. Barr,^a G. Metaxas,^a C. A. J. Harbach,^b L. A. Savoy^c and P. D. Darbre^{d*}

- La cc de Parabenos permitida en la cosmética en UE es del 0.19%
- Se han detectado niveles dosables de P en: sangre, orina , leche materna.
 - Entran por la piel como ésteres intactos, las esterases dérmicas los hidrolizan a ácido p-hidroxibenzoico(< act estrogénica), pero estas se saturan por exceso de exposición.
 - P homología estruct. a los E2 pero menos potentes, se unen al Rc Ea .


Soni et al,2001- Lemini et al 1997- Harvey et

al 2004

MATERIALES Y MÉTODOS

- Se estudiaron 40 pacientes(37-91 años) del Centro de CM de Manchester, UK.
- Muestras tomadas post mastectomia por cáncer de mama primario sin metástasis y sin recibir tratamiento oncológico(2005-2008)
- Se tomaron 4 muestras por paciente desde la axila hasta el esternón.
- Hasta su procesamiento se mantuvieron en freezer a -80 °C.
- Material de procesamiento: VIDRIO.

Methylparaben, ethylparaben, *n*-propylparaben, *n*-butylparaben and benzylparaben were purchased from Sigma (Poole, UK). Iso-butylparaben was a gift from Nipa laboratories (Mid-Glamorgan,



Parabens were extracted by a method analogous to that used to extract oestradiol from human breast tissue (Van Landegham *et al.*, 1984) and as used for the earlier measurements of parabens in breast tissue (Darbre *et al.*, 2004). Extracts were analysed by HPLC-MS/MS against paraben standards as described in the Materials and Methods section. At a practical level, extractions

RESULTADOS

1- Nivel de parabenos en tejido mamario

158/160 tuvieron niveles detectables de P (99%)

MP: 152/160, EP:147/160, nPP:138/160, nBP:120/160, iBP: 136/160

tylparaben was detected in 136/160 samples (85%). The overall median values in nanograms per gram tissue for the 160 samples were for methylparaben 16.6 (range 0–5102.9), for ethylparaben

3.4 (range 0–499.7), for *n*-propylparaben 16.8 (range 0–2052.7), for *n*-butylparaben 5.8 (range 0–95.4), for isobutylparaben 2.1 (range 0–802.9), and for the total of the five parabens 85.5 (range 0–5134.5).

Group	Tissue no.	Site	mg tissue	Methyl	Ethyl	<i>n</i> -Propyl	Isobutyl	<i>n</i> -Butyl
3	Blank			<0.06	<0.06	<0.06	<0.06	<0.06
	Blank			<0.06	<0.06	<0.06	<0.06	<0.06
	3,1	lat	173	3.50	0.48	1.73	0.83	2.75
	3,2	med	235	5.00	0.50	1.40	0.63	3.25
	3,3	mid	193	217.50	0.50	1.20	0.40	2.15
	3,4	ax	111	3.50	0.60	1.40	0.85	3.50

2- Correlación de la cc de P entre los diferentes cortes

Table 2 gives the median values, rather than means, for measurement of each of the parabens in each of the locations. The median values were notably similar for each of the parabens in the four serial locations across the breast with methylparaben (15.0–17.9 ng g⁻¹ tissue) and *n*-propylparaben (14.2–17.5 ng g⁻¹ tissue) being at highest levels. The next highest was *n*-butylparaben (5.0–7.4 ng g⁻¹ tissue). The two parabens with lowest levels were ethylparaben (3.1–3.5 ng g⁻¹ tissue) and isobutylparaben (1.8–3.2 ng g⁻¹ tissue).

3 – Correlación de los niveles de P con la localización del tumor

was located there or not ($P=0.742$). Mann-Whitney U-tests showed also that there was no significant difference in the amount of methylparaben, ethylparaben, n-propylparaben, n-butylparaben or isobutylparaben individually in lateral, mid or medial regions and whether the tumour was located there or not ($P > 0.05$ in every case).

4 – Correlación de los niveles de P con la edad de las pacientes

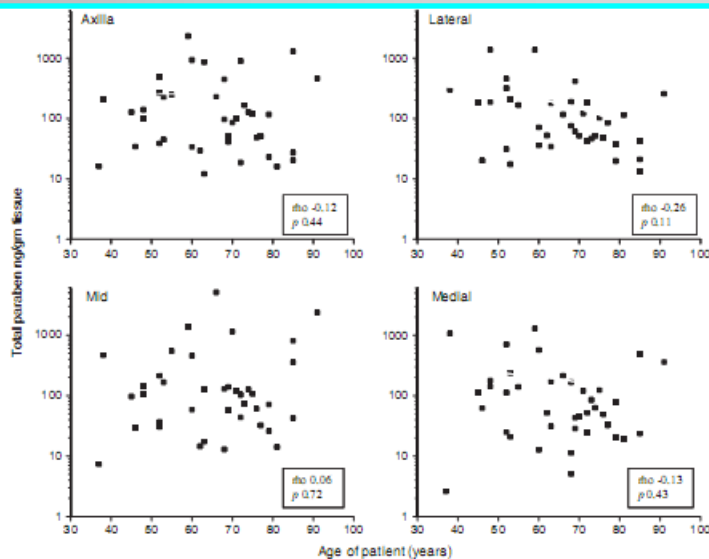


Figure 2. Relation of age of patient with total paraben in each of the four serial locations across the breast ($n = 40$). Results of Spearman correlations are shown in the boxes as ρ values and P -values.

No encontraron diferencia
Entre las diferentes edades

5 – Correlación de los niveles de P con los niveles de RcE del tumor

27 tumores RcE+

10 tumores RcE-

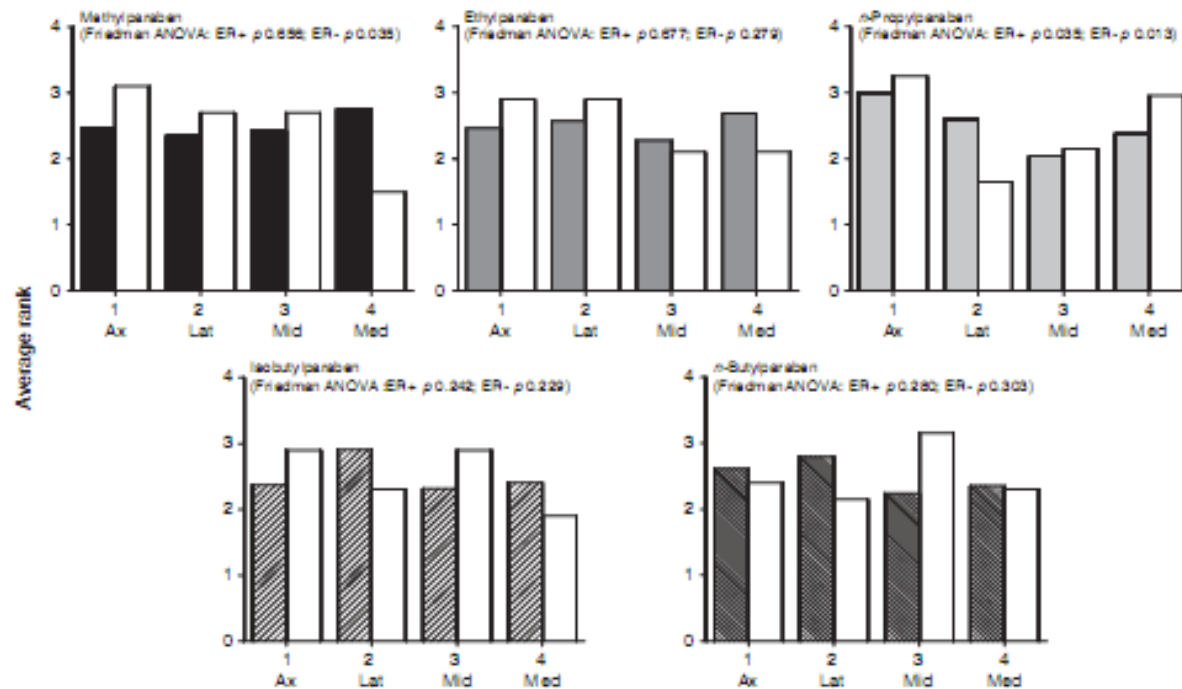
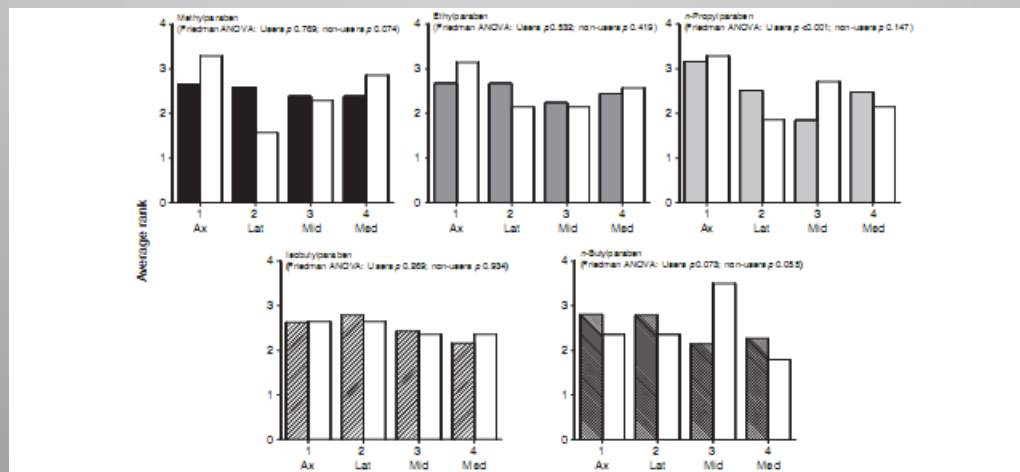


Figure 3. Relation of oestrogen receptor (ER) status of the tumour with average rank values according to the levels in nanograms per gram tissue of methylparaben, ethylparaben, *n*-propylparaben, isobutylparaben and *n*-butylparaben in four serial locations across the breast from axilla (Ax) to lateral (Lat) to mid (Mid) to medial (Med) region in breast tissue separated into ER – (open bars; $n = 10$) and ER + (shaded bars; $n = 27$) patients. Each paraben was analysed individually using Friedman ANOVA to rank the level as measured in nanograms per gram tissue across the four serial locations and the values plotted are the average rank values for each group: the Friedman *P*-value is shown.

6 – Correlación de los niveles de P con el uso de desodorantes cosméticos (35/40)

28/35 pacientes utilizaron en algún momento de sus vidas (61.8^a)
7/35 nunca utilizaron (75.7^a)

breasts of users vs nonusers. Values of total paraben were significantly greater ($P=0.043$) in users [median 115.7 ng g⁻¹ tissue (range 0–1364)] compared with nonusers [median 41.8 ng g⁻¹ tissue (range 13–166)] in the lateral region. However, no signifi-



CONCLUSIONES

- SON DOSABLES LOS ESTERES INTACTOS DE PARABENOS EN TEJIDO MAMARIO HUMANO.
- **20.6 ng/g** ESCOCIA 1980s (20 muestras de tumor)
(Darbre 2004)
 - **85.5 ng/g** UK 2005-2008 (160 muestras de tejido no tumoral adyacente)
- 99% de las pacientes tuvieron niveles de P detectables distribuidos en diferentes partes de la mama.
- Los niveles dosables de P en pacientes que no usaron nunca desodorante tienen otra fuente.
- No hubo diferencia significativa en los niveles de P en los tumores RcE+ y RcE- , podría ser que los niveles de P ampliamente estén distribuidos en todas las muestras, pero la actividad estrogénica del P sólo influye en los cánceres RcE + (investigar)

Research article

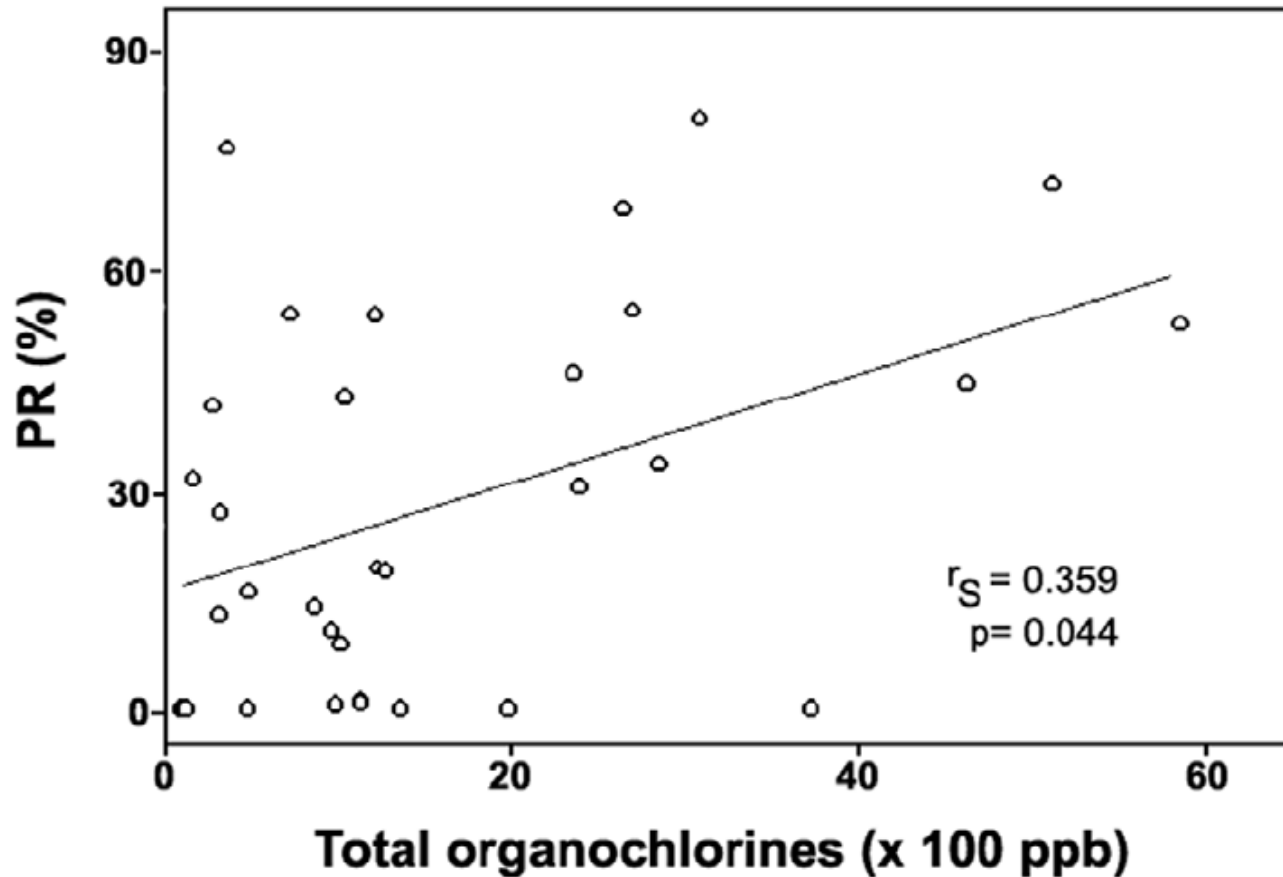
Open Access

Estrogenic microenvironment generated by organochlorine residues in adipose mammary tissue modulates biomarker expression in ER α -positive breast carcinomas

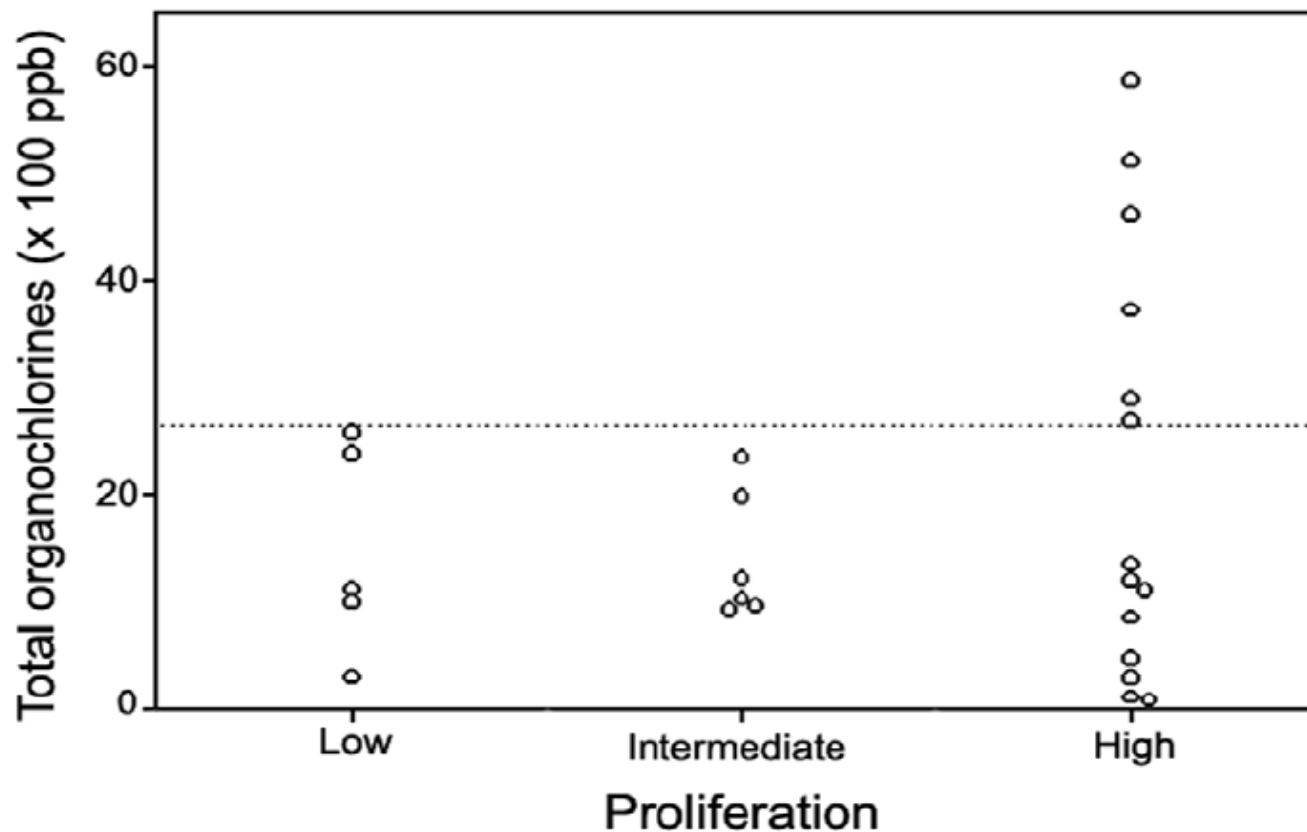
Mónica Muñoz-de-Toro¹, Milena Durando¹, Pablo M Beldoménico^{1,2}, Horacio R Beldoménico³, Laura Kass¹, Silvia R García³ and Enrique H Luque¹

Estudiaron 55 pacientes operadas por Ca de mama, dosaron los residuos organo clorinados por cromatografía gaseosa, midieron receptores a estrógenos-progesterona y actividad proliferativa (Ki-67) en los tumores.

Los residuos OC en el tejido adiposo adyacente parecen influenciar en el comportamiento biológico del tumor a través de la activación del receptor E α y la proliferación dependiente de este receptor.



Organochlorine levels modulate progesterone receptor expression in estrogen receptor- α positive breast carcinomas. The percentage of PR expression in ER α -positive breast carcinoma was positively correlated with organochlorine levels in the adjacent adipose tissue (Spearman's Rho test, $P = 0.044$).



High organochlorine levels promote high proliferation in estrogen receptor- α positive breast carcinomas of postmenopausal. All ER α -positive breast carcinomas from postmenopausal women had high cellular proliferation when levels of organochlorine residues were 2600 ppb or higher (above the dashed line) (Fisher's exact test, $P = 0.017$ – statistical analysis of tumors with low and intermediate proliferation grouped).

Breast cancer risk in relation to occupations with exposure to carcinogens and endocrine disruptors: a Canadian case–control study

Table 9 Breast cancer odds ratios (matched analysis) and menopausal status with BMI and selected risk factors and major sectors, by conditional logistic regression

Model/ Parameter	OR (95% CI)	OR (95% CI)	OR (95% CI)	OR (95% CI)
	Wald P	Wald P	Wald P	Wald P
	Premenopausal (373 cases)		Postmenopausal (633 cases)	
		BMI		BMI
Body Mass Index	-	0.78 (0.61-0.99) 0.048	-	1.37 (1.12-1.68) 0.0023
Smoking, pk-yrs	1.04 (1.00-1.08) 0.030	1.04 (1.00-1.08) 0.028	1.01 (0.99-1.03)	1.01 (0.99-1.03)
Employ. duration	0.98 (0.91-1.06)	0.99 (0.91-1.07)	0.94 (0.90-0.98) 0.0050	0.94 (0.90-0.98) 0.0046
Farming	1.64 (0.78-3.46)	1.62 (0.76-3.44)	1.34 (0.97-1.85) 0.079	1.35 (0.97-1.87) 0.073
Metalworking	1.72 (0.57-5.22)	1.57 (0.51-4.82)	1.84 (0.97-3.49) 0.061	1.83 (0.96-3.46) 0.065
Bars, gambling	2.32 (0.40-13.5)	2.55 (0.44-14.7)	2.05 (0.74-5.66)	2.15 (0.76-6.06)
Auto plastics	5.10 (1.68-15.5) 0.004	4.76 (1.58-14.4) 0.006	2.29 (1.12-4.67) 0.023	2.25 (1.09-4.66) 0.028
Canning	5.20 (0.95-28.4) 0.056	5.70 (1.03-31.5) 0.046	1.62 (0.63-4.17)	1.47 (0.55-3.97)

Persistent organic pollutants and obesity: are they potential mechanisms for breast cancer promotion?

Dietary ingestion of persistent organic pollutants (POPs) is correlated with the development of obesity. Obesity alters metabolism, induces an inflammatory tissue microenvironment, and is also linked to diabetes and breast cancer risk/promotion of the disease. However, no direct evidence exists with regard to the correlation among all three of these factors (POPs, obesity, and breast cancer). Herein, we present results from current correlative studies indicating a causal link between POP exposure through diet and their bioaccumulation in adipose tissue that promotes the development of obesity and ultimately influences breast cancer development

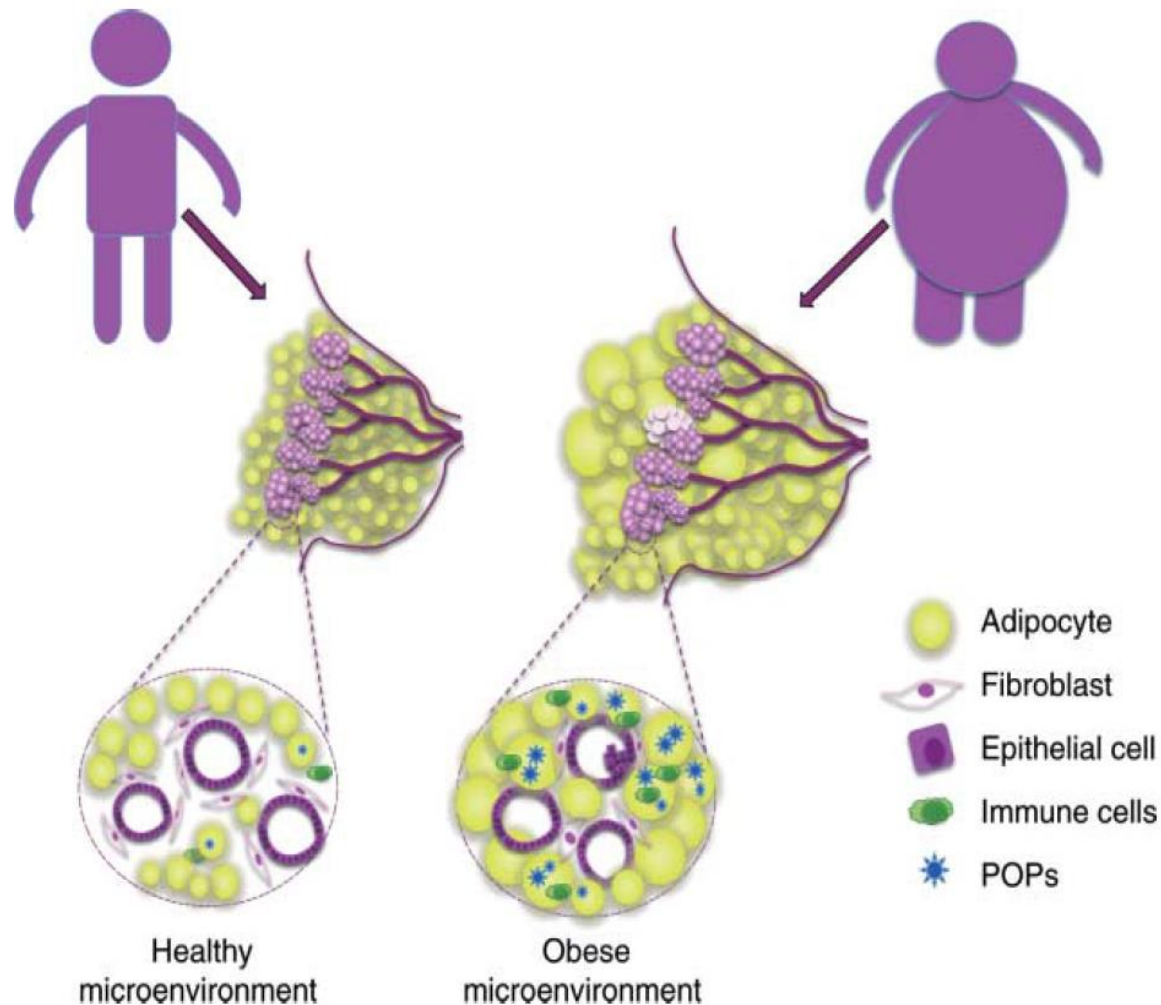


Figure 1

Potential mechanisms for the involvement of POPs in the promotion of breast cancer. Obesity-associated endocrine and metabolic mediators are suspected to play a role in oncogenesis by modifying both systemic nutrient metabolism and the nutrients available locally in the supportive stromal tissue. Excessive amounts of adipose tissue in obese women also serve as

storage depots for POPs obtained from dietary sources. The accumulated POPs stimulate additional adipocyte proliferation and recruitment of immune cells, leading to an inflammatory microenvironment. Collectively, these factors may promote breast cancer development and/or direct cancer cell phenotypes.

Endocrine-Disrupting Chemicals: Associated Disorders and Mechanisms of Action

Ca Mama

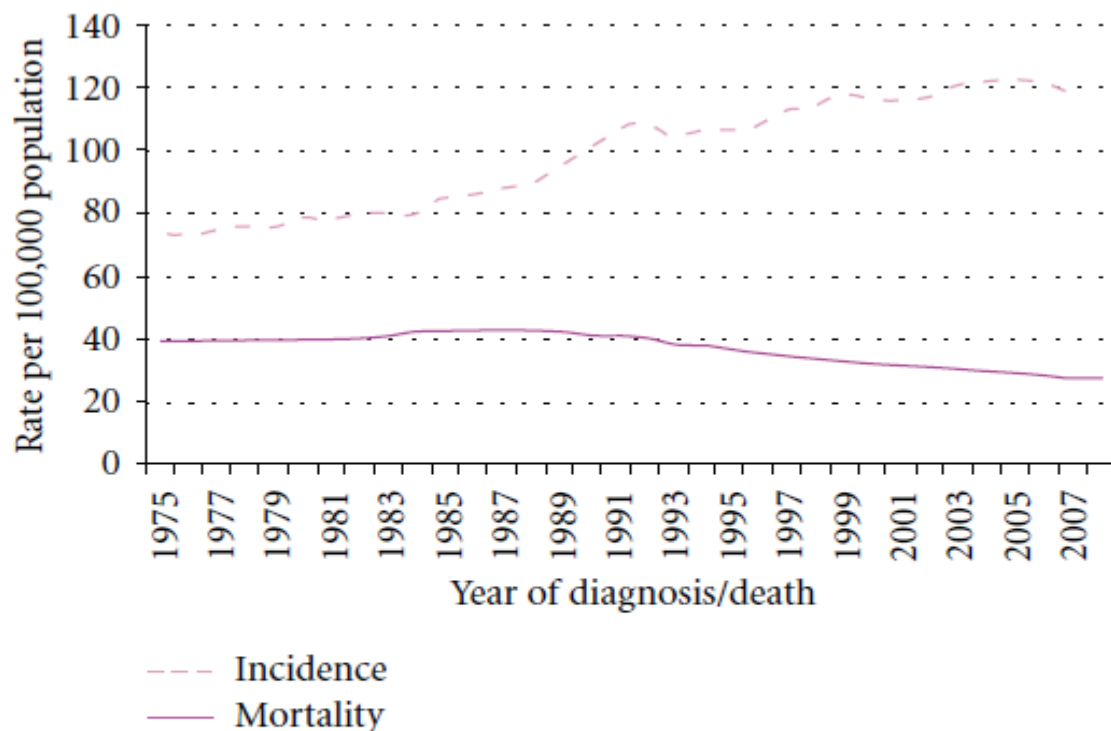
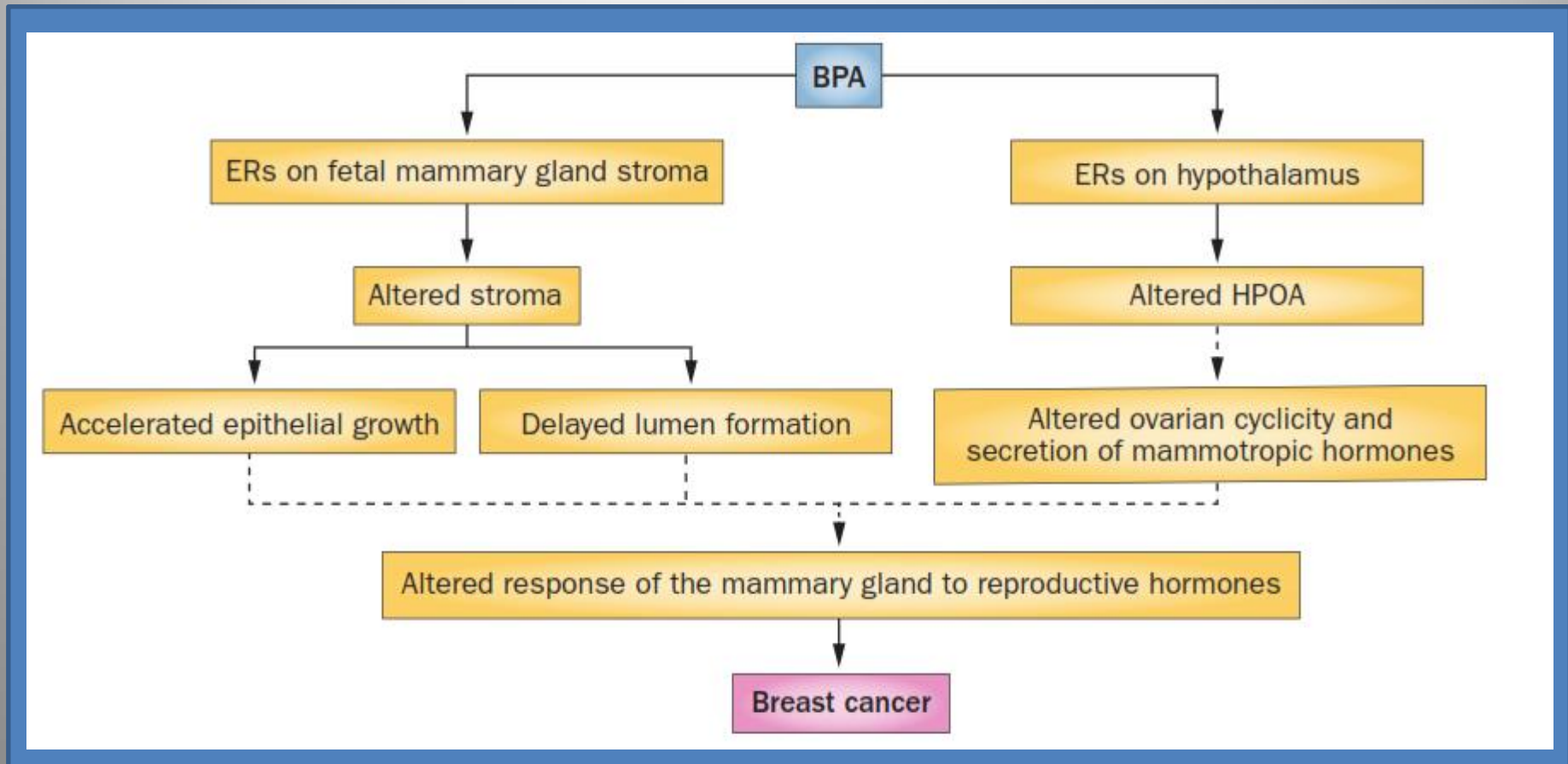


FIGURE 2: Age standardized (European) incidence and mortality rates for breast cancer in females in Great Britain 1975–2008. Figure taken from the web-site of the UK Cancer Research organisation, accessed on 18/2/2011 [10].

DDT, endocrine disruption and breast cancer

Ana M. Soto and Carlos Sonnenschein



Model of xenoestrogen induction of mammary gland carcinogenesis.

Paulose, T. *et al. Reprod. Toxicol.* **54**, 58–65 (2014).

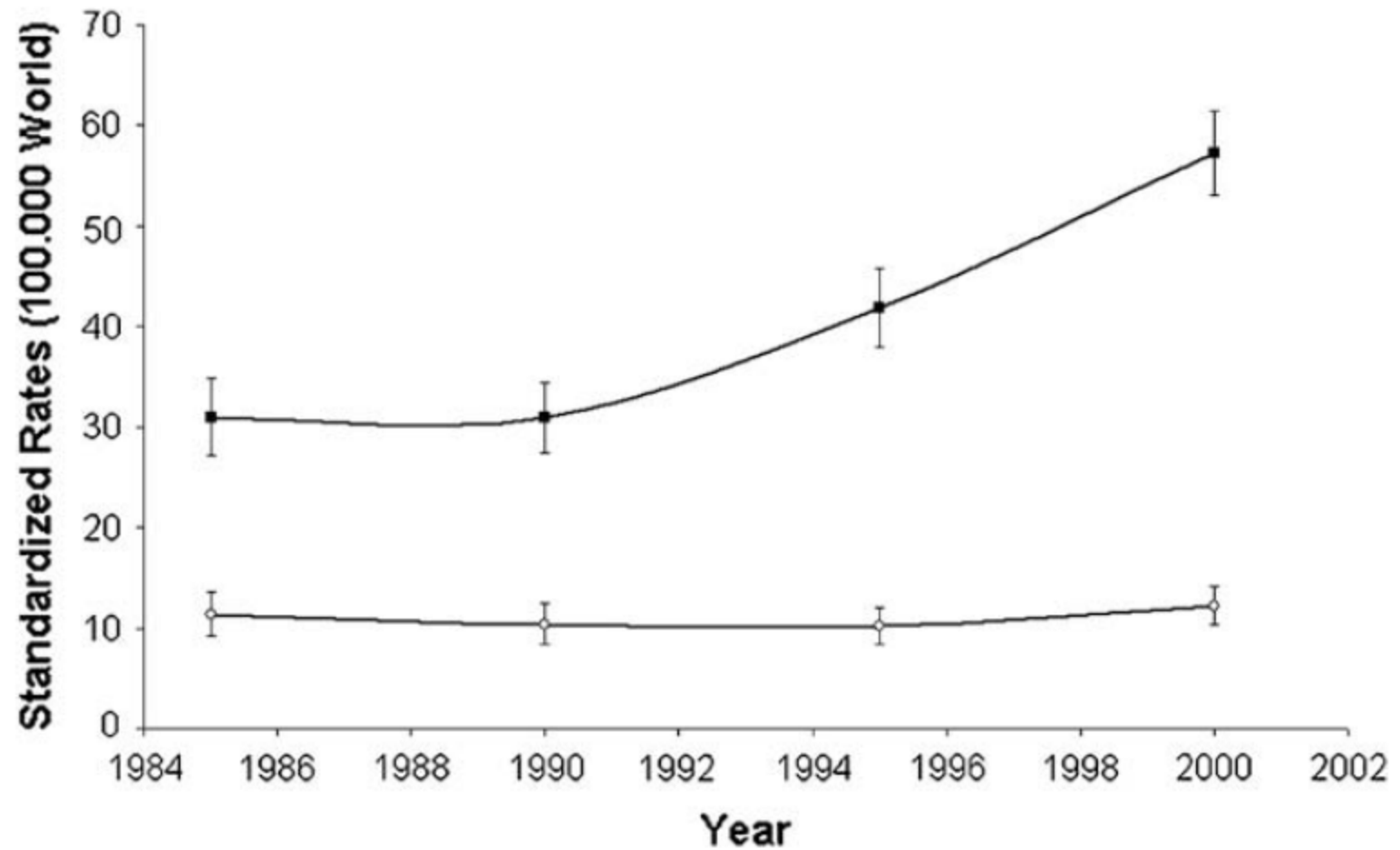
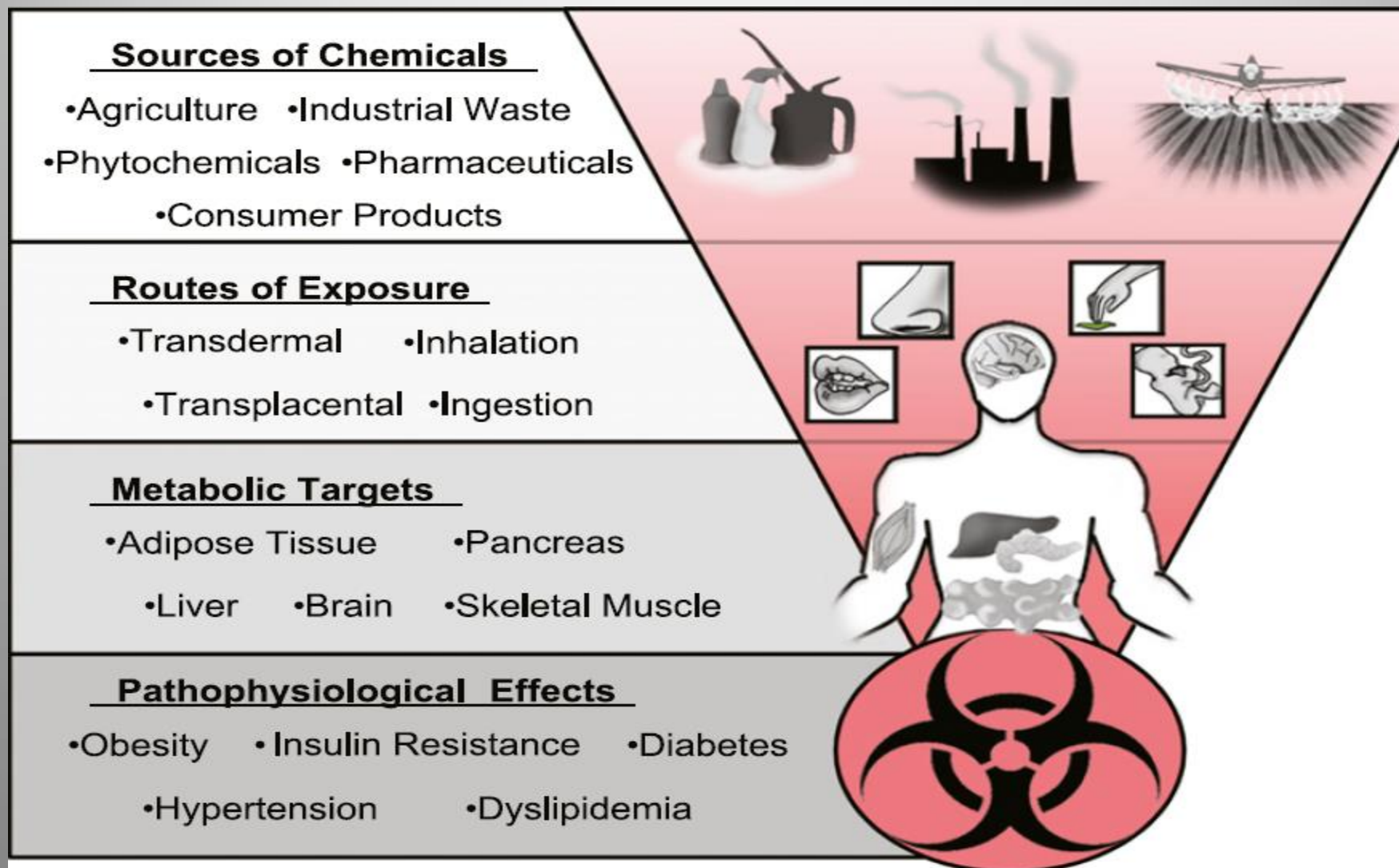


Fig. 2. Incidence and mortality for breast cancer in Martinique. Evolution of the incidence ■ in comparison with the mortality ○ for breast cancer.

Diabetes
Obesidad

The Paradox of Progress: Environmental Disruption of Metabolism and the Diabetes Epidemic





Chemicals referred to as “obesogens” are thought to enhance weight gain by altering or reprogramming key parts of the endocrine system governing metabolism, energy balance, and appetite, resulting in obesity and its related adverse health outcomes.

Endocrine disruptors in the etiology of type 2 diabetes mellitus

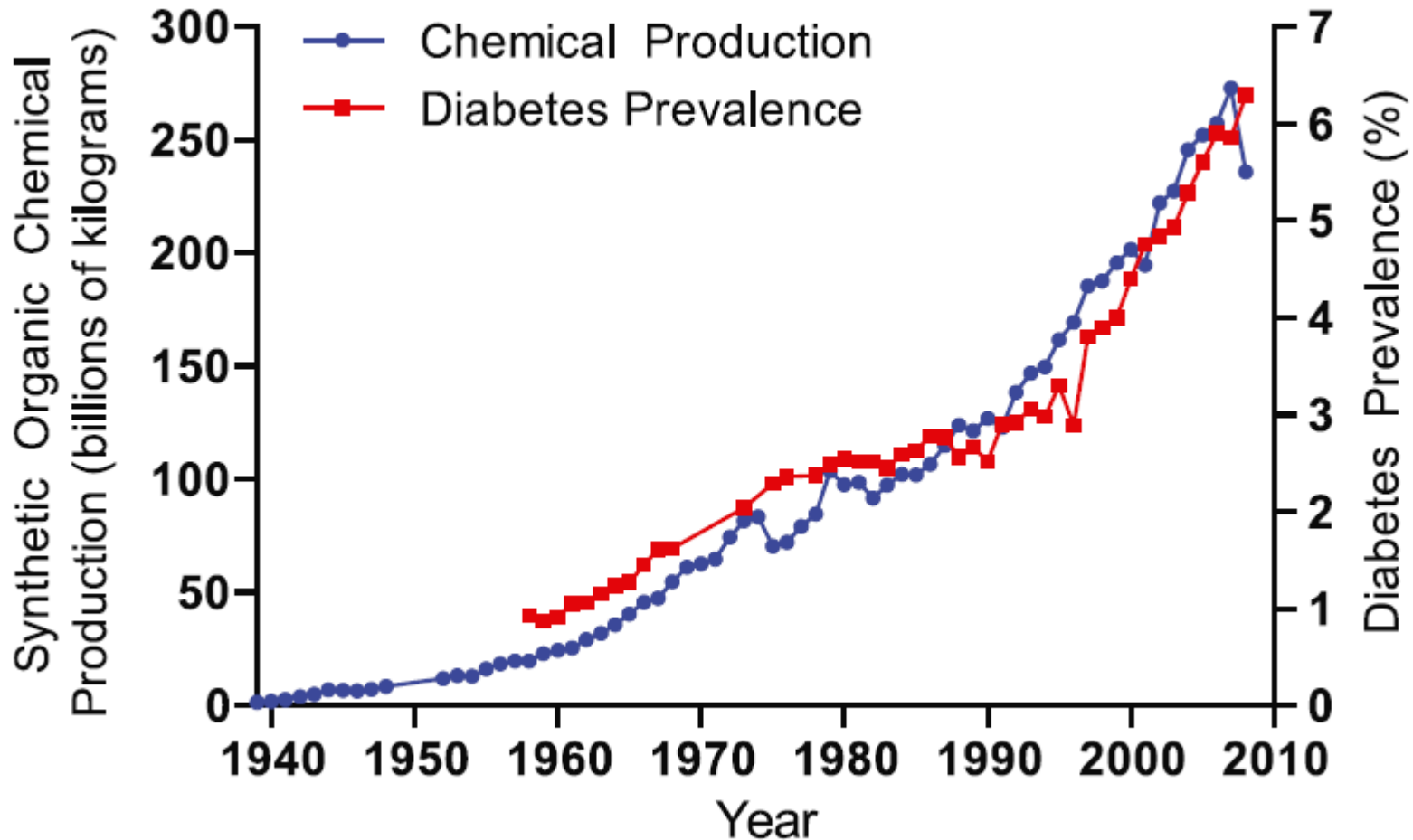
- La etiología de la diabetes 2 se basa en la insulino resistencia asociada a la disfunción de la secreción de insulina por las células β del pancreas.
- La predisposición genética y los disruptores endocrinos se asocian como elementos de riesgo para desarrollarla.

Endocrine disruptors in the etiology of type 2 diabetes mellitus

Datos epidemiológicos

- En el accidente de Seveso en 1976, Italia (dioxinas) el seguimiento mostró aumento de diabetes, especialmente en mujeres.
- En los veteranos de Vietnam expuestos a TCDD reveló una asociación con diabetes² e insulino resistencia.
- En 2006, individuos con niveles detectables de contaminantes químicos persistentes, tenían una prevalencia 2 a 5 veces mayor de DM, comparados con los no detectables. (Lee et al)

The Paradox of Progress: Environmental Disruption of Metabolism and the Diabetes Epidemic



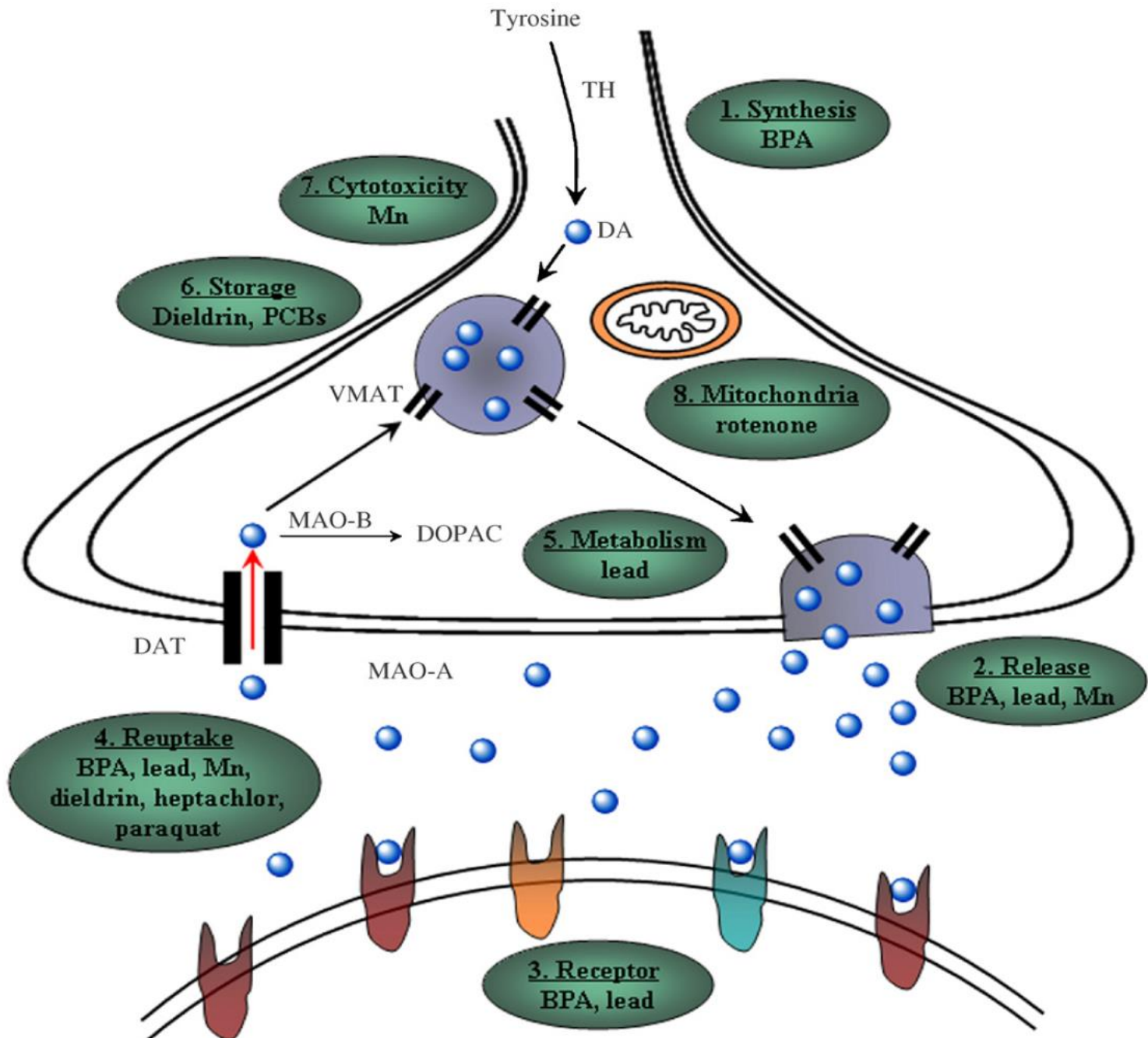
Impacto de los disruptores
endocrinos en el envejecimiento.

Sistema Nervioso Central

The effects of environmental neurotoxicants on the dopaminergic system: A possible role in drug addiction

Dopamina es un neurotransmisor asociado a:

- Capacidad cognitiva
- Actividad motora
- Motivación y recompensa
- Humor
- Aprendizaje



The effects of environmental neurotoxicants on the dopaminergic system: A possible role in drug addiction

La manifestación más frecuente del deterioro dopaminérgico durante el proceso del envejecimiento es la **Enfermedad de Parkinson**

Se observó relación con:

Pesticidas: órgano clorinados (DDT-Lindane-Dieldrin-Heptaclor)

Disruptores endocrinos: (bisfenilos clorinados PCBs-Bisfenol A)

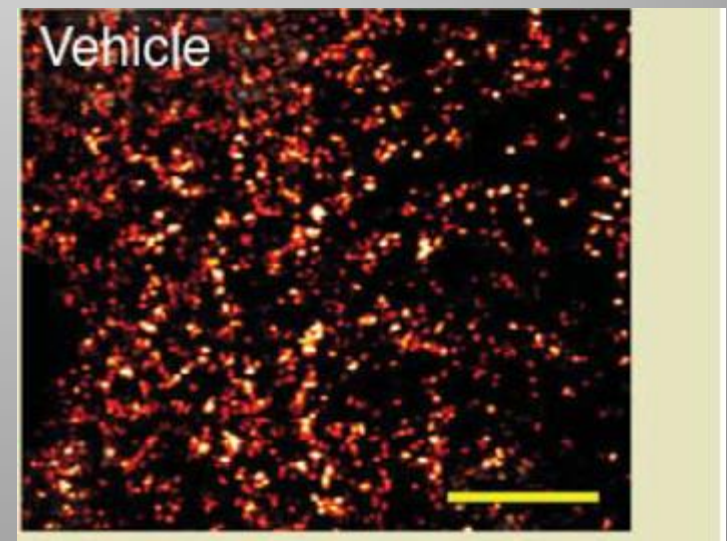
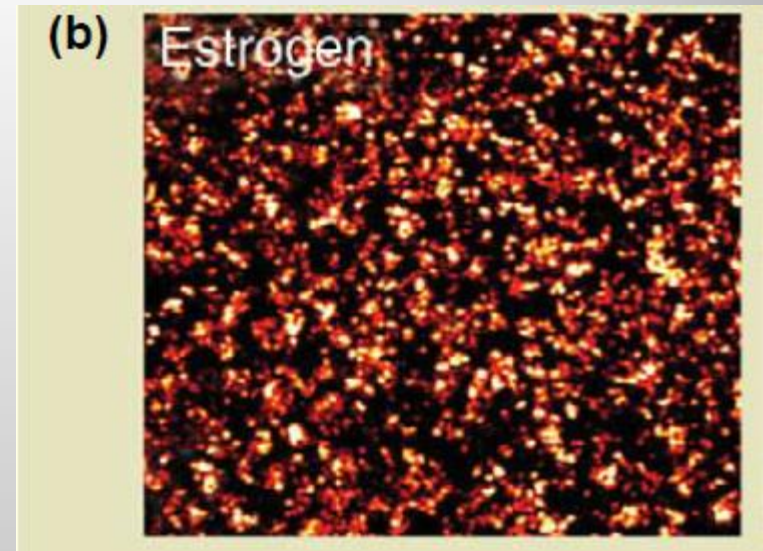
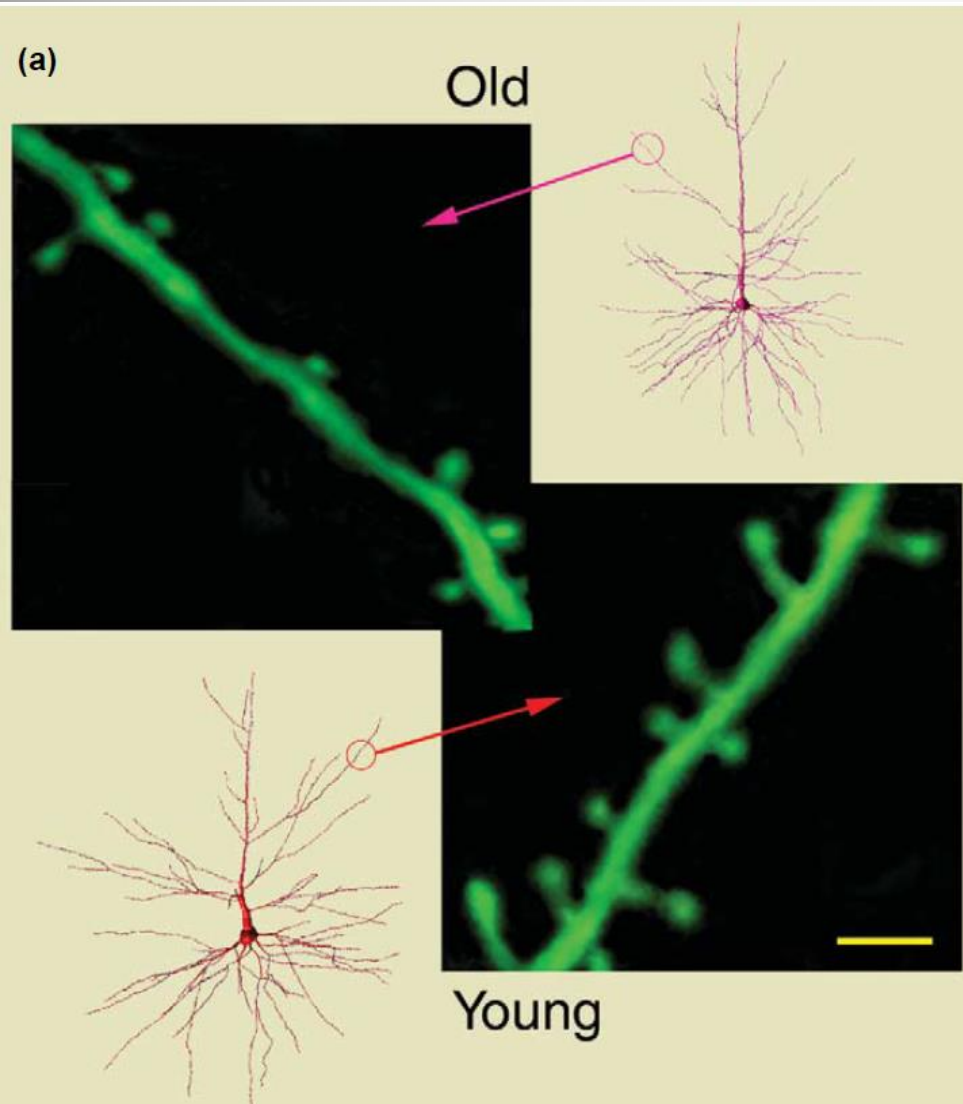
The aging brain: morphomolecular senescence of cortical circuits

Las neuronas de los circuitos del **hipocampo** y del **neocortex** relacionadas al aprendizaje y la memoria sufren cambios durante el envejecimiento

En la enfermedad de Alzheimer se produce la **muerte** de las neuronas de estos circuitos

En las dificultades cognitivas asociadas a la edad solo se producen **alteraciones sinápticas** en los circuitos neuronales conservados

The aging brain: morphomolecular senescence of cortical circuits



Monos reshus

The Environmental Estrogen Bisphenol A Inhibits Estradiol-Induced Hippocampal Synaptogenesis

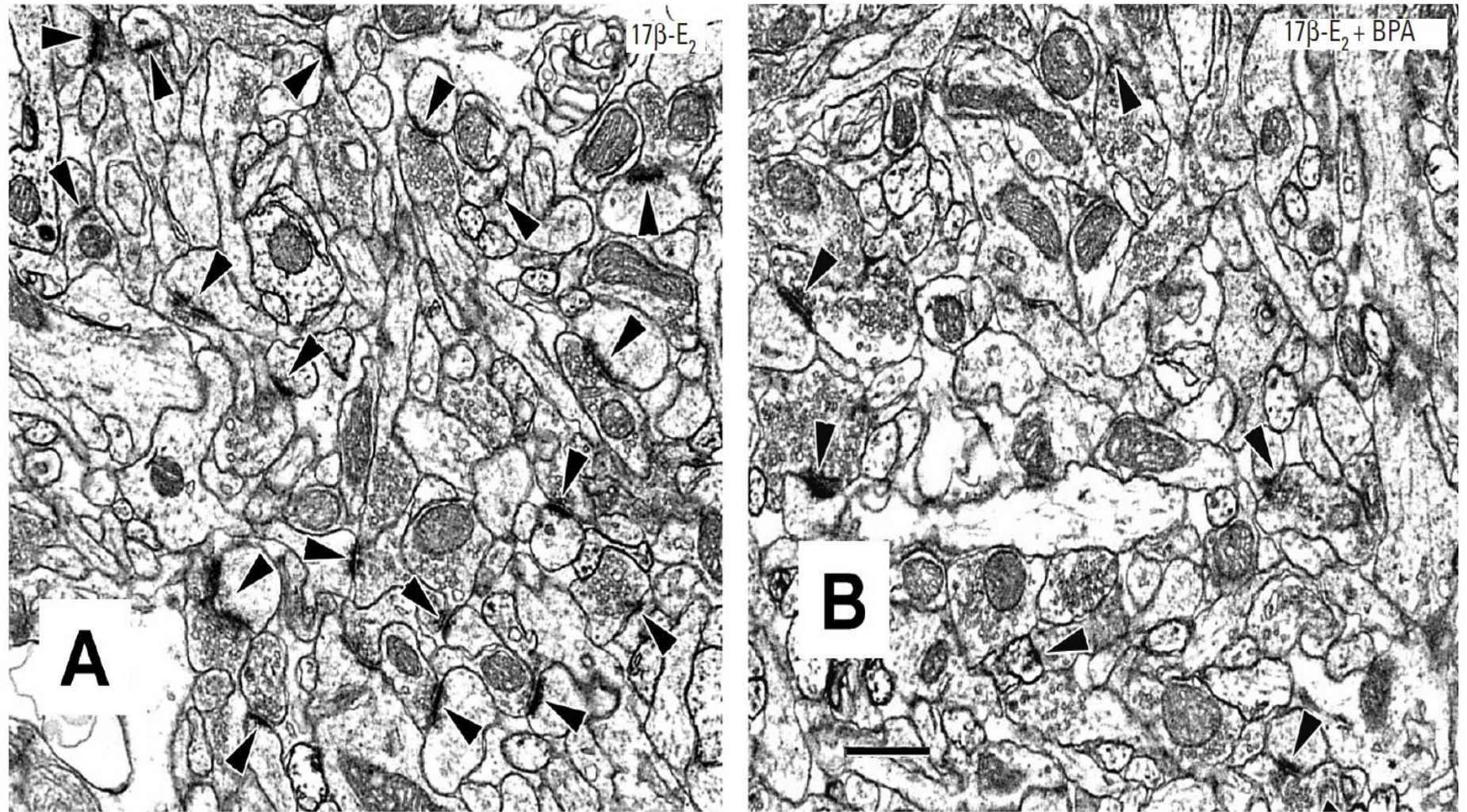


Figure 2. High-power electron micrographs taken from the CA1 stratum radiatum of rats treated with either (A) 60 µg/kg 17β-E₂ or (B) 60 µg/kg 17β-E₂ + 400 µg/kg BPA. Arrows indicate spine synapses. Bar = 500 nm.

The Environmental Estrogen Bisphenol A Inhibits Estradiol-Induced Hippocampal Synaptogenesis

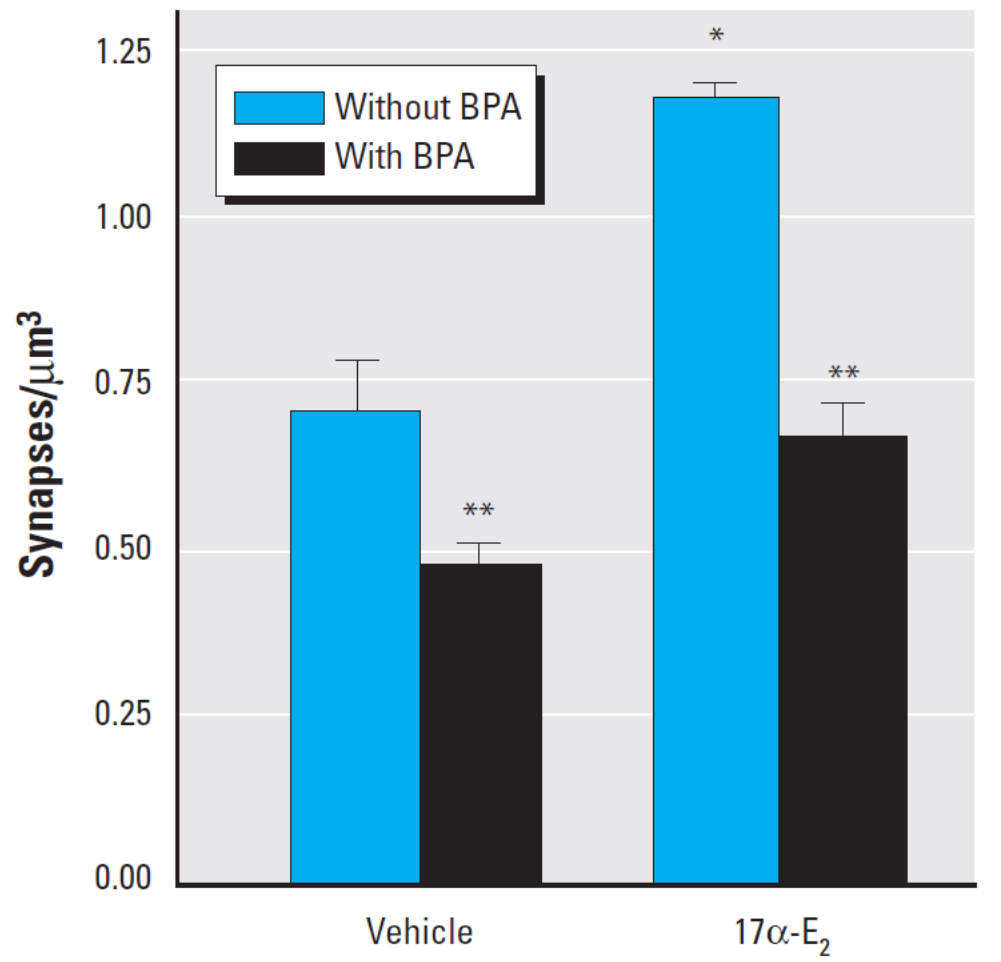


Figure 4. BPA inhibits the effects of 17 α -E₂ on CA1 PSD. In the absence of BPA, 17 α -E₂ induced an increase in synapse density of 0.463 synapses/ μm^3 , a 65% increase above the mean synapse density in vehicle-injected controls. In the presence of BPA, the effect of the estrogen was reduced to an increase of 0.192 synapses/ μm^3 , 39% above the level observed in animals treated with BPA alone.

CONCLUSIONES

- **Los humanos estamos expuestos a cientos de DEQ**
- **Muchos de ellos se asocian con alteraciones reproductivas-cancer-enfermedades metabólicas y del sistema nervioso central**

Disruptores endocrinos, ¿suficiente evidencia para actuar?

Mariana Fátima Fernández* y Nicolás Olea

Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada, Universidad de Granada, Granada; CIBER de Epidemiología y Salud Pública, CIBERESP, España

PRESENCIA DE DISRUPTORES EN PRODUCTOS Y ARTÍCULOS DE USO COTIDIANO Y SUS ALTERNATIVAS.

Producto	Algunas sustancias tóxicas que pueden contener	Alternativas/Recomendaciones
Aparatos eléctricos y electrónicos	PBDE y PBB – piroretardantes, utilizados para prevenir el incendio del aparato	Equipos que no tengan estas sustancias Apagar equipos cuando no se usen
Pinturas, lacas, barnices	COV–empleados como disolventes Ftalatos –utilizados como plastificantes	Pinturas de base mineral o vegetal No pintar estando embarazada o lactando
Productos de PVC blandos Juguetes, ropa, cortinas de baño, papel pintado	Ftalatos –plastificantes empleados para dar textura flexible	Elegir materiales naturales
Productos de limpieza	Organoclorados, alquilfenoles, triclosán	Simplificar los productos de limpieza. Elegir productos naturales: jabón de sosa, vinagre, limón, bicarbonato... Evitar el cloro, desinfectar con vinagre
Cosmética: jabón, champú, laca de pelo, esmalte de uñas Crema solar	Ftalatos, parabenos, triclosán, filtros UV(BP2, 4MBC,OMC)	Escoger productos naturales Evitar el uso de cosméticos sintéticos durante el embarazo y la lactancia
Ropa	Alquilfenoles, ftalatos	Lavar la ropa nueva antes de usarla Evitar la ropa con plastificados
Artículos y productos para bebés y niños		Lavar a los bebés con agua y jabón natural (pastilla) Usar solo aceites vegetales para hidratar: oliva, almendras... Ropa de tejidos naturales, lavada y sin dibujos plastificados. Mejor ya usada Muebles de madera, metales macizos (no aglomerados) Pinturas minerales en paredes Evitar juguetes y artículos de plásticos blandos

5 cosas que puede hacer

- Evite las sustancias tóxicas en el hogar.
- Evite las sustancias tóxicas en el trabajo.
- Evite las sustancias tóxicas en la comunidad.
- Compre con inteligencia y responsabilidad.
- Haga que el gobierno trabaje para usted.

Para consultar este folleto en Internet, visite:
www.prhe.ucsf.edu/prhe/cuestionesdesalud.html.

Evite las sustancias tóxicas en el hogar



No fume.

- Hable con su médico si necesita ayuda para dejar de fumar.
- No permita que fumen a su alrededor y no se acerque a lugares públicos donde se permita fumar.



Use productos de higiene y cuidado personal no tóxicos.

Muchos de estos productos contienen ingredientes que pueden afectar la salud reproductiva.

- Busque productos más saludables en:
www.prhe.ucsf.edu/prhe/salud.html#cuidadopersonal.



No use pesticidas.

Los pesticidas son venenos y otras sustancias para matar insectos, roedores, malas hierbas, bacterias y hongos.

- Evite que los insectos y roedores entren en su casa. Limpie las migas y la comida derramada. Guarde la comida en recipientes bien cerrados. Selle las grietas alrededor de las puertas, las ventanas y las bases de las paredes. Repare goteras y agujeros. No permita aguas estancadas.
- Use cebos y trampas en vez de aerosoles, polvos y bombas de veneno.
- No use collares, baños o aplicaciones contra las pulgas en sus mascotas.
- Solo contrate a fumigadores profesionales que tengan licencia para hacer su trabajo.



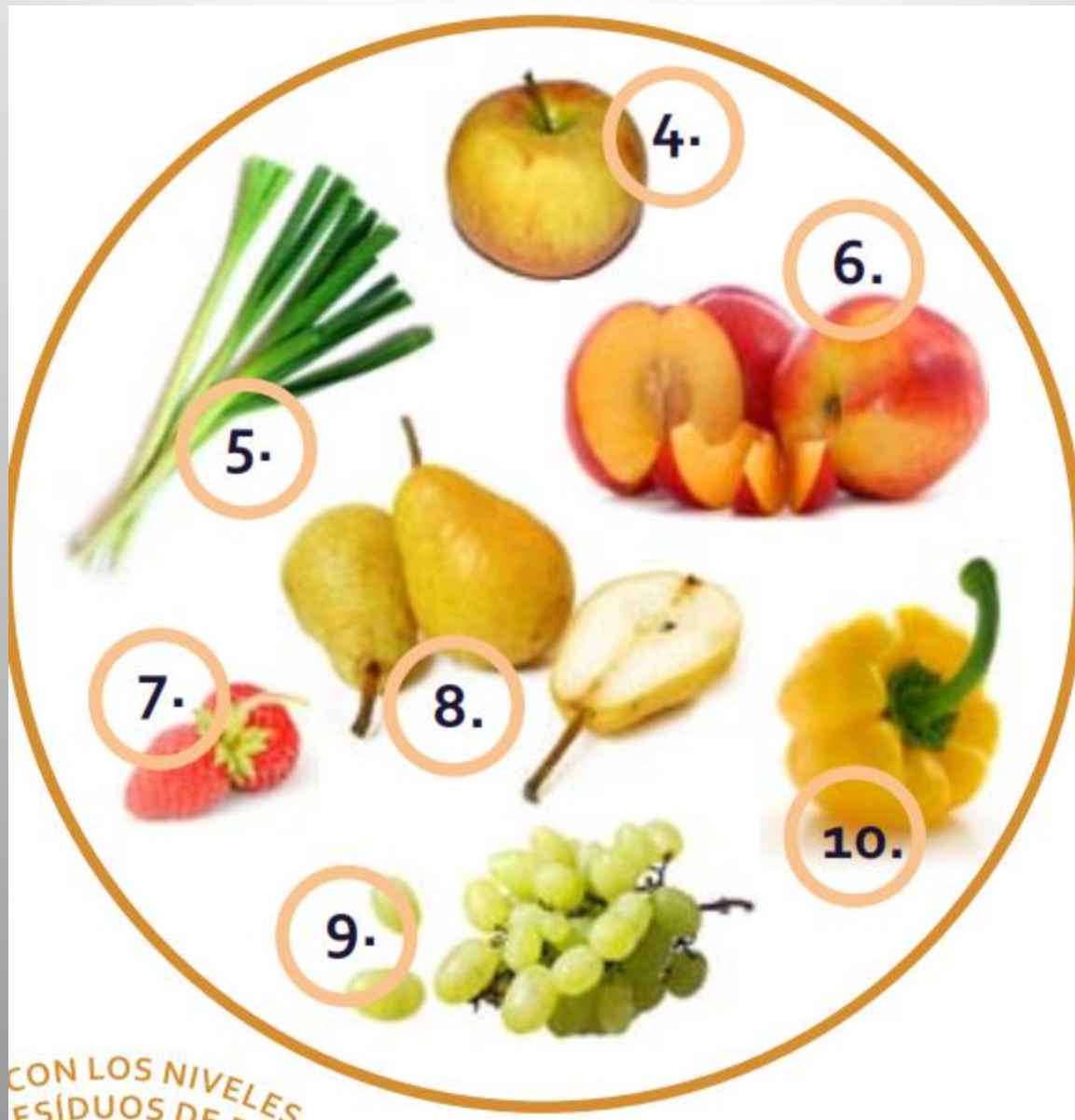
Evite los pesticidas y otras sustancias tóxicas presentes en alimentos y en el agua.

- Siempre que sea posible, coma alimentos orgánicos para reducir su exposición a los pesticidas. Si los alimentos orgánicos le resultan muy costosos, elija las frutas y verduras menos contaminadas y evite las más contaminadas. Infórmese sobre cómo reducir su exposición a los pesticidas y cómo evitar los alimentos más contaminados en: www.prhe.ucsf.edu/prhe/salud.html#alimentos.
- Limite la cantidad de alimentos con alto contenido de grasa animal. Muchas de las sustancias tóxicas que persisten en el medio ambiente se acumulan en la grasa animal.
- Siempre que sea posible, evite los alimentos y las bebidas enlatadas. Coma frutas y verduras frescas o congeladas para evitar el BPA. El BPA es una sustancia química utilizada en la resina que cubre el interior de la mayoría de las latas de comidas y bebidas.
- Para aprender a reducir las sustancias tóxicas presentes en el agua potable, visite: www.prhe.ucsf.edu/prhe/salud.html#agua.



COMIDA DISRUPTORA

Químicos disruptores endocrinos
en la comida de la Unión Europea



CON LOS NIVELES
RESÍDUOS DE P

TOP 10: ALIMENTOS MÁS «DISRUPTORES»

RANKING DE FRUTAS Y VERDURAS DE LA UE SEGÚN SU NIVEL DE RESIDUOS DE PESTICIDAS

PEPINO

1. Ditiocarbamato*
2. Propamocarb
3. Iprodione
4. Clorotalonil
5. Deltametrina
6. Cipermetrina
7. Myclobutanil
8. Ciproconazol
9. Tebuconazol
10. Penconazol

3.

LECHUGA

1. Ditiocarbamato*
2. Iprodione
3. Propamocarb
4. Cipermetrina
5. Deltametrina
6. Tolclofosmetil
7. Clorotalonil
8. Bifentrin
9. Pirimicarb
10. Metomil

1.

TOMATE

1. Ditiocarbamato*
2. Captan
3. Iprodione
4. Clorotalonil
5. Deltametrina
6. Flutriafol
7. Cipermetrina
8. Myclobutanil
9. Pirimetanil
10. Propamocarb

2.



Quite el polvo con trapos y agua.

El polvo contiene muchas sustancias tóxicas, como el plomo, los pesticidas y los retardantes de fuego. Las escobas y los plumeros secos esparcen el polvo en vez de quitarlo.

- Utilice trapos húmedos para limpiar pisos y superficies.
- Quítese los zapatos al entrar a su casa. Los zapatos pueden traer pesticidas y otras sustancias tóxicas de afuera de la casa.
- Límpiense los zapatos en un buen felpudo grueso si prefiere no quitarse los zapatos en su casa.



Limpie su casa con productos de limpieza no tóxicos.

- Es fácil y económico preparar productos de limpieza eficaces y no tóxicos con ingredientes simples como el vinagre y el bicarbonato de sodio. Averigüe cómo comprar o preparar productos de limpieza no tóxicos en: www.prhe.ucsf.edu/prhe/salud.html#limpieza.



Evite lavar en seco la ropa.

La mayoría de los sistemas de limpieza en seco utilizan una sustancia llamada percloroetileno. Esta sustancia se desprende de la ropa lavada en seco y contamina el aire del hogar.

- Lave con agua. La mayoría de la ropa etiquetada para lavar en seco (en inglés, dry clean only) puede en realidad lavarse con agua. Lave esa ropa a mano o pida en la tintorería que la laven con agua.



Escoja los plásticos con cuidado.

Algunos plásticos desprenden sustancias tóxicas como cloruro de vinilo, ftalatos y bisfenol A (BPA).

- No compre productos de PVC blando. Algunos juguetes y cortinas para las tinas de baño están hechas con PVC blando.
- No ponga alimentos o bebidas calientes en recipientes plásticos. Use recipientes de vidrio o acero inoxidable.
- Utilice recipientes de vidrio en vez de plástico en el microondas.
- Infórmese sobre los plásticos en:
www.prhe.ucsf.edu/prhe/salud.html#plasticos.



Opte por remodelaciones más saludables.

Muchas pinturas, pegamentos y materiales para pisos pueden desprender sustancias tóxicas mucho después de que se haya terminado el proyecto de remodelación.

- Pida pinturas y otros materiales identificados como water-based y VOC-free.
- Si está embarazada, no haga proyectos de remodelación.
- Aléjese de habitaciones que hayan sido remodeladas recientemente.
- Infórmese sobre materiales más saludables en:
www.prhe.ucsf.edu/prhe/salud.html#remodelacion.



Conclusions

EXPOSURE TO EDCs COULD IMPAIR THE HEALTH OF OUR CHILDREN AND
THEIR CHILDREN.

“La tierra es el único planeta conocido que es apropiado para ser habitado por humanos. Compartimos este hogar con otras criaturas vivientes y debería ser el hogar de incontables generaciones por venir. Todos nosotros, y aquellos que aún no han nacido, dependemos del ecosistema global para sobrevivir. Es un sistema cerrado, y si corremos el riesgo de alterarlo o destruirlo, nos amenazamos a nosotros mismos.”

HE DECIDIDO ENFRENTAR
LA REALIDAD, ASÍ QUE
APENAS SE PONGA LINDA
ME AVISAN



Muchas Gracias