

## Alteradores endocrinos y desórdenes metabólicos y reproductivos: Perspectivas futuras

### *Endocrine disruptors and metabolic and reproductive disorders: Future perspectives*

### *Disruptores endócrinos e metabólicos e desordens reprodutivas: perspectivas futuras*

#### Resumen

Es evidente la importancia que está adquiriendo la asociación entre exposiciones medioambientales (principalmente compuestos alteradores endocrinos) y la afectación de la salud humana. Estos compuestos incluyen una gran variedad de sustancias químicas, tanto de uso hortofrutícola (compuestos organoclorados y organofosforados, fungicidas, etc.), como industrial o comercial (bisfenol A, ftalatos, compuestos perfluorados, etc.). Actualmente, las principales líneas de investigación incluyen los desórdenes en el neurodesarrollo o el cáncer, junto con alteraciones o enfermedades hormonales, metabólicas o reproductivas. La incidencia de desórdenes metabólicos como la obesidad, el síndrome metabólico o la diabetes, y los problemas reproductivos o de infertilidad están incrementándose en poblaciones humanas. No obstante, los factores de riesgo establecidos no pueden explicar completamente las tendencias observadas para estos desórdenes. En general, sería extremadamente recomendable aumentar el número de estudios epidemiológicos en humanos y mecanísticos en modelos preclínicos o celulares que exploren las asociaciones entre exposición a alteradores endocrinos y desórdenes o enfermedades metabólicas como la obesidad, el síndrome metabólico, la diabetes o la infertilidad, incluyendo aspectos epigenéticos.

**Palabras clave:** alteradores endocrinos; diabetes; infertilidad; metabolismo; obesidad

#### Abstract

There is increasing evidence of the relation between environmental exposures [mainly to endocrine disrupting chemicals (EDC)] and human health impairment. These compounds include a wide assortment of chemicals used in agriculture (organophosphate and organochlorine compounds, fungicides, etc.) and industrial and commercial applications (bisphenol A, phthalates, perfluorinated compounds, etc.). Currently, the main research areas into this relation are related to neurodevelopmental disorders or cancer, and hormonal, metabolic or reproductive disorders or diseases. The incidence rates of metabolic disorders or conditions—obesity, metabolic syndrome or diabetes—and reproductive or infertility problems are on the rise in human populations. However, the already known risk factors do not fully explain the documented trends for these disorders and diseases. In general, it would be highly advisable to increase the number of epidemiological studies in humans and of mechanistic studies in preclinical and/or cellular models to better understand the links between environmental exposure to EDCs and metabolic disorders or conditions such as obesity, metabolic syndrome, diabetes or infertility, including epigenetic aspects as well.

**Keywords:** diabetes; endocrine disruptors; infertility; metabolism; obesity

#### Resumo

É evidente a importância que tem sido dada à associação entre exposições ambientais (principalmente compostos disruptores endócrinos) e os efeitos na saúde humana. Estes compostos incluem uma variedade de produtos químicos, tanto para uso hortícola (organoclorados e organofosforados, fungicidas, etc.), como no uso industrial e/ou comercial (bisfenol A, ftalatos, compostos perfluorados, etc.). Atualmente, as principais linhas de investigação procuram desordens do desenvolvimento neurológico ou cancro, bem como as alterações hormonais ou doenças associadas à disfunção hormonal, metabólica ou reprodutiva. A incidência de distúrbios metabólicos, como obesidade, síndrome metabólica ou diabetes, e problemas reprodutivos ou infertilidade estão a aumentar em populações humanas. No entanto, os fatores de risco estabelecidos não conseguem explicar totalmente as tendências observadas nestas desordens. Em geral, seria altamente aconselhável aumentar o número de estudos epidemiológicos em humanos e modelos mecanísticos em pré-clínica e/ou celular, para explorar as associações entre a exposição aos disruptores endócrinos e distúrbios ou doenças metabólicas, tais como obesidade, síndrome metabólica, diabetes e infertilidade, incluindo aspetos epigenéticos.

**Palavras-chave:** disruptores endócrinos; diabetes; infertilidade; o metabolismo; obesidade

El Programa de Naciones Unidas sobre Medio Ambiente (UNEP por sus siglas en inglés) y la Organización Mundial de la Salud (WHO por sus siglas en inglés) han publicado recientemente una exhaustiva revisión acerca de la relación entre exposiciones medioambientales (principalmente a compuestos alteradores endocrinos) y la salud humana<sup>1,2</sup>.

Es patente la importancia que está adquiriendo la asociación entre exposiciones medioambientales y la afectación de la salud tanto en mujeres como en hombres. De hecho, los desórdenes en el neurodesarrollo o el cáncer, junto con alteraciones o enfermedades hormonales, metabólicas o reproductivas ocupan un lugar predominante en dicho documento<sup>1,2</sup>.

A partir de principios del siglo XX, la era de la industrialización introdujo en el medio ambiente casi 100 000 productos químicos que anteriormente eran desconocidos<sup>3</sup>. Un grupo de estos nuevos compuestos ha preocupado especialmente, el de los alteradores o disruptores endocrinos, sustancias que interfieren en la función hormonal normal. Estos compuestos incluyen una gran variedad de sustancias químicas, tanto de uso hortofrutícola (compuestos organoclorados y organofosforados, fungicidas, etc.), como industrial o comercial (bisfenol A, ftalatos, compuestos perfluorados, etc.)<sup>4,5</sup>.

La incidencia de desórdenes metabólicos como la obesidad, el síndrome metabólico o la diabetes está incrementándose en poblaciones humanas, incluyendo niños y adolescentes<sup>6</sup>. No obstante, los factores de riesgo establecidos no pueden explicar completamente las tendencias observadas para estos desórdenes o enfermedades.

El papel de los alteradores hormonales en los desórdenes metabólicos es un área de investigación que se ha desarrollado enormemente en los últimos años<sup>7</sup>. En general, estos desórdenes se deben a alteraciones en el balance energético del organismo controlado principalmente por señales del sistema endocrino, que por tanto son potencialmente sensibles a los alteradores endocrinos. Del mismo modo, estos desórdenes pueden tener su origen durante el desarrollo prenatal, aunque pueden verse influidos en gran medida por las exposiciones medioambientales a lo largo del desarrollo postnatal y la edad adulta<sup>8</sup>.

La obesidad se correlaciona con la diabetes tipo 2, y en modelos animales, las sustancias químicas que causan obesidad también alteran la tolerancia a la glucosa y la resistencia a la insulina. En general, los compuestos

químicos que producen una ganancia de peso se denominan "obesógenos"<sup>9</sup>. Por lo tanto, es esperable que estas sustancias aumenten la susceptibilidad a la diabetes tipo 2, aunque no necesariamente la obesidad conduce al desarrollo de esta enfermedad. Algunos alteradores endocrinos (v.g. bisfenol A) comprometen la función de las células beta pancreáticas productoras de insulina y causan resistencia a la insulina sin producir un aumento de peso; a estos compuestos se les denomina "diabetógenos"<sup>10-13</sup>.

En población humana existen evidencias epidemiológicas que asocian exposiciones a alteradores endocrinos con el desarrollo de diabetes tipo 2 en adultos<sup>14,15</sup>. No obstante, los trabajos realizados son todavía muy escasos, especialmente con respecto a desórdenes metabólicos, incluyendo obesidad, aunque comienzan a aparecer evidencias<sup>16-18</sup>. Por tanto, sería extremadamente recomendable aumentar el número de estudios epidemiológicos en humanos y mecanísticos en modelos preclínicos o celulares que exploren las asociaciones entre exposición a alteradores endocrinos y alteraciones metabólicas como obesidad, síndrome metabólico o diabetes.

Los diseños epidemiológicos más apropiados en estos primeros estadios podrían ceñirse a estudios transversales o de casos y controles de base poblacional. Además, sería recomendable diseñar estudios que permitieran tener en cuenta otros desenlaces relacionados con estos desórdenes metabólicos, como por ejemplo la resistencia a la insulina, alteraciones de la homeostasis de la glucosa, homeostasis energética, alteraciones del eje gonadal, o niveles séricos o de expresión de leptina, ghrelina o, eventualmente, kisspeptinas<sup>19-23</sup>.

Por otra parte, desde los años noventa, la salud reproductiva en la población humana es uno de los principales focos de investigación relacionada con la exposición a alteradores endocrinos. Existen diversas evidencias que muestran un deterioro de la función reproductiva masculina en los últimos 50 años, y esta tendencia podría estar relacionada con exposiciones a sustancias tóxicas y contaminantes<sup>24-28</sup>. Paralelamente se ha producido, además, un incremento en las tasas de incidencia de anomalías genitales tales como la criptorquidia, hipospadias o el cáncer testicular<sup>29-31</sup>.

Skakkebaek et ál. sugirieron que el sistema reproductivo masculino es más vulnerable a la acción de los alteradores endocrinos, especialmente durante el periodo crítico de diferenciación celular y desarrollo de los órganos sexuales durante la vida fetal y neonatal<sup>32,33</sup>. Los investigadores apoyan que el incremento en la

incidencia de cáncer testicular, la pobre calidad seminal y el descenso en el recuento espermático en algunas regiones del mundo, así como el incremento en la frecuencia de criptorquidia e hipospadias, junto con la demanda de técnicas de reproducción asistida, no son más que signos de un problema de salud con una base fisiopatológica común al que denominan síndrome de disgenesia testicular (TDS)<sup>32</sup>. La hipótesis incluye como posible causa etiológica factores ambientales y aquellos relativos al estilo de vida que determinan la exposición a contaminantes ambientales alteradores endocrinos<sup>34</sup>. No obstante, las exposiciones postnatales también parecen ser importantes y deben tenerse en cuenta. Sin embargo, las evidencias que asocian desórdenes como la baja calidad seminal o alteraciones hormonales con exposiciones a alteradores endocrinos (ocupacionales o ambientales) son todavía limitadas<sup>35</sup>. En general, es palpable la necesidad de más estudios para explorar y confirmar el daño potencial de este tipo de compuestos sobre la salud reproductiva masculina<sup>36</sup>.

Al hilo de estas reflexiones, en el presente monográfico se puede consultar el artículo realizado por Mínguez-Alarcón et ál.<sup>37</sup>, en el que se revisa el impacto de la exposición humana a metales pesados y plaguicidas sobre la función reproductiva masculina. Como recomendación general se aboga por reducir al máximo la exposición a dichos compuestos, debido al efecto perjudicial que pueden ejercer sobre la salud reproductiva masculina<sup>37</sup>.

Con respecto a las mujeres, dado el papel clave de los estrógenos en su desarrollo y función reproductiva, es plausible que exposiciones a alteradores endocrinos pudieran influir en su salud reproductiva. Actualmente millones de mujeres están afectadas por desórdenes reproductivos como por ejemplo el síndrome de ovario poliquístico (SOP), fibroides uterinos o endometriosis, los cuales, en mayor o menor medida, pueden ser causa de subfertilidad o infertilidad<sup>38</sup>. Análogamente al TDS, en las mujeres se ha descrito el síndrome de disgenesia ovárica, que se define como las alteraciones de la función o estructura ovárica que podrían manifestarse como problemas de fecundidad, desórdenes ginecológicos u obstétricos, o comienzo tardío de enfermedades gineco-obstétricas en la edad adulta<sup>39</sup>.

Se sabe que, factores medioambientales y genéticos (incluyendo dieta, edad, ejercicio físico, enfermedades de transmisión sexual, etc.) juegan un papel importante en la salud reproductiva global de las mujeres, y por tanto podrían contribuir a esos desórdenes. Sin embargo, datos provenientes de modelos animales y exposiciones accidentales o iatrogénicas en humanos

(v.g. dietilestilbestrol) han propiciado que la comunidad científica considere si los alteradores endocrinos podrían estar relacionados con un incremento de las alteraciones reproductivas femeninas, incluyendo alteraciones menstruales, miomas, SOP o endometriosis<sup>38,40-44</sup>. Sin embargo, son bastante escasos los trabajos epidemiológicos que han estudiado estas asociaciones en mujeres y sin duda será un área que se desarrollará inexorablemente en los próximos años. En definitiva, se necesitan más evidencias para conocer si los niveles ambientales de exposición a alteradores endocrinos (bisfenol A, ftalatos, dioxinas, PCB, etc.) significan o no un riesgo para el desarrollo y función del sistema reproductivo femenino, incluida la fecundidad<sup>44</sup>.

Continuando con esta discusión, en el presente monográfico encontramos un artículo de Mira-Escolano et ál.<sup>45</sup> en el que se estudia la distancia anogenital (DAG) en mujeres jóvenes en relación con exposiciones prenatales maternas. La DAG es un marcador de desarrollo genital que presenta un dimorfismo sexual en mamíferos, y múltiples estudios experimentales han mostrado que la DAG refleja la exposición androgénica fetal durante el desarrollo intraútero<sup>46</sup>. Los resultados sugieren que ciertas exposiciones prenatales maternas ambientales (a insecticidas/plaguicidas o disolventes/desengrasantes) podrían estar asociadas con variaciones significativas de las DAG en sus hijas<sup>45</sup>. De hecho, en el presente monográfico también podemos encontrar una revisión llevada a cabo por Llopis-González et ál.<sup>47</sup> que subraya la potencial importancia y los efectos de la exposición a alteradores endocrinos durante la etapa gestacional en humanos.

En los últimos años está adquiriendo una gran importancia la relación entre la exposición a alteradores endocrinos, cambios epigenómicos y efectos transgeneracionales<sup>48-50</sup>. La epigenética se define de forma amplia como aquellos cambios heredables en el genoma que no dependen de cambios en la secuencia genética (v.g. cambios de metilación del DNA, modificación de histonas o expresión de microRNA)<sup>51</sup>. Estos procesos epigenéticos son los que definen y controlan el desarrollo tisular mediante el control de la expresión génica. Básicamente, las modificaciones epigenéticas pueden mediar las influencias medioambientales sobre la expresión génica y modular a su vez el riesgo de enfermedades o desórdenes asociados a la variabilidad genética<sup>51</sup>. Por tanto, una ruta principal por la que los alteradores hormonales podrían actuar durante el desarrollo o sobre una función determinada sería por cambios epigenéticos; de aquí la importancia de determinar las interacciones entre medio ambiente y epigenoma<sup>49-51</sup>.

Un punto clave en este caso es que diversas sustancias químicas han mostrado su habilidad para alterar procesos epigenéticos y producir efectos heredables transgeneracionales<sup>52-55</sup>. Uno de los primeros estudios en animales mostró que la exposición a un plaguicida antiandrogénico (vinclozolina) en ratones en desarrollo producía efectos perjudiciales en los testículos y ese efecto se transmitía a las siguientes tres generaciones. Este efecto es probablemente debido a cambios epigenéticos que se transmitieron de una generación a la siguiente a través de las células germinales<sup>53-54</sup>. Actualmente, diversas sustancias químicas han mostrado su influencia sobre los mecanismos epigenéticos y la aparición de efectos en generaciones venideras<sup>55,56</sup>. De hecho, es plausible que la exposición a alteradores endocrinos durante el embarazo afectara a la salud de las siguientes generaciones que no han estado expuestas *per se*.

Es posible también que la exposición a sustancias químicas modifique mecanismos moleculares en la etapa postnatal, produciendo cambios o alteraciones que se podrían detectar a nivel de células somáticas<sup>57,58</sup>. No obstante, hasta donde conocemos, son prácticamente inexistentes los estudios epidemiológicos que exploran las asociaciones entre exposiciones (ambientales u ocupacionales) a alteradores endocrinos y modificaciones o cambios epigenéticos en células reproductivas germinales o gametos en humanos<sup>59</sup>. Detectar una posible influencia de estas sustancias sobre el estado epigenómico del individuo podría ayudar a prevenir o disminuir la carga de enfermedad asociada a dichos desórdenes o enfermedades en futuras generaciones. A su vez, estudiar más en profundidad si estas alteraciones o cambios epigenéticos desembocan en enfermedades o desórdenes metabólicos o reproductivos arrojaría más luz acerca de los mecanismos etiopatológicos relacionados con dichos desórdenes.

**Jaime Mendiola**<sup>1,2</sup>

**Mariana F. Fernández**<sup>2,3</sup>

**Ángel Nadal**<sup>4,5</sup>

**Nicolás Olea**<sup>2,3</sup>

**Manuel Tena-Sempere**<sup>6,7</sup>

**Alberto M. Torres-Cantero**<sup>1,2,8,9</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Ciencias Sociosanitarias. Área de Medicina Preventiva y Salud Pública. Universidad de Murcia.

<sup>2</sup>CIBER de Epidemiología y Salud Pública.

<sup>3</sup>Departamento de Radiología y Medicina Física. Universidad de Granada y Unidad de Apoyo a la Investigación. Hospital Universitario San Cecilio (Granada).

<sup>4</sup>Instituto de Bioingeniería. Universidad Miguel Hernández de Elche.

<sup>5</sup>CIBER de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas.

<sup>6</sup>Departamento de Biología Celular. Fisiología e Inmunología. Universidad de Córdoba e Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC/HURS).

<sup>7</sup>CIBER de Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición.

<sup>8</sup>Servicio de Medicina Preventiva. Hospital General Universitario Reina Sofía (Murcia).

<sup>9</sup>Campus Regional de Excelencia "Mare Nostrum". Universidad de Murcia, España.

## Agradecimientos

Los autores agradecen el apoyo de las siguientes entidades para la realización de este trabajo: Fundación Séneca, Agencia de Ciencia y Tecnología, Región de Murcia (08808/PI/08) y Ministerio de Economía y Competitividad, Instituto de Salud Carlos III (PI10/00985).

## Bibliografía

1. UNEP/WHO. State of the Science of Endocrine Disrupting Chemicals - 2012. In Bergman A, Heindel JJ, Jobling S, Kidd KA, Zoeller RT, editors. United Nations Environment Programme (UNEP) and the World Health Organization (WHO): Geneva (Switzerland). 2013.
2. Bergman A, Heindel JJ, Kasten T, Kidd KA, Jobling S, Neira M, Zoeller RT, Becher G, Bjerregaard P, Bornman R, et ál. The impact of endocrine disruption: a consensus statement on the state of the science. *Environ Health Perspect*. 2013; 121:A104-6.
3. FNUAP. Fondo de Población de las Naciones Unidas. El Estado de la Población Mundial 2001. Huella e hitos: población y cambio del medio ambiente. Thoraya Ahmed Obaid. Directora Ejecutiva. 2001.
4. Meeker JD, Sathyanarayana S, Swan SH. Phthalates and other additives in plastics: human exposure and associated health outcomes. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2009; 364:2097-113.
5. Mendiola J, Torres-Cantero A, Agarwal A. Lifestyle factors and male infertility: an evidence-based review. *Arch Med Sci*. 2009; 5:S3-12.
6. Sassi F, Devaux M, Cecchini M, Rusticelli E. The obesity epidemic: Analysis of past and projected future trends in selected OECD countries, OECD Health Working Papers, No. 45, OECD, Publishing. 2009.
7. Newbold RR. Impact of environmental endocrine disrupting chemicals on the development of obesity. *Hormones (Athens)*. 2010; 9:206-17.
8. McAllister EJ, Dhurandhar NV, Keith SW, Aronne LJ, Barger J, Baskin M, Benca RM, Biggio J, Boggiano MM, Eisenmann JC, et ál. Ten putative contributors to the obesity epidemic. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2009; 49:868-913.
9. Grün F, Blumberg B. Environmental obesogens: organotins and endocrine disruption via nuclear receptor signaling. *Endocrinology*. 2006; 147(6 Suppl):S50-5.
10. Alonso-Magdalena P, Morimoto S, Ripoll C, Fuentes E, Nadal A. The estrogenic effect of bisphenol A disrupts pancreatic beta-cell function in vivo and induces insulin resistance. *Environ Health Perspect*. 2006; 114:106-12.
11. Alonso-Magdalena P, Vieira E, Soriano S, Menes L, Burks D, Quesada I, Nadal A. Bisphenol A exposure during pregnancy disrupts glucose homeostasis in mothers and adult male offspring. *Environ Health Perspect*. 2010; 118:1243-50.
12. Alonso-Magdalena P, Quesada I, Nadal A. Endocrine disruptors in the etiology of type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*. 2011; 7:346-53.
13. Batista TM, Alonso-Magdalena P, Vieira E, Amaral ME, Cederroth CR, Nef S, Quesada I, Carneiro EM, Nadal A. Short-term treatment with bisphenol-A leads to metabolic abnormalities in adult male mice. *PLoS One*. 2012; 7:e33814.
14. Everett CJ, Frithsen I, Player M. Relationship of polychlorinated biphenyls with type 2 diabetes and hypertension. *J Environ Monit*. 2011; 13:241-51.
15. Lang IA, Galloway TS, Scarlett A, Henley WE, Depledge M, Wallace RB, Melzer D. Association of urinary bisphenol A concentration with medical disorders and laboratory abnormalities in adults. *JAMA*. 2008; 300:1303-10.
16. Wang T, Li M, Chen B, Xu M, Xu Y, Huang Y, Lu J, Chen Y, Wang W, Li X, et ál. Urinary bisphenol A (BPA) concentration associates with obesity and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97:E223-7.
17. Trasande L, Attina TM, Blustein J. Association between urinary bisphenol A concentration and obesity prevalence in children and adolescents. *JAMA*. 2012; 308:1113-21.
18. Rochester JR. Bisphenol A and human health: a review of the literature. *Reprod Toxicol*. 2013; 42:132-55.
19. Roa J, Aguilar E, Dieguez C, Pinilla L, Tena-Sempere M. New frontiers in kisspeptin/GPR54 physiology as fundamental gatekeepers of reproductive function. *Front Neuroendocrinol*. 2008; 29:48-69.
20. Navarro VM, Sanchez-Garrido MA, Castellano JM, Roa J, Garcia-Galiano D, Pineda R, Aguilar E, Pinilla L, Tena-Sempere M. Persistent impairment of hypothalamic KiSS-1 system after exposures to estrogenic compounds at critical periods of brain sex differentiation. *Endocrinology*. 2009; 150:2359-67.
21. Tena-Sempere M. Kisspeptin/GPR54 system as potential target for endocrine disruption of reproductive development and function. *Int J Androl*. 2010; 33:360-67.
22. Tena-Sempere M. Interaction between energy homeostasis and reproduction: central effects of leptin and ghrelin on the reproductive axis. *Horm Metab Res*. 2013; 45:919-27.
23. Castellano JM, Bentsen AH, Mikkelsen JD, Tena-Sempere M. Kisspeptins: bridging energy homeostasis and reproduction. *Brain Res*. 2010; 1364:129-38.
24. Carlsen E, Giwercman a, Keiding N, Skakkebaek NE. Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years. *BMJ*. 1992; 305:609-13.
25. Swan SH, Elkin EP, Fenster L. The question of declining sperm density revisited: an analysis of 101 studies published 1934-1996. *Environ Health Perspect*. 2000; 108:961-66.
26. Fernandez MF, Duran I, Olea N, Avivar C, Vierula M, Toppari J, Skakkebaek NE, Jørgensen N. Semen quality and reproductive hormone levels in men from Southern Spain. *Int J Androl*. 2012; 35:1-10.

27. Rolland M, Moal J Le, Wagner V, Royère D, De Mouzon J. Decline in semen concentration and morphology in a sample of 26,609 men close to general population between 1989 and 2005 in France. *Hum Reprod.* 2013; 28:462-70.
28. Mendiola J, Jørgensen N, Mínguez-Alarcón L, Sarabia-Cos L, López-Espín JJ, Vivero-Salmerón G, Ruiz-Ruiz KJ, Fernández MF, Olea N, Swan SH, Torres-Cantero AM. Sperm counts may have declined in young university students in Southern Spain. *Andrology.* 2013; 1:408-13.
29. Fernández MF, Olmos B, Olea N. Exposure to endocrine disruptors and male urogenital tract malformations (cryptorchidism and hypospadias). *Gac Sanit.* 2007; 21:500-14.
30. Fernandez MF, Olmos B, Granada A, López-Espinosa MJ, Molina-Molina JM, Fernandez JM, Cruz M, Olea-Serrano F, Olea N. Human exposure to endocrine-disrupting chemicals and prenatal risk factors for cryptorchidism and hypospadias: a nested case-control study. *Environ Health Perspect.* 2007; 115 Suppl 1:8-14.
31. Serrano T, Chevrier C, Multigner L, Cordier S, Jégou B. International geographic correlation study of the prevalence of disorders of male reproductive health. *Hum Reprod.* 2013; 28:1974-86.
32. Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Main KM. Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. *Hum Reprod.* 2001; 16:972-78.
33. Sharpe RM, Skakkebaek NE. Testicular dysgenesis syndrome: mechanistic insights and potential new downstream effects. *Fertil Steril.* 2008; 89: 33-38.
34. Fernandez MF, Olea N. Factores ambientales y calidad seminal. Disruptores endocrinos. En: *Tratado de andrología y medicina sexual.* Editorial Médica Panamericana S.A. 2012. pp. 280-7.
35. Meeker JD. Exposure to environmental endocrine disrupting compounds and men's health. *Maturitas.* 2010; 66:236-41.
36. Olea N, Fernandez MF. Chemicals in the environment and human male fertility. *Occup Environ Med.* 2007; 64:430-1.
37. Mínguez-Alarcón L, Mendiola J, Torres-Cantero AM. Calidad seminal y toxicidad de metales pesados y plaguicidas. *Rev. salud ambient.* 2014; in press.
38. Crain DA, Janssen SJ, Edwards TM, Heindel J, Ho S, Hunt P, Iguchi T, Juul A, McLachlan JA, Schwartz J, et ál. Female reproductive disorders: the roles of endocrine-disrupting compounds and developmental timing. *Fertil Steril.* 2008; 90:911-40.
39. Buck Louis GM, Cooney MA, Peterson CM. The ovarian dysgenesis syndrome. *J Dev Orig Health Dis.* 2011; 2:25-35.
40. Diamanti-Kandarakis E, Bourguignon JP, Giudice LC, Hauser R, Prins GS, Soto AM, Zoeller RT, Gore AC. Endocrine disrupting chemicals: an Endocrine Society scientific statement. *Endocr Rev.* 2009; 30:293-42.
41. Woodruff TK, Walker CL. Fetal and early postnatal environmental exposures and reproductive health effects in the female. *Fertil Steril.* 2008; 89(2 Suppl):e47-51.
42. Eskenazi B, Warner M, Samuels S, Young J, Gerthoux PM, Needham L, Patterson D, Olive D, Gavoni N, Vercellini P. Serum dioxin concentrations and risk of uterine leiomyoma in the Seveso Women's Health Study. *Am J Epidemiol.* 2007; 166:79.
43. Windham GC, Lee D, Mitchell P, Anderson M, Petreas M, Lasley B. Exposure to organochlorine compounds and effects on ovarian function. *Epidemiology.* 2005; 16:182-90.
44. Mendola P, Messer LC, Rappazzo K. Science linking environmental contaminant exposures with fertility and reproductive health impacts in the adult female. *Fertil Steril.* 2008; 89(2 Suppl):e81-94.
45. Mira-Escolano MP, Mendiola J, Mínguez-Alarcón L, Roca M, López-Espín JJ, Torres-Cantero AM. Distancia anogenital en mujeres y su relación con exposiciones prenatales maternas. *Rev. salud ambient.* 2014; in press.
46. Dean A, Smith LB, Macpherson S, Sharpe RM. The effect of dihydrotestosterone exposure during or prior to the masculinization programming window on reproductive development in male and female rats. *Int. J. Androl.* 2012;35, 330-9.
47. Llopis-González A, Dueñas-Ricaurte JC, Huerta-Biosca V, Morales Suarez-Varela M. Efectos de la alteración endocrina durante la gestación: una revisión sistemática. *Rev salud ambient.* 2014; in press.
48. Skinner MK, Guerrero-Bosagna C. Environmental signals and transgenerational epigenetics. *Epigenomics.* 2009; 1:111-7.
49. Foley DL, Craig JM, Morley R, Olsson CA, Olsson CJ, Dwyer T, Smith K, Saffery R. Prospects for epigenetic epidemiology. *Am J Epidemiol.* 2009; 169:389-400.
50. Rodenhiser D, Mann M. Epigenetics and human disease: translating basic biology into clinical applications. *CMAJ.* 2006; 174:341-8.
51. Inbar-feigenberg M, Choufani S, Butcher DT, Roifman M, Weksberg R. Basic concepts of epigenetics. *Fertil Steril.* 2013; 99:607-15.
52. Nilsson EE, Anway MD, Stanfield J, Skinner MK. Transgenerational epigenetic effects of the endocrine disruptor vinclozolin on pregnancies and female adult onset disease. *Reproduction.* 2008; 135:713-21.
53. Anway MD, Memon MA, Uzumcu M, Skinner MK. Transgenerational effect of the endocrine disruptor vinclozolin on male spermatogenesis. *J Androl.* 2006; 27:868-79.
54. Anway MD, Cupp AS, Uzumcu M, Skinner MK. Epigenetic transgenerational actions of endocrine disruptors and male fertility. *Science.* 2005; 308:1466-9.
55. Skinner MK, Manikkam M, Guerrero-Bosagna C. Epigenetic transgenerational actions of endocrine disruptors. *Reprod Toxicol.* 2011; 31:337-43.
56. Manikkam M, Tracey R, Guerrero-Bosagna C, Skinner MK. Plastics

derived endocrine disruptors (BPA, DEHP and DBP) induce epigenetic transgenerational inheritance of obesity, reproductive disease and sperm epimutations. *PLoS One*. 2013; 8:e55387.

57. Hanna CW, Bloom MS, Robinson WP, Kim D, Parsons PJ, vom Saal FS, Taylor JA, Steuerwald AJ, Fujimoto VY. DNA methylation changes in whole blood is associated with exposure to the environmental contaminants, mercury, lead, cadmium and bisphenol A, in women undergoing ovarian stimulation for IVF. *Hum Reprod*. 2012; 27:1401-10.
58. Hossain MB, Vahter M, Concha G, Broberg K. Low-level environmental cadmium exposure is associated with DNA hypomethylation in Argentinean women. *Environ Health Perspect*. 2012; 120:879-84.
59. Miao M, Zhou X, Li Y, Zhang O, Zhou Z, Li T, Yuan W, Li R, Li DK. LINE-1 hypomethylation in spermatozoa is associated with Bisphenol A exposure. *Andrology*. 2014; 2:138-44.