

Ενδομητρίωση και Διοξίνες

Αθανάσιος Φαρφαράς¹, Αλέξανδρος Κολιοπάνος², Μιχάλης Σύνδος³, Ηλίας Μάργαρης²

¹ Γυναικολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Γ. Γεννηματάς»

² Γ' Χειρουργική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Γ. Γεννηματάς»

³ Α' Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο «Αλεξάνδρα»

Αλληλογραφία: Αθανάσιος-Κων/νος Φαρφαράς

Γυναικολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Γ. Γεννηματάς»

Αγίας Βαρβάρας 32, 17563 Παλαιό Φάληρο

E-mail: farfaras@gmail.com

Περίληψη

Η ενδομητρίωση αποτελεί χρόνια, καλοήγη γυναικολογική νόσο που επηρεάζει γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας και χαρακτηρίζεται από την ανάπτυξη ενδομητρικού ιστού σε θέσεις εκτός της ενδομητρίου κοιλότητας. Παρά τη συχνότητα της νόσου, ελάχιστα είναι γνωστά για την παθογένειά της. Αρκετές θεωρίες έχουν προταθεί στην προσπάθεια ερμηνείας της, με τη θεωρία της εμφύτευσης ενδομητρικών κυττάρων στο περιτόναιο κατά την ανάδρομη εμμηνορρυσία να αποτελεί μια από τις πλέον διαδεδομένες. Ωστόσο η θεωρία αυτή αδυνατεί να εξηγήσει το γεγονός πως ενώ η ανάδρομη εμμηνορρυσία συμβαίνει σε περίπου 90% των γυναικών, η επίπτωση της ενδομητρίωσης παραμένει σημαντικά χαμηλότερη. Για αυτό το λόγο έχει προταθεί πως στην ανάπτυξη της ενδομητρίωσης εμπλέκονται και άλλοι παράγοντες συμπεριλαμβανομένης και της έκθεσης σε τοξικές ουσίες του περιβάλλοντος. Οι διοξίνες αποτελούν ρυπαντικές ουσίες με ευρεία διασπορά στη διατροφική αλυσίδα, η οποία αποτελεί και την κυρίαρχη οδό πρόσληψης από τον ανθρώπινο οργανισμό. Οι επιπτώσεις των ουσιών αυτών στην υγεία δεν είναι πλήρως διευκρινισμένες, ωστόσο υπάρχουν σημαντικά δεδομένα που τις συνδέουν με νευρολογικές διαταραχές σε νεογνά, αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη, διαταραχές της θυρεοειδικής λειτουργίας καθώς και με υπογονιμότητα. Στην παρούσα ανασκόπηση ανατρέχουμε στα διαθέσιμα δεδομένα που σχετίζουν την έκθεση σε διοξίνες και την εμφάνιση ενδομητρίωσης.

Λέξεις κλειδιά: ενδομητρίωση, διοξίνες, τοξικές ουσίες

Εισαγωγή

Η ενδομητρίωση αποτελεί μια από τις συχνότερες χρόνιες καλοήγητες γυναικολογικές νόσους, χαρακτηρίζεται από την ανάπτυξη λειτουργικού ενδομητρικού ιστού (αδένες και στρώμα) σε θέσεις εκτός

της ενδομητρίου κοιλότητας και επηρεάζει περίπου το 15% των γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας (Vigano et al., 2004). Η επίπτωση έχει καταδειχθεί πως αγγίζει τις 298/100000 γυναίκες-έτη, ενώ η ηλικία

κιακή αιχμή βρίσκεται στα 40 έως 44 έτη (Missmer et al., 2004). Η νόσος σχετίζεται με σημαντικά υψηλότερη επίπτωση δυσμηνόρροιας και χρόνιου πνευλικού άλγους, ενώ σχεδόν το 50% των γυναικών με υπογονιμότητα διαπιστώνεται πως πάσχουν από ενδομητρίωση (Jansen, 1986; Vessey et al., 1993). Τα συμπτώματα της νόσου έχουν αρνητικό αντίκτυπο στις ψυχολογικές και κοινωνικές παραμέτρους της ζωής των ασθενών, συντελούν στον περιορισμό των κοινωνικών εκδηλώσεων και οδηγούν σε σημαντική μείωση της ποιότητας ζωής των ασθενών αυτών (Gao et al., 2006). Η νόσος αποτελεί την αιτία για περισσότερες από 100000 υστερεκτομές ανά έτος στις Η.Π.Α., ενώ το κόστος της παροχής υπηρεσιών υγείας σε πάσχουσες ανά έτος υπολογίζεται σε περισσότερο από 1 δις δολάρια (Carlson et al., 1994).

Παρά το γεγονός πως η ενδομητρίωση αποτελεί ένα συχνό γυναικολογικό πρόβλημα, η παθογένειά της εξακολουθεί να παραμένει αινιγματική. Πλήθος θεωριών έχουν προταθεί, με τη θεωρία της έκτοπης εμφύτευσης του Sampson να αποτελεί την πλέον διαδεδομένη και διάσημη. Παρά το πλήθος των ερευνητικών δεδομένων που την υποστηρίζουν, σημαντικό μειονέκτημα αποτελεί το γεγονός πως ενώ στο 76% - 90% των γυναικών κατά τη διάρκεια της εμμηνου ρύσεως υπάρχει ανάδρομη ροή αίματος προς την περιτοναϊκή κοιλότητα, μόλις ένα μικρό ποσοστό αναπτύσσουν τη νόσο (Sampson, 1927; Cramer et al., 1996). Επίσης έχουν προταθεί η θεωρία της μεταπλασίας του κοιλωματικού επιθηλίου, της διείδυσης του ενδομητρίου στο μυομήτριο ή της επέκτασης κατά συνεχεία ιστού, της προέλευσης από εμβρυϊκά στοιχεία, της μετάστασης μέσω λεμφαδένων ή αιμοφόρων αδένων, η επαγωγική θεωρία καθώς και συνδυασμός των ανωτέρω (Levander and Normann, 1955; Ridley, 1981; Von Recklinghausen, 1896). Οι προαναφερθείσες θεωρίες αδυνατούν να προσφέρουν ολοκληρωμένη, αναντίρροπη αλληλουχία γεγονότων που να εξηγούν όλες τις περιπτώσεις ενδομητρίωσης.

Οι πολυπαραγοντικές θεωρίες που έχουν προταθεί για την ερμηνεία της νόσου προσφέρουν το υπόβαθρο για τη διερεύνηση του πιθανού ρόλου περιβαλλοντικών παραγόντων στην παθογένεια της ενδομητρίωσης. Ανάμεσα στους περιβαλλοντικούς παράγοντες που έχουν συσχετιστεί με την παθογένεια της νόσου, κυρίαρχο ρόλο διαδραματίζουν οι ουσίες που ανήκουν στην οικογένεια των PHAHs (Polyhalogenated aromatic hydrocarbons).

Διοξίνες

Η κατηγορία των PHAHs (Polyhalogenated aromatic hydrocarbons) αποτελεί μια μεγάλη οικογένεια χημικών ουσιών με κοινό μηχανισμό δράσης. Στην οικογένεια αυτή ανήκουν οι πολυχλωριωμένοι διβενζο-π-διοξίνες (PCDDs), η τετραχλωρο-διβενζο-π-διοξίνες (TCDD), τα διβενζοφουράνια (PCDFs), τα διφαινύλια (PCBs) (Σχήμα 1) και πλήθος άλλων ουσιών χαρακτηριζόμενων ως μιμούμενων τη δράση των διοξινών. Οι διοξίνες αποτελούν ανεπιθύμητα παραπροϊόντα της βιομηχανίας, εκλύονται σε μεγάλες ποσότητες κατά την αποτέφρωση των απορριμμάτων, την καύση κάρβουνου και diesel, την παραγωγή παρασιτοκτόνων και τις διαδικασίες λεύκανσης του πολτού χαρτιού και υφασμάτων. Τα PCBs είχαν ευρεία εμπορική χρήση και χρησιμοποιήθηκαν σε σημαντικές ποσότητες στη βαριά βιομηχανία μέχρι την απαγόρευση της χρήσης τους στις Η.Π.Α. το 1997 και στις περισσότερες ευρωπαϊκές χώρες μετά από μια δεκαετία. Ωστόσο, η διασπορά τους στο περιβάλλον συνεχίζεται μέσω παλαιών ηλεκτρικών συσκευών, αλλά και από την απουσία ολοκληρωμένων συστημάτων ανακύκλωσής τους στην πλειοψηφία των χωρών. Εμφανίζουν μεγάλη αντοχή στην αποδόμηση και εξαιτίας του γεγονότος ότι είναι λιπόφιλες ουσίες, τείνουν να συσσωρεύονται σε μεγάλες ποσότητες στην ανώτερη διατροφική αλυσίδα.

Πρόσληψη και τοξικότητα των διοξινών

Η επίδραση κάθε μέλους της οικογένειας των διοξινών και η συνακόλουθη τοξικότητά της διαφέρει, αλλά έχει καταδειχθεί πως είναι ευθέως ανάλογη με την ικανότητά της να συνδέεται με τον υποδοχέα AhR (Aryl hydrocarbon receptor).

Το 1998 ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (WHO) όρισε ως την ανώτατη ανεκτή ημερήσια πρόσληψη διοξινών (TDI) τα 1-4 pg TEQ (Toxicity equivalents) /kg/ημέρα. Ως TDI χαρακτηρίζεται η μέγιστη ημερήσια πρόσληψη ανεπιθύμητων τοξικών ουσιών, η οποία δεν θα οδηγήσει σε προβλήματα υγείας κατά τη διάρκεια της ζωής του οργανισμού. Η ημερήσια πρόσληψη υπολογίζεται με βάση την εξίσωση :

$$\text{ΠΡΟΣΛΗΨΗ (ng/kg/day)} = \text{ΦΟΡΤΙΟ ΧΗΜΙΚΩΝ ΣΩΜΑΤΟΣ (ng/kg)} \times \ln[2] / \text{ΧΡΟΝΟ ΗΜΙΣΕΙΑΣ ΖΩΗΣ} / \text{ΡΥΘΜΟΣ ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗΣ}$$

Πίνακας 1. Η τοξική ικανότητα των σημαντικότερων ΡΗΑΗs όπως καθορίστηκε από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας το 1997 και την αναθεώρηση του 2005

ΧΗΜΙΚΗ ΟΥΣΙΑ	TEF κατά WHO 1997	TEF κατά WHO 2005
2,3,7,8-TCDD	1	1
1,2,3,7,8-PeCDD	1	1
1,2,3,4,7,8-HxCDD	0.1	0.1
1,2,3,6,7,8-HxCDD	0.1	0.1
1,2,3,7,8,9-HxCDD	0.1	0.1
1,2,3,4,6,7,8-HpCDD	0.01	0.01
OCDD	0.0001	0.0003
1,2,3,7,8-PeCDF	0.05	0.03
2,3,4,7,8-PeCDF	0.5	0.3
1,2,3,4,7,8-HxCDF	0.01	0.01
1,2,3,6,7,8-HxCDF	0.01	0.01
1,2,3,7,8,9-HxCDF	0.01	0.01
2,3,4,6,7,8-HxCDF	0.01	0.01
1,2,3,4,6,7,8-HpCDF	0.01	0.01
1,2,3,6,7,8,9-HpCDF	0.01	0.01
OCDF	0.0001	0.0003
3,3',4,4'-tetraCB (PCB 77)	0.0001	0.0001
3,4,4',5-tetraCB (PCB 81)	0.0001	0.0003
3,3',4,4',5-pentaCB (PCB 126)	0.1	0.1
3,3',4,4',5,5'-hexaCB (PCB 169)	0.01	0.03
2,3,3',4,4'-pentaCB (PCB 105)	0.0001	0.00003
2,3,4,4',5-pentaCB (PCB 114)	0.0005	0.00003
2,3',4,4',5-pentaCB (PCB 118)	0.0001	0.00003
2',3,4,4',5-pentaCB (PCB 123)	0.0001	0.00003
2,3,3',4,4',5-hexaCB (PCB 156)	0.0005	0.00003
2,3,3',4,4',5'-hexaCB (PCB 157)	0.0005	0.00003
2,3',4,4',5,5'-hexaCB (PCB 167)	0.0001	0.00003
2,3,3',4,4',5,5'-heptaCB (PCB 189)	0.0001	0.00003

ΦΟΡΤΙΟ ΧΗΜΙΚΩΝ ΣΩΜΑΤΟΣ: είναι η ελάχιστη συγκέντρωση των χημικών ουσιών στο σώμα του οργανισμού που μελετάται με την οποία έχουν παρατηρηθεί προβλήματα υγείας ή διαταραχές της αναπαραγωγικής ικανότητας (Προσδιορίζεται μέσω μέτρησης των επιπέδων διοξίνης στα λιπίδια του αίματος).

ΧΡΟΝΟ ΗΜΙΣΕΙΑΣ ΖΩΗΣ: υπολογίζεται στα 7.5 έτη
ΡΥΘΜΟΣ ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗΣ: έχει υπολογιστεί στο 50%.

Με βάση τα ανωτέρω δεδομένα ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας το 1997 και με την αναθεώρη-

ση του 2005 καθόρισε την τοξική ικανότητα των μελών της οικογένειας των διοξινών (Πίνακας 1).

Δεδομένου πως το 90% της πρόσληψης διοξινών προέρχεται από τις τροφές, ιδιαίτερη βαρύτητα έχει ο βαθμός διείσδυσης των διοξινών στα σημαντικότερα είδη τροφής (Πίνακας 2). Όπως έχει καταδειχθεί, οι συγκεντρώσεις διοξινών στο σύνολο των τροφών της διατροφικής πυραμίδας είναι ανησυχητικά υψηλές. Πλήθος ερευνών έχουν καταδείξει πως η ημερήσια πρόσληψη μέσω τροφής κυμαίνεται από 0.33 έως 3.57 pg TEQ /kg/ημέρα (Van den et al., 2006; van Leeuwen et al., 2000). Τα αποτελέσματα καταδεικνύουν πως η ημερήσια πρόσλη-

Πίνακας 2. Η συγκέντρωση διοξινών (pg/g) σε βασικά είδη διατροφής στην Ευρώπη σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (Fifty-seventh report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives)

ΕΙΔΟΣ ΤΡΟΦΗΣ	ΔΙΟΞΙΝΕΣ (ΕΚΤΟΣ PCB's)	PCB's
ΓΑΛΛΑ	0.07	0.08
ΑΥΓΟ	0.16	0.07
ΚΡΕΑΣ	0.08	0.41
ΨΑΡΙΑ	0.47	2.55
ΛΑΧΑΝΙΚΑ	0.04	0.04
ΛΑΔΙ	0.21	0.07

ψη διοξινών δεν υπερβαίνει τις συστάσεις του WHO. Σύμφωνα ωστόσο με τις υποδείξεις της Ευρωπαϊκής Επιτροπής (European Commission) που έχει θεσπίσει το αυστηρότερο όριο των 2 pg TEQ /kg/ημέρα, συχνά η ημερήσια πρόσληψη είναι οριακά μεγαλύτερη.

Εξαιρέση σε αυτά τα επίπεδα ημερήσιας πρόσληψης αποτελούν ειδικές πληθυσμιακές ομάδες. Ιδιαίτερη μνεία απαιτείται στα νεογνά που τρέφονται αποκλειστικά μέσω θηλασμού. Στη συγκεκριμένη ομάδα η ημερήσια πρόσληψη διοξινών κυμαίνεται από 26 έως 242 pg TEQ /kg/ημέρα (Harrison et al., 1998; Lorber and Phillips, 2002) (Πίνακας 3).

Τα επίπεδα αυτά είναι πολλαπλάσια των ανώτερων επιτρεπτών και οι μελλοντικές επιπτώσεις παραμένουν αδιευκρίνιστες. Ωστόσο, δεδομένων των σημαντικών πλεονεκτημάτων του θηλασμού και του περιορισμένου χρονικού διαστήματος της λήψης, το γεγονός αυτό δεν πρέπει να αποτελεί αποτρεπτικό παράγοντα για το θηλασμό (Schechter et al., 2001).

Επιπτώσεις των Διοξινών

Οι διοξίνες θεωρούνται από την Παγκόσμια Υπηρεσία Έρευνας για τον Καρκίνο (International Agency for Research on Cancer - IARC) ως καρκινογόνες ουσίες για τον ανθρώπινο οργανισμό. Η έκθεση σε υψηλές συγκεντρώσεις διοξινών έχει σχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού, του ενδομητρίου, των όρχεων, με αυξημένη επίπτωση κακοηθειών του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος και αυξημένη θνητότητα από καρκίνο του μαστού. Επίσης έχει ενοχοποιηθεί για περιπτώσεις εμφάνισης καρκίνου του πνεύμονος και του ήπατος, αλλά χωρίς να έχει καταδειχθεί στατιστικά σημαντική σχέση (Kogevinas et al., 1997).

Οι διοξίνες έχουν τοξική δράση σε πλήθος οργανικών συστημάτων, ιδιαίτερης σημασίας ωστόσο είναι η επίδρασή τους στο νευρικό σύστημα. Ασκούν άμεση τοξική δράση επί των νευροδιαβιβαστών, ενώ καταστρέφουν το σύστημα διασύνδεσης και επικοινωνίας των νευρώνων και μειώνουν τα αντανακλαστικά (Birnbaum and Tuomisto, 2000). Διαθέτουν απορρυθμιστικό ρόλο σε κάθε ορμονικό σύστημα, τόσο των στεροειδών ορμονών, που περιλαμβάνουν τα οιστρογόνα, τα ανδρογόνα, τις θυρεοειδικές ορμόνες και τα γλυκοκορτικοειδή, όσο και στις πεπτιδικές ορμόνες, όπως προλακτίνη και ινσουλίνη. Η δράση τους δεν περιορίζεται στην ποσοτική μεταβολή των ορμονών αυτών, αλλά έχει επίδραση και στο μεταβολισμό τους και την ικανότητα μεταφοράς τους και άσκησης της δράσης τους σε απομακρυσμένους ιστούς (Pocar et al., 2005). Η έκθεση σε διοξίνες σχετίζεται με αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη, ενώ υπάρχει ελάττωση της ηλικίας εκδήλωσής του (Henriksen et al., 1997). Επίσης σχετίζεται με διαταραχές της θυρεοειδικής λειτουργίας, καθώς υπάρχει διαταραχή των επιπέδων της T4, free T4, T3 και TBG (Thyroxine-binding globuline) (Koopman-Esseboom et al., 1994).

Σύμφωνα με ερευνητικά δεδομένα, οι βλάβες που προκαλούν οι διοξίνες μπορεί να συντελούνται κατά τη διάρκεια της ενδομήτριας ανάπτυξης, καθώς οι ουσίες αυτές έχει καταδειχθεί πως διέρχονται από τον πλακούντα και συσσωρεύονται σε αναπτυσσόμενο κύημα. Ο κίνδυνος αυτόματων αποβολών είναι αυξημένος σε γυναίκες που προσλαμβάνουν σημαντικές ποσότητες διοξινών (Le and Johansson, 2001). Η έκθεση στις χημικές αυτές ουσίες κατά τη διάρκεια της κύησης και της λοχείας έχει σχετιστεί με διαταραχές στην ανάπτυξη, ωρίμαση και λειτουργία του γεννητικού συστήματος της γυναίκας κατά την εμβρυογένεση, την εφηβεία,

την αναπαραγωγική ηλικία αλλά και την εμμηνόπαυση. Αποτελεί επίσης αναγνωρισμένο αίτιο που σχετίζεται με την ύπαρξη υπογονιμότητας (Hurst et al., 1998). Έχουν σχετιστεί με βραδύτητα πνευματικής και κινητικής ανάπτυξης σύμφωνα με τα αξιολογητικά συστήματα ανάπτυξης Bayley Psychomotor Scale και Kaufman Assessment Battery, υποτονικότητα, διαταραχές στη συμπεριφορά, διαταραχές μνήμης, ανοσοκαταστολή καθώς και διαταραχές του θερμορυθμιστικού κέντρου του εγκεφάλου (Thiel et al., 1994; Gehrs et al., 1997; Patandin et al., 1999). Πειράματα, έδειξαν πως η δράση διοξινών κατά την ανάπτυξη του εμβρύου μπορεί να προκαλέσει σημαντικές αλλαγές σε μοριακό επίπεδο (όπως αλλαγή της έκφρασης των ισοτύπων των υποδοχέων προγεστερόνης) δημιουργώντας φαινότυπο αντίστοιχο με των γυναικών με ενδομητρίωση (Nayyar et al., 2007a).

Μηχανισμός Δράσης των Διοξινών

Οι διοξίνες μπορούν να ασκήσουν τη δράση τους σε εμβρυϊκό επίπεδο, στα αρχικά στάδια της ανάπτυξης, προκαλώντας δομικές και λειτουργικές διαταραχές στην ανάπτυξη των ιστών. Διαθέτουν ωστόσο την ικανότητα, μέσω της επίδρασής τους σε γονιδιακό επίπεδο, να προκαλούν σημαντικές διαταραχές και σε ιστούς ενηλίκων. Επιπρόσθετα, ερευνητικά δεδομένα έχουν καταδείξει πως η έκθεση σε διοξίνες κατά τα αρχικά στάδια της ανάπτυξης μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση της ευαισθησίας των ατόμων αυτών σε μεταγενέστερη επανέκθεση (Prins et al., 2007).

Ο μηχανισμός δράσης των διοξινών, αν και δεν είναι πλήρως διευκρινισμένος, φαίνεται πως ασκείται μέσω του υποδοχέα AhR. Η διασύνδεση με τον υποδοχέα οδηγεί στο σχηματισμό ενός ετεροδιμερούς, το οποίο ασκεί τη δράση του στον πυρήνα του κυττάρου επιδρώντας στην έκφραση των γονιδίων. Μεταξύ των γονιδίων -στόχων συμπεριλαμβάνεται και το κυτόχρωμα P-450 καθώς και σημαντικός αριθμός γονιδίων με καθοριστικό ρόλο στις διαδικασίες ανάπτυξης και διαφοροποίησης των κυττάρων. Η σημαντικότερη δράση τους, ωστόσο, έγκειται στην ικανότητά τους να διεγείρουν ή να μπλοκάρουν τις αποπτωτικές διαδικασίες του κυττάρου (Whitlock Jr., 1990).

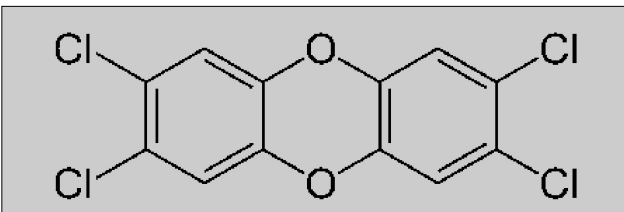
Επίσης, έχει καταδειχθεί πως οι διοξίνες δρουν ως αντιοιστρογόνα, ενώ σε υψηλές συγκεντρώσεις ασκούν ήπια οιστρογονική δράση μέσω της διασύνδεσής τους με τους οιστρογονικούς υποδοχείς (Safe

Πίνακας 3. Ημερήσια πρόσληψη διοξινών νεογνών μέσω θηλασμού. TEQ/KG/DAY (Pg): Τοξική δράση/ κιλό σωματικού βάρους/ημέρα σε pg

REFERENCES	TEQ/KG/DAY (Pg)
Beck et al.	149
Wearne et al.	26 - 110
Harrison et al.	39 - 170
Shecter et al.	42
Lorber et al.	18 -242

et al., 1991). Η έκθεση σε διοξίνες έχει καταδειχθεί πως προκαλεί μείωση της έκφραση των υποδοχέων της προγεστερόνης (PR) στα κύτταρα του στρώματος του ενδομητρίου. Η απώλεια της προγεστερονικής δράσης συντελεί στη δυσλειτουργία του ενδομητρίου και έρχεται σε συμφωνία με έρευνες που έχουν καταδείξει ότι ο μηχανισμός αυτός εμπλέκεται στην παθοφυσιολογία της νόσου (Igarashi et al., 2005). Νεότερα δεδομένα καταδεικνύουν πως η ελάττωση της έκφρασης των υποδοχέων προγεστερόνης είναι ακόμα σημαντικότερη εφόσον υπάρχει έκθεση σε αυξημένες συγκεντρώσεις διοξινών κατά τη διάρκεια της ενδομητρίου ζωής (Nayyar et al., 2007b).

Εκτός από τις τοπικές διαταραχές σε ορμονικό επίπεδο που προαναφέρθηκαν, οι χημικές αυτές ουσίες προκαλούν επίσης και χρόνιες φλεγμονώδεις διεργασίες. Συνεργικά σε αυτό μπορεί να δρα και η προαναφερθείσα ελαττωμένη δράση της προγεστερόνης που όπως είναι γνωστό ασκεί και αντιφλεγμονώδη δράση. Οι διοξίνες έχει καταδειχθεί πως επιδρούν μεταβάλλοντας και αλλοιώνοντας την έκφραση και τη λειτουργία αυξητικών παραγόντων, κυτταροκινών και ιντερλευκινών (Lai et al., 1997). Η φυσιολογική ανάπτυξη και αναδόμηση του ενδομητρίου βρίσκεται σε απόλυτη αρμονία με τους παράγοντες αυτούς, οι οποίοι όπως έχει καταδειχθεί ανιχνεύονται σε αυξημένες συγκεντρώσεις σε πάσχουσες από ενδομητρίωση. Επιπρόσθετα, οι



Σχήμα 1. Διοξίνες - 2,3,7,8, τετραχλωρο-διβενζο-π-διοξίνες (TCDD).

διοξίνες σχετίζονται με διαταραχές της ικανότητας συσσώρευσης των λευκοκυττάρων στην ενδομήτρια κοιλότητα καθώς και με διαταραχές στη δραστηριότητά τους (Pande et al., 2005). Αυτό μπορεί να σχετιστεί με τη μειωμένη ικανότητα κάθαρσης των ενδομητρίων κυττάρων που καταλήγουν στην περιτοναϊκή κοιλότητα κατά την ανάδρομη εμμηνορρυσία, που έχει παρατηρηθεί στην ενδομητρίωση. Η παραγωγή προφλεγμονωδών παραγόντων και η χρόνια φλεγμονώδης διεργασία που επέρχεται από τη δράση των διοξινών, σε συνδυασμό με τη δυσλειτουργική ανοσολογική απάντηση που επιβάλλουν, θα μπορούσε να προσφέρει ιδανικό περιβάλλον για την εγκατάσταση και ανάπτυξη έκτοπων ενδομητριοσικών εστιών (Rier and Yeaman, 1997).

Συσχέτιση Ενδομητρίωσης και Διοξινών

Η πρώτη αναφορά για συσχέτιση μεταξύ διοξινών και ενδομητρίωσης ανακοινώθηκε το 1993. Αφορούσε επιδημιολογικά δεδομένα που συσχέτιζαν την αυξημένη επίπτωση ενδομητρίωσης στο Βέλγιο με τα αυξημένα επίπεδα μόλυνσης της χώρας από διοξίνες (Koninckx et al., 1994). Ανάλογα δεδομένα που επίσης στηρίζονταν σε επιδημιολογικά δεδομένα προήλθαν την ίδια χρονική περίοδο από τη Γερμανία, υποστηρίζοντας την ύπαρξη συσχέτισης (Gerhard and Runnebaum, 1992). Εν συνεχεία υπήρξαν πειραματικά δεδομένα από πιθήκους, στους οποίους η χρόνια έκθεση σε διοξίνες (TCDD) μέσω της τροφής οδήγησε σε ενδομητρίωση. Η συχνότητα και η βαρύτητα της ενδομητρίωσης σχετιζόταν με τη δόση των προσλαμβανόμενων διοξινών (Rier et al., 1993). Νεότερα πειραματικά δεδομένα καταδεικνύουν πως οι διοξίνες διευκολύνουν την επιβίωση αλλά και την ανάπτυξη έκτοπων ενδομητριοσικών εστιών, με απαραίτητη προϋπόθεση την έκθεση τουλάχιστον επί ένα έτος (Yang et al., 2000). Επιπρόσθετα, έχει καταδειχθεί η αύξηση του μεγέθους των ενδομητριοσικών εστιών μετά από χορήγηση διοξινών (Cummins et al., 1996; Johnson et al., 1997), καθώς και η αύξηση των υποτροπών σε χειρουργικά καθαρισμένες περιοχές μετά λήψη TCDD (Yang and Foster, 1997). Συνεργικά τα ανωτέρω δεδομένα φαίνεται να οδηγούν στην επιβεβαίωση της υπόθεσης πως η έκθεση σε υψηλές συγκεντρώσεις διοξινών για επαρκές χρονικό διάστημα μπορεί να σχετίζεται με την ανάπτυξη ενδομητρίωσης.

Πρόσφατες έρευνες συσχετίζουν τα επίπεδα διοξινών στο αίμα γυναικών με την ύπαρξη ενδομητρίω-

σης (Louis et al., 2005; Porpora et al., 2006). Σε μια άλλη έρευνα καταδεικνύεται πως η μέτρια έως υψηλή έκθεση σε PCB οδηγεί σε αυξημένη συχνότητα εμφάνισης ενδομητρίωσης, ενώ η μικρή έκθεση δεν οδηγεί σε αυξημένο κίνδυνο (Hoffman et al., 2007). Ταυτόχρονα όμως υπάρχουν και έρευνες στις οποίες δεν καταδεικνύεται καμία συσχέτιση μεταξύ διοξινών και ενδομητρίωσης (Fierens et al., 2003; Tsukino et al., 2005). Πρόσφατα δεδομένα έρχονται να θέσουν σε αμφιβολία το γεγονός της προαγωγής της ανάπτυξης έκτοπων ενδομητριοσικών εστιών μετά τη χορήγηση TCDD. Στην έρευνα αυτή ωστόσο η βραχύτητα της έκθεσης στη χημική ουσία αποτελεί μεθοδολογικό μειονέκτημα, καθώς όπως έχει καταδειχθεί η μακροχρόνια λήψη αποτελεί προϋπόθεση για την αξιολόγηση της υπόθεσης (Matsui et al., 2000). Στους ανθρώπους η διερεύνηση της συσχέτισης της νόσου με τις χημικές αυτές ουσίες, πραγματοποιήθηκε με τη μέτρηση των επιπέδων διοξίνης στο πλάσμα γυναικών που έπασχαν από ενδομητρίωση σε σύγκριση με μη πάσχουσες. Τα αποτελέσματα μέχρι στιγμής είναι αντικρουόμενα. Συγκεκριμένα, δύο έρευνες έχουν καταδείξει στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων διοξινών και της ύπαρξης ενδομητρίωσης, ενώ άλλες έρευνες απέτυχαν να καταδείξουν οποιαδήποτε συσχέτιση (Mayani et al., 1997; Lebel et al., 1998; Pauwels et al., 2000).

Επίσης μια έρευνα που πραγματοποιήθηκε σε γυναίκες από το Seveso της Ιταλίας, όπου κατόπιν βιομηχανικού ατυχήματος υπήρξε έκθεση του πληθυσμού σε διοξίνες, έδωσε αντικρουόμενα αποτελέσματα. Παρατηρήθηκε διπλάσιος αλλά στατιστικά μη σημαντικός κίνδυνος στις γυναίκες με αυξημένη συγκέντρωση διοξινών στο αίμα (Eskenza et al., 2002). Ωστόσο, όπως παραδέχονται και οι συγγραφείς, υπήρξαν μεθοδολογικές ατέλειες στην έρευνα αυτή. Η υπηρεσία προστασίας του περιβάλλοντος των Η.Π.Α. θεωρεί πως η ενδομητρίωση μπορεί να συσχετίζεται με τη βιολογική επίδραση χαμηλών δόσεων διοξινών, με τις οποίες έρχεται σε επαφή ο άνθρωπος από το περιβάλλον (Farland et al., 2000).

Όπως έχει αναφερθεί, ο μηχανισμός δράσης των διοξινών ασκείται μέσω του υποδοχέα AhR. Σε έρευνες που έχουν πραγματοποιηθεί σε ποντίκια με έλλειψη του γονιδίου έκφραση του συγκεκριμένου υποδοχέα, υπάρχει αντίσταση στη δράση των χημικών αυτών ουσιών. Φαίνεται δε, πως τα ποντίκια αυτά δεν αναπτύσσουν ενδομητρίωση (Matsui et al., 2000). Ταυτόχρονα, από ερευνητικά δεδομένα σε ανθρώπους έχει καταδειχθεί η έκφραση του γονιδί-

ου του υποδοχέα AhR σε πάσχουσες από ενδομητρίωση τόσο στο ενδομήτριο, όσο και στον έκτοπο ενδομητριοεικό ιστό (Bulun et al., 2000). Τα δεδομένα αυτά προσφέρουν μια έμμεση απόδειξη πως οι υποδοχείς AhR είναι απαραίτητοι για την προαγωγή της νόσου από τις διοξίνες.

Συμπερασματικά, οι διοξίνες με την ικανότητά τους να προκαλούν αλλαγές σε γενετικό επίπεδο και να επιδρούν στην ανάπτυξη και τη διαφοροποίηση κυττάρων και ιστών, διαθέτουν την απαραίτητη δυναμική για να συσχετιστούν με τις πολυεπίπεδες διαταραχές που χαρακτηρίζουν την ενδομητρίωση. Τα ανωτέρω δεδομένα που παρουσιάζουν αμφιλεγόμενη συσχέτιση, μπορούν να ερμηνευθούν από το γεγονός πως η οικογένεια των χημικών ουσιών που περιλαμβάνονται υπό τον όρο διοξίνες είναι εξαιρετικά μεγάλη. Κάθε έρευνα μελετά ένα τμήμα μόνο των ουσιών αυτών και ενδεχομένως εκεί να οφείλονται οι παρατηρούμενες διαφορές. Επιπρόσθετες έρευνες, σε μεγάλα δείγματα πληθυσμού, απαιτούνται για να διερευνηθούν την υπόθεση της έκθεσης σε διοξίνες και της επακόλουθης ανάπτυξης ενδομητρίωσης καθώς τα υπάρχοντα δεδομένα φαίνεται πως αποτυπώνουν μια ανησυχητική συσχέτιση.

Endometriosis and Dioxins

A. Farfaras¹, A. Koliopanos², M. Sindos³, E. Margaris²

¹ Gynecological Department, Athens General Hospital "G. Gennimatas", Greece

² 3rd Department of Surgery, Athens General Hospital "G. Gennimatas"

³ 1st Obst. Gynec. Clinic of Athens University, "Alexandra" Hospital

Correspondence: Farfaras A.

Gynecological Department, Athens General Hospital "G. Gennimatas"

Agias Barbaras 32, 17563 Palaio Faliro, Greece
E-mail: farfaras@gmail.com

Summary

Endometriosis is a chronic benign gynecological disease, primary affecting women of reproductive age and is characterized by the growth of endometrial cells in ectopic locations. Despite the widespread occurrence of the disorder, little is known of the eti-

ology of this disease. Several hypotheses have been proposed to explain its origin. Retrograde menstruation of endometrial cells into the peritoneum is one of the most widely accepted theories; however, this phenomenon occurs in approximately 90% of women while the prevalence of endometriosis is much lower. Hence, other factors are thought to contribute to the development of this disease, including exposure to environmental toxicants. Dioxins are persistent organic pollutants widely distributed in the food chain, which is the main source of human exposure. Their effects on human health at background exposure levels are still poorly understood, however, there are consistent results reporting the association between exposure to background levels of dioxins and defective neurodevelopment of infants, increased risk of diabetes, altered thyroid function and adverse affects in human reproduction. In the present article, we review available data connecting dioxins and endometriosis.

Key words: endometriosis, dioxins, environmental toxicants

Βιβλιογραφία

- Birnbaum, L.S. and Tuomisto, J.(2000) Non-carcinogenic effects of TCDD in animals. *Food Addit. Contam.* 17, 275-288.
- Bulun, S.E., Zeitoun, K.M. and Kilic, G.(2000) Expression of dioxin-related transactivating factors and target genes in human eutopic endometrial and endometriotic tissues. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 182, 767-775.
- Carlson, K.J., Miller, B.A. and Fowler, F.J.Jr. (1994) The Maine Women's Health Study: I. Outcomes of hysterectomy. *Obstet. Gynecol.* 83, 556-565.
- Cramer, D.W., Hornstein, M.D., Ng, W.G. and Barbieri, R.L.(1996) Endometriosis associated with the N314D mutation of galactose-1-phosphate uridyl transferase (GALT). *Mol. Hum. Reprod.* 2, 149-152.
- Cummings, A.M., Metcalf, J.L. and Birnbaum, L.(1996) Promotion of endometriosis by 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in rats and mice: time-dose dependence and species comparison. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 138, 131-139.
- Eskenazi, B., Mocarelli, P., Warner, M. et al. (2002) Serum dioxin concentrations and endometriosis: a cohort study in Seveso, Italy. *Environ. Health Perspect.* 110, 629-634.
- Farland, W., Schaum, J., Winters, D. et al. (2000) U.S. EPA's risk characterization of dioxin and related compounds. *Organohalogen Compounds*, 248-251.
- Fierens, S., Mairesse, H., Heilier, J.F. et al. (2003) Dioxin/polychlorinated biphenyl body burden, diabetes and endometriosis: findings in a population-based study in Belgium. *Biomarkers*, 8, 529-534.
- Gao, X., Yeh, Y.C., Outley, J. et al. (2006) Health-related quality of life burden of women with endometriosis: a

- literature review. *Curr. Med. Res. Opin.* 22, 1787-1797.
- Gehrs, B.C., Riddle, M.M., Williams, W.C. and Smialowicz, R.J. (1997) Alterations in the developing immune system of the F344 rat after perinatal exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin: II. Effects on the pup and the adult. *Toxicology*, 122, 229-240.
- Gerhard, I. and Runnebaum, B. (1992) The limits of hormone substitution in pollutant exposure and fertility disorders *Zentralbl. Gynakol.* 114, 593-602.
- Harrison, N., Wearne, S., Gem, M.G. et al. (1998) Time trends in human dietary exposure to PCDDs, PCDFs and PCBs in the UK. *Chemosphere*, 37, 1657-1670.
- Henriksen, G.L., Ketchum, N.S., Michalek, J.E. and Swaby, J.A. (1997) Serum dioxin and diabetes mellitus in veterans of Operation Ranch Hand, *Epidemiology*, 8, 252-258.
- Hoffman, C.S., Small, C.M., Blanck, H.M. et al. (2007) Endometriosis among women exposed to polybrominated biphenyls, *Ann. Epidemiol.* 17, 503-510.
- Hurst, C.H., Abbott, B.D., DeVito, M.J. and Birnbaum, L.S. (1998) 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin in pregnant Long Evans rats: disposition to maternal and embryo/fetal tissues. *Toxicol. Sci.* 45, 129-136.
- Igarashi, T.M., Bruner-Tran, K.L., Yeaman, G.R. et al. (2005) Reduced expression of progesterone receptor-B in the endometrium of women with endometriosis and in cocultures of endometrial cells exposed to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Fertil. Steril.* 84, 67-74.
- Jansen, R.P. (1986) Minimal endometriosis and reduced fecundability: prospective evidence from an artificial insemination by donor program. *Fertil. Steril.* 46, 141-143.
- Johnson, K.L., Cummings, A.M. and Birnbaum, L.S. (1997) Promotion of endometriosis in mice by polychlorinated dibenzo-p-dioxins, dibenzofurans, and biphenyls. *Environ. Health Perspect.* 105, 750-755.
- Kogevinas, M., Becher, H., Benn, T. et al. (1997) Cancer mortality in workers exposed to phenoxy herbicides, chlorophenols, and dioxins. An expanded and updated international cohort study. *Am. J. Epidemiol.* 145, 1061-1075.
- Koninckx, P.R., Braet, P., Kennedy, S.H. and Barlow, D.H. (1994) Dioxin pollution and endometriosis in Belgium. *Hum. Reprod.* 9, 1001-1002.
- Koopman-Esseboom, C., Morse, D.C., Weisglas-Kuperus, N. et al. (1994) Effects of dioxins and polychlorinated biphenyls on thyroid hormone status of pregnant women and their infants. *Pediatr. Res.* 36, 468-473.
- Lai, Z.W., Hundeiker, C., Gleichmann, E. and Esser, C. (1997) Cytokine gene expression during ontogeny in murine thymus on activation of the aryl hydrocarbon receptor by 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Mol. Pharmacol.* 52, 30-37.
- Le, T.N. and Johansson, A. (2001) Impact of chemical warfare with agent orange on women's reproductive lives in Vietnam: a pilot study. *Reprod. Health Matters*, 9, 156-164.
- Lebel, G., Dodin, S., Ayotte, P. et al. (1998) Organochlorine exposure and the risk of endometriosis. *Fertil. Steril.* 69, 221-228.
- Levander, G. and Normann, P. (1955) The pathogenesis of endometriosis; an experimental study. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 34, 366-398.
- Lorber, M. and Phillips, L. (2002) Infant exposure to dioxin-like compounds in breast milk. *Environ. Health Perspect.* 110, A325-A332.
- Louis, G.M., Weiner, J.M., Whitcomb, B.W. et al. (2005) Environmental PCB exposure and risk of endometriosis. *Hum. Reprod.* 20, 279-285.
- Matsui, K.A., Okamura, S., Yamashita, K., F.-K.Y. and Yasuda, M. (2000) Effects of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin on surgically induced endometriosis in mice and the role of Ah receptor. *Organohalogen Compounds*, 49, 345-348.
- Mayani, A., Barel, S., Soback, S. and Almagor, M. (1997) Dioxin concentrations in women with endometriosis. *Hum. Reprod.* 12, 373-375.
- Missmer, S.A., Hankinson, S.E., Spiegelman, D. et al. (2004) Incidence of laparoscopically confirmed endometriosis by demographic, anthropometric, and lifestyle factors. *Am. J. Epidemiol.* 160, 784-796.
- Nayyar, T., Bruner-Tran, K.L., Piestrzeniewicz-Ulanska, D. and Osteen, K.G. (2007a) Developmental exposure of mice to TCDD elicits a similar uterine phenotype in adult animals as observed in women with endometriosis. *Reprod. Toxicol.* 23, 326-336.
- Pande, K., Moran, S.M. and Bradfield, C.A. (2005) Aspects of dioxin toxicity are mediated by interleukin 1-like cytokines. *Mol. Pharmacol.* 67, 1393-1398.
- Patandin, S., Lanting, C.I., Mulder, P.G. et al. (1999) Effects of environmental exposure to polychlorinated biphenyls and dioxins on cognitive abilities in Dutch children at 42 months of age. *J. Pediatr.* 134, 33-41.
- Pauwels, A., Cenijn, P.H., Schepens, P.J. and Brouwer, A. (2000) Comparison of chemical-activated luciferase gene expression bioassay and gas chromatography for PCB determination in human serum and follicular fluid. *Environ. Health Perspect.* 108, 553-557.
- Pocar, P., Fischer, B., Klonisch, T. and Hombach-Klonisch, S. (2005) Molecular interactions of the aryl hydrocarbon receptor and its biological and toxicological relevance for reproduction. *Reproduction*, 129, 379-389.
- Porpora, M.G., Ingelido, A.M., Ferro, A.I. et al. (2006) Increased levels of polychlorobiphenyls in Italian women with endometriosis. *Chemosphere*, 63, 1361-1367.
- Prins, G.S., Birch, L., Tang, W.Y. and Ho, S.M. (2007) Developmental estrogen exposures predispose to prostate carcinogenesis with aging. *Reprod. Toxicol.* 23, 374-382.
- Ridley, J.H. (1981) Coelomic metaplasia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 140, 233-234.
- Rier, S.E., Martin, D.C., Bowman, R.E. et al. (1993) Endometriosis in rhesus monkeys (*Macaca mulatta*) following chronic exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Fundam. Appl. Toxicol.* 21, 433-441.
- Rier, S.E. and Yeaman, G.R. (1997) Immune aspects of endometriosis: relevance of the uterine mucosal immune system. *Semin. Reprod. Endocrinol.* 15, 209-220.
- Safe, S., Astroff, B., Harris, M. et al. (1991) 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) and related compounds as antioestrogens: characterization and mechanism of action. *Pharmacol. Toxicol.* 69, 400-409.
- Sampson, J. (1927) Peritoneal endometriosis due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the

- peritoneal cavity. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 422-469.
- Schechter, A., Cramer, P., Boggess, K. et al. (2001) Intake of dioxins and related compounds from food in the U.S. population. *J. Toxicol. Environ. Health*, 63, 1-18.
- Thiel, R., Koch, E., Ulbrich, B. and Chahoud, I. (1994) Peri- and postnatal exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin: effects on physiological development, reflexes, locomotor activity and learning behaviour in Wistar rats. *Arch. Toxicol.* 69, 79-86.
- Tsukino, H., Hanaoka, T., Sasaki, H. et al. (2005) Associations between serum levels of selected organochlorine compounds and endometriosis in infertile Japanese women. *Environ. Res.* 99, 118-125.
- Van den, B.M., Birnbaum, L.S., Denison, M. et al. (2006) The 2005 World Health Organization reevaluation of human and Mammalian toxic equivalency factors for dioxins and dioxin-like compounds. *Toxicol. Sci.* 93, 223-241.
- van Leeuwen, F.X., Feeley, M., Schrenk, D. et al. (2000) Dioxins: WHO's tolerable daily intake (TDI) revisited. *Chemosphere*, 40, 1095-1101.
- Vessey, M.P., Villard-Mackintosh, L. and Painter, R. (1993) Epidemiology of endometriosis in women attending family planning clinics. *BMJ*, 306, 182-184.
- Vigano, P., Parazzini, F., Somigliana, E. and Vercellini, P. (2004) Endometriosis: epidemiology and aetiological factors. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 18, 177-200.
- Von Recklinghausen, F. (1896) Adenomyomas and cystadenomas of the wall of the uterus and tube: their origin as remnants of the wolffian body. *Wien. Klin. Wochenschr.* 530.
- Whitlock, J.P., Jr. (1990) Genetic and molecular aspects of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin action. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 30, 251-277.
- Yang, J.Z., Agarwal, S.K. and Foster, W.G. (2000) Subchronic exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin modulates the pathophysiology of endometriosis in the cynomolgus monkey. *Toxicol. Sci.* 56, 374-381.
- Yang, J.Z. and Foster, W.G. (1997) Continuous exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin inhibits the growth of surgically induced endometriosis in the ovariectomized mouse treated with high dose estradiol. *Toxicol. Ind. Health*, 13, 15-25.

ΚΑΤΑΤΕΘΗΚΕ 19/8/2008 ΕΓΙΝΕ ΑΠΟΔΕΚΤΗ 23/9/2008