Universitat de Lleida
Facultat d'Infermeria
i Fisioteràpia

Els disruptors endocrins i la pubertat precoç

Autora: Nihal Essaji Bouzmit

Tutoritzat per: Anna Espart Herrero

Grau d'infermeria

Treball de fi de grau

Curs acadèmic: 2021/2022

Lleida, 22 de maig del 2022

Índex

Índex de figures III

Índex de taules IV

Índex d'abreviatures IV

Resum VIII

Resumen IX

Abstract X

1. Introducció 1

1.1. Pubertat precoç en nenes 1

1.1.1. Tipus de pubertat precoç 2

1.2. Els disruptors endocrins 3

1.3. Justificació 3

2. Objectius 4

2.1. Objectiu general 4

2.2. Objectius específics 4

3. Metodologia 4

3.1. Pregunta d'investigació 4

3.2. Identificació dels estudis 5

3.3. Confrontació de la informació i classificació dels resultats 6

4. Resultats 6

4.1 Resultats de l'estratègia de cerca 6

4.2. Resultats del contingut dels articles analitzats 8

5. Discussió 20

5.1. Limitacions de la revisió 26

6. Conclusions 27

7. Bibliografia 28

8. Annexes 36
8.1. Annex 1: Fisiologia de la pubertat 36
8.1.1. Les suprarenals 36
8.1.2. Eix hipotàlem-hipòfisi-somatomedínic 36
8.1.3. Eix hipotàlem-hipòfisi-gonadal 36
8.2. Annex 2: Els disruptors endocrins més comuns 37
8.3. Annex 3: Estratègia de cerca 42
8.4. Annex 4: Gràfic de classificació per països 45
8.5. Annex 5: Gràfic de classificació per disruptors endocrins 45
8.6. Annex 6: Llista de disruptors endocrins analitzats 46
8.6.1. Pesticides, fungicides i insecticides 46
8.6.2. Filtres ultravioleta 47
8.6.3.Parabens 47
8.6.4. Ftalats 47
8.6.5. Fitoestròg ens 48
8.6.6. Substàncies perfluoroalquilades i polifluoroalquilades 49
8.6.7. Retardants de flama 49
8.6.8. Hidrocarburs aromàtics policíclics 49
8.6.9. Antisèptics 50
8.6.10. Bisfenols 50
8.6.11. Metalls pesants 50

Índex de figures

Figura 1. Diagrama de flux PRISMA 7
Figura 2. Articles per països 45
Figura 3. Articles per EDC 45

Índex de taules

Taula 1. Estructura pregunta PECO 5
Taula 2. Articles classificats per països 8
Taula 3. Articles classificats per EDC 8
Taula 4. Taula dels resultats 9
Taula 5. Estratègia de cerca 42

Índex d'abreviatures

2,4′-DDT	2,4-diclorodifeniltricloroetè
2,4-DCP	2,4- diclorofenol
2,5-DCP	2,5- diclorofenol
4,4'-DDE	4,4-diclorodifenildicloretilè
4'-MAP	Acetanisola
4-MBC	4-metilbencilidè alcanfor
5OH-MEHP	Mono(2-etil-5-hidroxihexil) ftalat
5oxo-MEHP	Mono(2-etil-5-oxohexil) ftalat
A4	Androstenediona
ALSPAC	*Avon Longitudinal Study of Parents and Children*
As	Arsènic
BDE-100	2,2',4,4',6-pentabromodifenil éter
BDE-153	2,2',4,4',5,5'-hexabromodifenil éter
BDE-28	2,4,4'-tribromodifenil éter
BDE-47	2,2'4,4'-tetrabromodifenil éter
BDE-99	2,2',4,4',5-pentabromodifenil éter
BFR	Retardants de flama bromats
BP2	Benzofenona-2
BP3	Benzofenona-3
BPA	Bisfenol A
BPF	Bisfenol F
BPS	Bisfenol S

CDI	*Children's Depression Inventory*
DBP	Ftalat de dibutil
DDE	4,4-diclorodifenildicloretilè
DDT	4,4-diclorodifeniltricloroetè
DEHP	Bis (2-etilhexil) ftalat
DHEA	Deshidroepiandrosterona
DHEAS	Sulfat de deshidroepiandrosterona
DNBC	*Danish National Birth Cohort*
EDC	Disruptor endocrí
EHMC	Octinoxat
ELEMENT	*Early Life Exposure in Mexico to Environmental Toxicants*
FSH	Hormona fol·liculostimulant
GH	Hormona del creixement
GHRH	Hormona alliberadora de l'hormona del creixement
GnRH	Hormona alliberadora de gonadotropina
GOCS	*Growth and Obesity Cohort Study*
HBCD	Hexabromociclododecà
HCB	Hexaclorobenzè
HCH	Hexaclorociclohexà
IMC	Índex de massa corporal
IPP	Pubertat precoç idiopàtica
LH	Hormona luteïnitzant
LM	Lactància materna
MBP	Ftalat de monobutil
MBzP	Metilbenzilpiperazina
MCiOP	Mono (carboxi-iso-octil) ftalat
MCNP	Mono (carboxinonil) ftalat
MCOP	Mono (carboxioctil) ftalat
MCPP	Mono (3-carboxipropil)
MECPP	2-etil-5-carboxipentil ftalat
MEHHP	Mono-2-etil-5-hidroxihexil ftalat
MEHP	Di(2-etilhexil) ftalat
MEOHP	Mono-2-etil-5-oxohexil ftalat

MEP	Mono-etil ftalat
MHiNP	Mono(hidroxisononil) ftalat
MiBP	Mono-isobutil ftalat
MiNP	Monoisononil
MMP	Mono-metil ftalat
MnBP	Mono-n-butil ftalat
MOiNP	mono(oxo-isononil) ftalat
NHANES	*National Health and Nutrition Examination Survey*
n-NP	n-nonilfenol
o,p′-DDT	2-(4-clorofenil)-2-(2-clorofenil)-1,1,1-tricloroetè
OD-PABA	Padimate O
OPFR	Retardants de flama d'organofosfats
p,p'-DDE	2,2-bis(4-clorofenil)-1,1-dicloroetè
p,p′-DDE	2,2-bis(4-clorofenil)-1,1-dicloroetè
p,p′-DDT	2,2-bis(4-clorofenil)-1,1,1-tricloroetè
PAH	Hidrocarburs policíclics aromàtcs
PBDE	Èters difenílics polibromats
PCB	Bifenils policlorats
PFAS	Substàncies perfluoroalquilades i polifluoroalquilades
PFDA	Àcid perfluorodecanoic
PFHpS	Àcid perfluoroheptansulfònic
PFHxS	Àcid perfluorohexanesulfònic
PFNA	Àcid perfluorononanoic
PFOA	Àcid perfluorooctànic
PFOS	Sulfonat de perfluorooctà
PP	Pubertat precoç
PPC	Pubertat precoç central
PPP	Pubertat precoç perifèrica
PT	Telarquia precoç
PTHEC	*Puberty Timing and Health Effects in Chinese Children*
PVC	Clorur de polivinil
SNC	Sistema nerviós central
TBBPA	Tetrabromobisfenol A

TCC	Triclocarban
TCS	Triclosan
t-OP	t-octilfenol
UE	Unió Europea
UV	Ultravioleta
β-HCH	β-hexaclorociclohexà
ϒ-HCH	ϒ-hexaclorociclohexà

Resum

CONTEXT: Els disruptors endocrins són substàncies químiques que alteren el sistema hormonal. S'han vist relacionats amb moltes patologies, tot i així encara falta evidència sobre quins d'aquests components poden arribar a provocar una pubertat precoç en les nenes.

OBJECTIU: Determinar els principals disruptors endocrins que alteren el desenvolupament puberal en les nenes, quines són les seves rutes d'exposició i quins efectes poden tenir en la salut.

METODOLOGIA: Per dissenyar la pregunta d'investigació, s'utilitza la estructura PECO amb la qual s'obté la següent qüestió: *Les nenes de 8 anys o menors que estan exposades a disruptors endocrins, tenen més risc per a desenvolupar una pubertat precoç que les nenes menys exposades?*

Seguidament es realitza una cerca en les bases de dades de PubMed, Web of Science, CINAHL i Scopus. En total s'obtenen 31 articles del 2011 al 2021. Cada document estudia la relació entre l'exposició a algun disruptor endocrí i la pubertat precoç.

RESULTATS: La majoria dels articles estudien la relació del bisfenol A, els ftalats, els pesticides, insecticides i fungicides amb la pubertat precoç. Així mateix, gran part de les referències són d'origen asiàtic.

CONCLUSIÓ: Els ftalats són les substàncies que tenen una relació més directa amb la pubertat precoç. També se'ls hi sumen els pesticides, insecticides i fungicides. El bisfenol A, el qual és una de de les substàncies més estudiades en aquesta revisió, no s'associa a la pubertat precoç, tot i que es necessita més evidència per poder confirmar-ho.

PARAULES CLAU: *pubertat precoç, disruptors endocrins i desenvolupament puberal.*

Resumen

CONTEXTO: Los disruptores endocrinos son sustancias químicas que alteran el sistema hormonal. Se han visto relacionados con muchas patologías, sin embargo, todavía falta evidencia sobre cuáles de estos componentes pueden llegar a provocar una pubertad precoz en las niñas.

OBJETIVO: Determinar los principales disruptores endocrinos que alteran el desarrollo puberal en las niñas, cuáles son sus rutas de exposición y qué efectos pueden tener en la salud.

METODOLOGÍA: Para diseñar la pregunta de investigación, se utiliza la estructura PECO con la que se obtiene la siguiente cuestión: *¿Las niñas de 8 años o menores que están expuestas a disruptores endocrinos, tienen más riesgo para desarrollar una pubertad precoz que las niñas menos expuestas?*

Seguidamente se realiza una búsqueda en las bases de datos de PubMed, Web of Science, CINAHL y Scopus. En total se obtienen 31 artículos de 2011 a 2021. Cada documento estudia la relación entre la exposición a algún disruptor endocrino y la pubertad precoz.

RESULTADOS: La mayoría de los artículos estudian la relación del bisfenol A, los ftalatos, los pesticidas, insecticidas y fungicidas con la pubertad precoz. Asimismo, gran parte de las referencias son de origen asiático.

CONCLUSIÓN: Los ftalatos son las sustancias que tienen una relación más directa con la pubertad precoz. También se les suman los pesticidas, insecticidas y fungicidas. El bisfenol A, el cual es una de las sustancias más estudiadas en esta revisión, no se asocia con la pubertad precoz, aunque se necesita más evidencia para poder confirmarlo.

PALABRAS CLAVE: *pubertad precoz, disruptores endocrinos y desarrollo puberal.*

Abstract

CONTEXT: Endocrine disruptors are chemicals that alter the hormonal system. Many diseases have been reported, however, there is still no evidence on which of these components can lead to early puberty in girls.

OBJECTIVE: To determine the main endocrine disruptors that disturb the pubertal development in girls, what are their routes of exposure, and what effects they may have on health.

METHODOLOGY: To design the research question, the PECO structure is used to obtain the following question: Are 8 years old or younger girls who are exposed to endocrine disruptors more at risk of developing precocious puberty than less exposed girls?

Bibliographic research is performed in the following databases: PubMed, Web of Science, CINAHL and Scopus. A total of 31 articles are obtained from 2011 to 2021. Each research studies the exposure to some endocrine disruptors and early puberty.

RESULTS: Most articles study the relationship of bisphenol A, phthalates, pesticides, insecticides and fungicides with early puberty. Also, a large part of the references is of Asian origin.

CONCLUSION: Phthalates are the substances most closely related to early puberty. Pesticides, insecticides and fungicides too. Bisphenol A, which is one of the most studied substances in this review, is not associated with early puberty, although more evidence is needed to confirm it.

KEYWORDS: *precocious puberty, endocrine disruptors and pubertal development.*

1. Introducció

La pubertat és un procés maduratiu on tenen lloc canvis fisiològics, psicològics i socials per transcendir de la infància a l'edat adulta (1–4). Aquesta etapa finalitza quan s'arriba a l'estatura adulta, la maduració sexual completa i la capacitat reproductiva (2) *(Annex 1: Fisiologia de la pubertat).*

La pubertat s'inicia entre els 8 i 13 anys. El botó mamari és el primer signe del començament puberal i sol aparèixer entre els 9 i 13 anys. La menarquia sol ocórrer 2 anys després de la telarquia, i normalment coincideix amb l'estadi de Tanner 3 o 4 (2,4,5) .

En aquest període no només hi ha canvis en la maduració sexual. Les nenes solen augmentar l'alçada entre 20-23cm i el pes entre 4.6-10.6kg entre els 12 i 14 anys. També augmenta la mida dels òrgans i la pelvis s'eixampla (4,5).

Tot aquest procés de canvis, pot veure's alterat per: la nutrició, l'estat de salut, la situació socioeconòmica, l'edat de menarquia de la mare, l'estrès crònic, el pes, la genètica i els disruptors endocrins (1,2,4,5).

1.1. Pubertat precoç en nenes

Parlem de pubertat precoç (PP) en nenes, quan apareixen caràcters sexuals secundaris abans dels 8 anys. La PP no es considera una malaltia però pot tenir repercussions negatives en l'estatura final, a part de crear problemes socials i psicològics en l'infant (6–9).

En algunes ocasions, hi ha nenes que inicien la pubertat entre els 8 i 9 anys, aquesta pubertat s'anomena pubertat avançada (6,8). Sol passar en nenes que van néixer de manera prematura, amb antecedents familiars de PP i/o amb obesitat (10).

No obstant això, no es considera PP a qualsevol nena amb caràcters sexuals secundaris abans dels 8 anys. De vegades existeixen variants de la PP que poden mantenir-se estables i continuar amb un desenvolupament normal (6,8).

Dins de la PP precoç, podem distingir:

- Telarquia precoç aïllada (PT): és el desenvolupament de les mames en nenes menors de 8 anys sense altres signes de pubertat. No es coneix l'etiologia (6,10).
- Adrenarquia precoç aïllada: aparició del pèl púbic, axil·larquia, acne, seborrea i olor corporal abans dels 8 anys. La causa més freqüent és la maduració precoç adrenal i es sol produir sovint en nenes amb sobrepès (10).
- Pubarquia precoç aïllada: aparició del pèl púbic abans de les 8 anys en nenes. No se'n coneixen les causes (6,10).
- Menarquia precoç aïllada: consisteix en presentar un sagnat vaginal abans dels 9 anys. Sense etiologies conegudes (6,10).

1.1.1. Tipus de pubertat precoç

Segons l'origen de la PP, aquesta es pot classificar de diferents maneres:

- PP central (PPC): es dona quan s'activa de manera precoç la hormona alliberadora de gonadotropina (GnRH) (6–8,10). En un 90% dels casos és idiopàtica. També pot ser provocada per alteracions del sistema nerviós central (SNC) com ara: tumors, anomalies congènites, quists, infeccions, lesions vasculars, etc. (8). Normalment en nenes menors de 4 anys sol ser d'etiologia neurològica, i en nenes de 7-8 anys, idiopàtica (6).
- PP perifèrica (PPP): es presenta quan hi ha una secreció autònoma de les hormones sexuals independentment de les gonadotropines (6–8,10). Pot tenir lloc a nivell suprarenal o gonadal. Es produeix per alteracions ovàriques o suprarenals com ara tumors o quists. També pot ocórrer per l'exposició a estròtgens. En aquest tipus de PP no es manifesten els caràcters sexuals secundaris, i el primer signe pot ser la menstruació sense desenvolupament mamari ni creixement previ (8).
- PP combinada, mixta o secundària: la maduració de l'eix hipotàlem-hipòfisi es produeix després d'un estímul de causa perifèrica (6).

1.2. Els disruptors endocrins

Els disruptors endocrins (EDC) són substàncies químiques que es poden trobar en molts productes de consum i que pertorben la funció endocrina alterant el bon funcionament hormonal. No només afecten el sistema hormonal, sinó que també s'ha vist que poden arribar a desenvolupar problemes de salut com ara càncers, criptorquídia, infertilitat, problemes en el desenvolupament cerebral, hiperactivitat, etc. (10–16).

Els disruptors endocrins més comuns són: els bisfenols, ftalats, parabens, retardants de flama, antisèptics, fitoestròg ens, substàncies perfluoroalquilades i polifluoroalquilades (PFAS), hidrocarburs aromàtics policíclics (PAH), dioxines, perclorats, bifenils policlorats, filtres ultravioleta (filtres UV), metalls pesants, pesticides, insecticides i fungicides (12–14). En *l'annex 2* s'especifica que és cada substància i els efectes que pot tenir en la salut *(Annex 2: Els disruptors endocrins més comuns).*

1.3. Justificació

La PP és un problema de salut important que pot tenir conseqüències en la salut física i mental dels nens. Existeixen molts factors de risc de patir una pubertat precoç, com ara: ser del sexe femení, predisposició genètica, raça, obesitat i l'exposició a EDC. De tots aquests factors, els únics que són modificables són l'obesitat i l'exposició a substàncies químiques.

Cal remarcar que ha s'ha demostrat la relació dels EDC amb l'alta incidència de determinats tipus del càncer, les patologies cardiovasculars, l'endometriosi, certes malformacions congènites en nens del sexe masculí, etc.

Ens els darrers anys s'ha vist un augment del nombre de nenes que han patit una PP. Amb la industrialització de la societat i l'alta exposició a productes de consum, hi pot haver relació entre aquests dos factors.

Tampoc existeix clara evidència sobre quines substàncies químiques alteren la pubertat en les nenes. Per això és molt important realitzar una revisió per saber quins EDC poden alterar el desenvolupament puberal de les nenes provocant una PP, així també com conèixer la seva font d'exposició.

2. Objectius

2.1. Objectiu general

Revisar la literatura científica disponible per a identificar els principals EDC que poden estar implicats en el desenvolupament de la PP de les nenes.

2.2. Objectius específics

- Determinar quins EDC influeixen en el desenvolupament de la PP.
- Identificar les rutes d'exposició als EDC relacionats amb la PP.
- Descriure les principals conseqüències per a la salut que pot provocar l'exposició als EDC en la PP.

3. Metodologia

3.1. Pregunta d'investigació

Per formular la pregunta d'investigació s'utilitza l'estructura PECO, la qual inclou el tipus de pacient, a què està exposat, la comparació amb els no exposats o els menys exposats i el resultat d'aquesta exposició. Amb aquesta fórmula s'ha obtingut la següent pregunta d'investigació:

Les nenes de 8 anys o menors que estan exposades a disruptors endocrins, tenen més risc per a desenvolupar una pubertat precoç que les nenes menys exposades?

Taula 1. Estructura de la pregunta PECO

Pacient	Nenes de 8 anys o menors
Exposició	Disruptors endocrins
Comparació	Comparació entre les nenes més i menys exposades als disruptors endocrins
Resultats	Presència de les alteracions relacionades amb la pubertat precoç

3.2. Identificació dels estudis

Per dur a terme la revisió de la literatura, s'ha realitzat una recerca bibliogràfica en les següents bases de dades: PubMed, CINAHL, Scopus i Web Of Science.

A l'hora de formular l'estratègia de cerca, s'han buscat paraules clau relacionades amb el tema de la PP i els EDC. Les paraules que s'han utilitzat són: *endocrine disrupt*, early puberty, precocious puberty, chemical hormone disruptors, pubertal development* i *pubertal timing.*

Així mateix, en la base de PubMed, també s'han utilitzat els Medical Subject Headings (MeSH terms): *endocrine disruptors*, *puberty, precocious / chemically induced.*

Per completar l'estratègia, s'han fet servir els operadors booleans AND i OR per ajustar els resultats. L'operador AND s'ha utilitzat perquè apareguin els dos termes (pubertat precoç i disruptors endocrins) en els articles. En canvi l'operador OR s'ha fet servir per a què apareguin un o dos dels termes seleccionats com ara *pubertal timing* i/o *pubertal development*.

També s'ha utilitzat el mètode de truncament amb asteriscs "*" per obtenir diferents terminacions de la paraula "disrupt" *(Annex 3: Estratègia de cerca).*

Un cop establerta l'estratègia, s'han seleccionat els articles que seguien els següents criteris d'inclusió:

- Text complet disponible
- Idioma: castellà i anglès
- Antiguitat: del 2011 al 2021

S'han exclòs els documents que no eren articles d'investigació o que tractaven amb mostres animals, mostra de nens o que no presentaven el text complet.

Segons les bases de dades, s'han utilitzat diferents filtres per tal d'obtenir millors resultats. A Scopus, a part dels criteris d'inclusió s'han limitat els estudis en l'àrea de: medicina, ciències del medi ambient, bioquímica, genètica i biologia molecular. Els tipus de documents que s'han filtrat han sigut articles i capítols de llibres. El títol havia de parlar d'un tema relacionat amb els EDC i la pubertat, les perspectives de salut ambiental o també podia formar part de la revista internacional d'investigació ambiental i salut pública o de la revista d'endocrinologia i metabolisme pediàtrics.

En la base de dades de Web Of Science, a part dels criteris esmentats anteriorment, s'han limitat els resultats a només articles científics. En canvi a la base de PubMed i CINAHL només s'han utilitzat els filtres d'idioma i d'antiguitat.

3.3. Confrontació de la informació i classificació dels resultats

Després de realitzar la cerca, s'han obtingut articles en les diferents bases de dades amb els criteris d'inclusió anteriorment esmentats.

Els resultats s'han classificat segons els països on es realitzen els estudis i els EDC que estan relacionats amb la PP.

4. Resultats

4.1 Resultats de l'estratègia de cerca

El nombre total de documents que s'han obtingut en la cerca inicial ha sigut de 191 articles. A continuació, s'han eliminat els duplicats (n=44) i n'han quedat 147 per cribrar. D'aquests, s'han descartat 52 per ser revisions sistemàtiques, capítols de llibres, informes i cartes a l'editor.

Després del 1r cribratge n'han quedat 95, dels quals 17 s'han hagut d'esborrar per falta d'accessibilitat. Dels 78 articles restants, se n'han exclòs 8 perquè s'enfocaven en el sexe masculí, 25 atès que es feien en animals, 11 ja que parlaven d'altres temes i 3 perquè l'article no estava complert.

Finalment s'han obtingut 31 articles amb els quals es realitza la revisió.

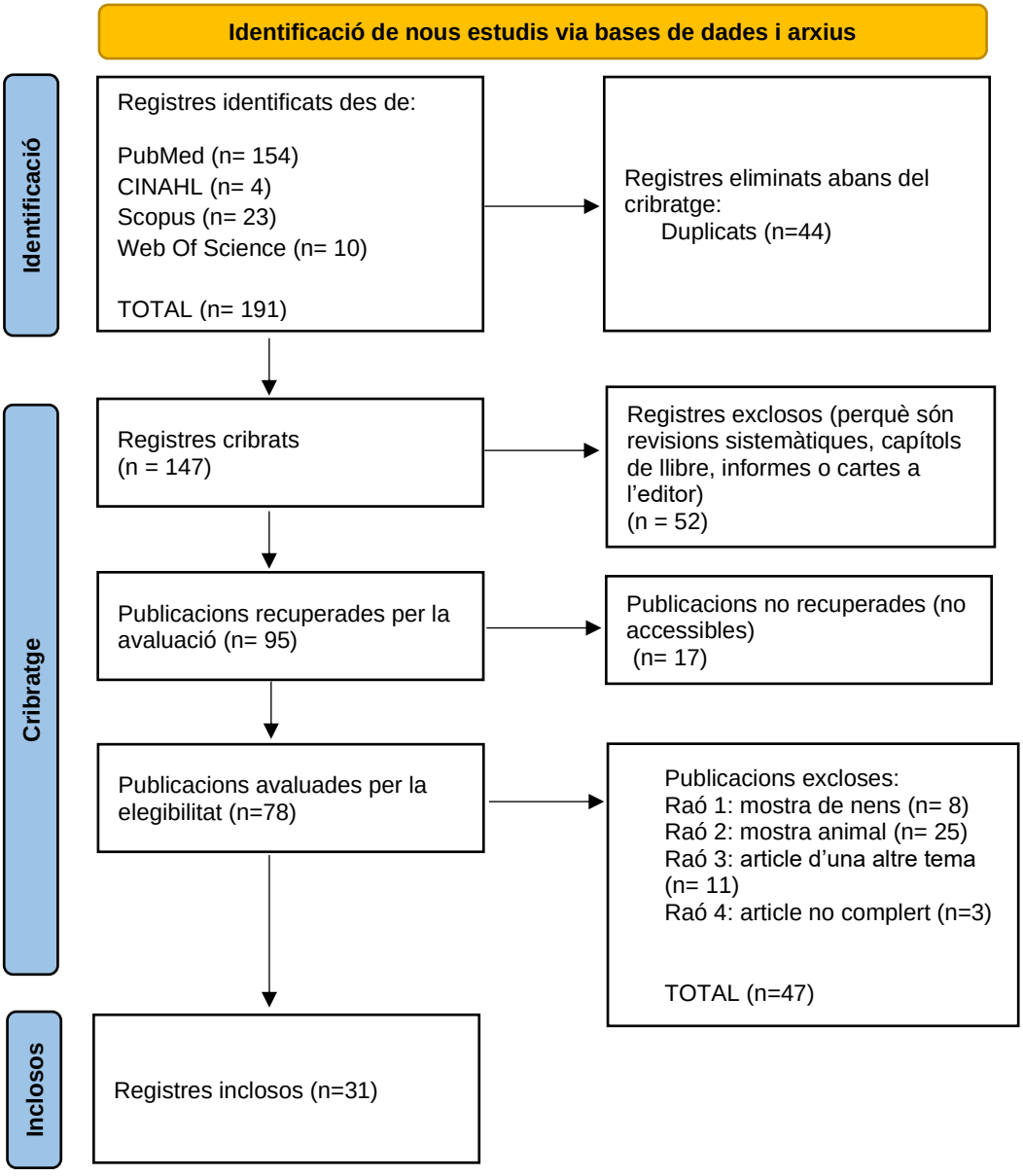

Figura 1. Diagrama de flux PRISMA

4.2. Resultats del contingut dels articles analitzats

Els 31 articles que s'han inclòs a la revisió tracten sobre estudis que es realitzen a nenes en fase prepuberal, en plena pubertat, en etapa neonatal i/o període prenatal i els EDC als que han estat exposades.

La majoria d'articles són d'origen asiàtic, de països com: Xina, Corea del Sud, Tailàndia, Turquia, Iran i Bangladesh. A nivell europeu són d'Itàlia, França, Dinamarca i Anglaterra. La resta d'articles són dels Estats Units, Xile i Mèxic (*Annex 4: Gràfic de classificació per països).*

Taula 2. Articles classificats per països

País	Articles			
Itàlia	1		Xina	5
França	1		Tailàndia	2
Dinamarca	2		Bangladesh	1
Anglaterra	1		Estats Units	7
Corea del Sud	3		Xile	1
Turquia	5		Mèxic	1
Iran	1		**TOTAL**	**31**

Pel que fa als EDC que s'analitzen, gran part de les investigacions estudien l'exposició al bisfenol A (BPA), als ftalats i a grups de pesticides. Cal remarcar que molts articles analitzen més d'un tipus d'EDC. La següent taula menciona el nombre d'articles que estudia cada substància *(Annex 5: Gràfic de classificació per EDC)* i *(Annex 6: Classificació dels disruptors endocrins analitzats).*

Taula 3. Articles classificats per EDC

EDC	Articles
BPA	12
Ftalats	11
Parabens	3
PFAS	1
Fitoestròg ens	3
Retardants de flama	2
Antisèptics	4
Filtres UV	5
Pesticides, insecticides i fungicides	8
PAH	2
Metalls pesants	2
Altres	1

Taula 4. Taula dels resultats

Autor i any	País	Tipus d'estudi	EDC	Mostra	Resultats	Conclusions
Yum T. 2013 (21)	Corea del Sud	Observacional analític	• BPA <u>Herbicides aquilfenols:</u> • n-NP • t-OP <u>Ftalats:</u> • DEHP • DBP • MEHP • MBP <u>Fitoestròg ens (isoflavones):</u> • Genisteïna • Daidzeïna o Equol	L'estudi es va realitzar a 240 nenes entre 6 i 12 anys del Departament de pediatria de l'Hospital Kyung Hee. D'aquesta mostra, 150 tenien PP i la resta (n=90) formaven el grup control. El grup experimental estava format per nenes que han desenvolupat caràcters sexuals secundaris abans dels 8 anys o que han tingut la menarquia abans dels 9.5 anys. El grup control estava format per nenes sanes sense cap alteració hormonal ni problema de salut.	No hi ha diferències significatives entre la majoria dels ftalats i BPA als 2 grups. Les concentracions de MBP, t-OP, n-NP, daidzeïna, equol, i la genisteïna s'han vist més altes en el grup experimental. Es demostra que la concentració de isoflavones és més alta en les nenes amb PP, sobretot la genisteïna la qual es 2.67 vegades més alta que el grup control.	Es pot considerar que el t-OP i el n-NP poden causar PP perquè havia nivells més alts en el grup experimental. Les isoflavones inciten el començament de la pubertat precoç, sobretot la genisteïna.
Jung M. 2019 (22)	Corea del Sud	Observacional de casos i controls	• BPA <u>Ftalats:</u> • MBzP • MECPP • MEHHP • MEOHP • MnBP	La mostra està formada per 94 nenes de la unitat pediàtrica de l'Hospital de Bundang. De les 94 nenes, 47 formaven el grup experimental i tenien PP. Les altres 47 formaven el grup control, 26 estaven en fase prepuberal i 21 en plena pubertat. No s'han inclòs nenes amb obesitat.	Es va comprovar que les nenes del grup experimental tenien una concentració més alta del ftalat MEP que el grup control. La resta de substàncies eren menors en el grup experimental que en el grup control.	No s'arriba a cap conclusió ja que la concentració de ftalats era més alta al grup control que a l'experimental. Es necessiten més estudis per comprovar si aquestes substàncies creen PP.
Buluş A. 2016 (23)	Turquia	Observacional de casos i controls	• BPA <u>Ftalats:</u> • DEHP • MEHP	S'ha fet un seguiment a 134 nenes entre l'agost del 2012 i el juliol del 2013 a la unitat d'endocrinologia pediàtrica de l'Hospital Keçiören Eğitim Ve Araştırma Hastanesi. D'aquesta mostra, 84 nenes tenien PP i formaven el grup experimental i les	Se'ls hi va realitzar un qüestionari per saber a quins EDC van estar exposats en el període neonatal i en la infància. També se'ls hi pregunta si s'han alletat amb lactància materna (LM) o lactància artificial, si jugaven amb joguines de plàstic, si tenien finestres de clorur de polivinil (PVC), etc.	No es possible explicar la relació entre BPA i ftalats amb PP. No obstant això, s'ha trobat que les nenes amb PPC tenien nivells més alts de DEHP i

				altres 50 no tenien signes de pubertat i formaven el grup control.	No s'observen diferències destacables del BPA i els ftalats en els dos grups.	MEHP el qual ens pot indiciar que els ftalats poden causar PPC.
Hashemipour M. 2018 (31)	Iran	Observacional de casos i controls	<u>Ftalats:</u> • MMP • MEP • MBP • MBzP • MEHP o 5oxo-MEHP o 5OH-MEHP	Estudi realitzat del 2014 al 2016 en la unitat de endocrinologia pediàtrica de l'hospital de Esfahan. La mostra està formada per 150 nenes: - Grup experimental: format per 87 nenes que tenen PP. - Grup control: està format per 63 nenes sense desenvolupament puberal. Han sigut excloses de l'estudi nenes amb patologies o les que havien utilitzat algun producte cosmètic en les últimes 24h, hospitalització recent, estrès, etc.	Es va utilitzar un qüestionari que es va resoldre amb una entrevista per conèixer l'alimentació, els productes de cosmètica i els hàbits de vida de les nenes. S'extreu una mostra de sang per analitzar el plasma. En aquest cas, els ftalats: MEHP, 5OH-MEHP i 5oxo-MEHP han sigut més alts en el grup experimental. Ens els altres no hi havia diferències significatives.	Els ftalats han sigut més alts en el grup experimental, per tant aquestes substàncies poden indiciar que es un EDC que altera el desenvolupament puberal.
Deng F. 2018 (36)	Xina	Observacional de casos i controls	<u>Fitoestròg ens (micotoxines)</u> • ZEA <u>Insecticides organoclorats</u> • p,p'-DDE .	L'estudi es va realitzar del gener del 2009 al desembre de 2010 a la clínica d'endocrinologia de Anhui. La mostra estava formada per 178 nenes. - Grup experimental: 78 nenes que tenien PP - Grup control: format per 100 nenes sense cap caràcter sexual secundari. S'han descartat nenes amb patologies o obesitat.	S'utilitza un qüestionari per conèixer la exposició a aquests químics, per saber a on viuen, l'estructura familiar, la situació econòmica, la dieta, etc. Hi ha una major concentració de ZEA i p,p'-DDE en la mostra experimental.	Hi pot haver una relació entre aquests EDC i la PP. S'han de realitzar més estudis de cohorts per clarificar la relació de la ZEA i p,p'-DDE i la PP.
Durmaz E. 2018 (17)	Turquia	Observacional de casos i controls	• BPA	L'estudi es va dur a terme al hospital de Akdeniz a la unitat d'endocrinologia pediàtrica des del setembre del 2010 al febrer del 2012. La mostra és de 50 nenes, 25 de les quals se'l hi havia detectat PT i se'ls hi va fer un seguiment durant 1 any per avaluar altres signes de pubertat. Les altres 25 no tenien signes de pubertat ni altres alteracions endocrines o patològiques. Després d'un any se les va tornar a citar per veure el desenvolupament puberal.	La concentració de BPA era casi 3 vegades més alta en el grup experimental. Es possible que el BPA sigui un factor de desenvolupament de telarquia precoç.	Es necessiten més estudis per comprovar la relació de la exposició al BPA i la PT, ja que aquest estudi té limitacions com ara una mostra petita. A més, s'agafa la mostra de manera puntual per tant és difícil arribar a un resultat fiable.

Ozen S. 2012 (41)	Turquia	Observacional de casos i controls	Insecticides organoclorats: • α-endosulfan • β-endosulfan • Sulfat d'endosulfan • Metoxiclor • 4,4′-DDE • 4,4′-DDT • 2,4′-DDT Fungicides • Vinclozolina	S'analitzen els EDC que es troben en l'ambient i que s'utilitzen com a plaguicides. En total han participat 94 nenes de la regió de Menderes, les quals han sigut dividides en 3 grups. - 1r: 45 nenes amb PT que vivien en zona rural. - 2n: 16 nenes que vivien a la ciutat de Izmir i tenen PT. - 3r: 33 nenes sense signes de pubertat i que vivien a la ciutat.	S'agafa una mostra de plasma i en algunes nenes del teixit adipós per analitzar la presència d'aquestes substàncies. No es detecta cap plaguicida ni en el teixit adipós ni en el sèrum de cap nena, excepte el 4,4′-DDE. Aquest és detecta en els tres grups al plasma. El grup 1 té la quantitat més elevada, el qual estava format per nenes que vivien en zona rural, i per tant, tenien més exposició als plaguicides.	Les nenes que presentaven nivells alts de 4,4′-DDE, tenien nivells basals alts de LH i FSH. També tenien un volum uterí més gran. Això indica que aquest pesticida pot provocar PP. Es necessiten més estudis per confirmar-ho.
Srilanchakon K. 2017 (32)	Tailàndia	Observacional transversal	Ftalats: • MMP • MEP	L'estudi es va realitzar a la divisió d'endocrinologia pediàtrica de l'Hospital Memorial de Bangkok. En total van participar 136 nenes, les quals van ser dividides en 3 grups: - 1r: 42 nenes amb PT. - 2n: 17 nenes amb telarquia entre 8-9 anys. - 3r: grup control format per 77 nenes.	Es va comprovar que els grups 1 i 2 tenien una concentració més elevada del ftalat MEP que el grup control. Per comprovar que la PP estava relacionada els ftalats i no amb l'obesitat, s'ha dividit la mostra en IMC normal o IMC alt. No obstant això, no s'ha trobat cap diferència significativa. No hi ha diferències destacables del ftalat MMP en els diferents grups, però si del MEP.	El ftalat MEP pot estar associat a la PP.
Supornsilchai V. 2016 (19)	Tailàndia	Observacional transversal	• BPA	L'estudi es realitza a la divisió d'endocrinologia del departament de pediatria de l'hospital King Chulongkorn del 2012 al 2014. La mostra es dividida en 3 grups: - 1r: 29 nenes amb PP. - 2n: 12 nenes entre 8 i 9 anys amb caràcters sexuals secundaris. - 3r: 47 nenes sanes sense signes de pubertat.	El grup 1 i el grup 2 tenen una alta concentració de BPA comparat amb el grup control. També s'ha classificat la mostra segons IMC, i s'ha trobat que les nenes del grup 1 amb IMC més alts, tenen més concentració de BPA.	El BPA esta relacionat amb la PP, especialment en nenes amb obesitat.
Tassinari R. 2015 (38)	Itàlia	Observacional transversal	Retardants de flama: • PBDE o PBDE-28 o PBDE-47 o PBDE-99	La mostra és de 31 nenes amb PP de Ospedale Pediatrico Bambino Gesù de Roma de 8 anys de mitja. No s'han inclòs nenes amb patologies, alteracions hormonals o obesitat.	Es realitza un qüestionari per saber les mesures antropomètriques, l'ambient en el que viuen, l'estil de vida, etc. S'ha vist que les nenes amb IMC més elevats tenen major concertació d'aquests EDC.	Es necessiten més estudis per identificar la associació dels PBDE i la pubertat

			o PBDE-100 o PBDE-153		Les nenes amb menys exposició a la televisió i a l'ordinador tenen menors concentracions de PBDE.	precoç idiopàtica (IPP).
Durmaz E. 2018 (30)	Turquia	Observacional de casos i controls	<u>Ftalats:</u> • MEHP • MEP • MnBP • MiBP • MBzP • MiNP • MHiNP • MOiNP • MCiOP • DEHP • MEOHP • MECPP • MEHHP	L'estudi va ser realitzat a la unitat d'endocrinologia pediàtrica de l'Hospital Universitari de Akdeniz del setembre del 2010 al febrer de 2012. La mostra ha sigut dividida en dos grups: - El grup experimental: format per 29 nenes entre 4 a 8 anys sense obesitat amb PT recent diagnosticada que vivien en Antalya. - El grup control: 25 nenes, entre 4 i 8 anys nenes sense obesitat ni signes de caràcters sexuals secundaris que vivien a Antalya.	Han sigut monitoritzades durant 12 mesos per avaluar signes de pubertat. No hi havia diferències entre edats i IMC entre la població estudiada. El nivell de MEHP era 2 vegades més alt en el grup experimental.	S'arriba a la conclusió de què el MEHP pot estar relacionat amb la PT. No obstant això, es necessiten més estudis per poder confirmar-ho.
Paris F. 2013 (42)	França	Observacional de casos i controls	____	Es realitza a la secció d'endocrinologia pediàtrica de l'Hospital Universitari de Montpeller, en el qual participen 34 nenes. La mostra es dividida en 2 grups: - Grup experimental: 15 nenes amb PT. - Grup control: 19 nenes sense signes de pubertat ni malalties. Els seus pares no han estat exposats a EDC en el moment pre- i postnatal.	S'analitza el nivell d'hormones sexuals a nenes exposades i no exposades a EDC. Es realitza un qüestionari als pares per determinar la exposició a EDC en el moment prenatal i durant la infància de la nena. De les 15 nenes que tenien PT, el 60% estaven exposades a EDC durant el pre- i post-naixement. D'aquestes, 5 vivien en zones rurals on predomina l'agricultura, i en la qual hi ha un alt impacte de pesticides. Hi ha una diferència significativa entre aquest grup i el grup control.	La PT pot estar relacionada amb els EDC al que han estat exposades en el període pre- i postnatal.
Lee MS. 2021 (29)	Corea del Sud	Observacional analític	<u>Ftalats</u> • DEHP	La mostra és de 140 nenes de la unitat d'endocrinologia pediàtrica de l'Hospital Universitari de Kyungpook. Es va realitzar del gener del 2018 al desembre del 2020. La mostra es va dividir en 2 grups: - Grup experimental: 79 nenes havien estat en contacte amb DEHP els últims 3 mesos.	Les nenes que han estat en contacte amb el DEHP, tenen una altura més alta i una edat òssia major, no obstant això, l'estadi de Tanner era el mateix que el grup control. Les que han estat exposades al DEHP tenen 5.5 vegades més probabilitats de patir una PP.	La exposició al DEHP en etapa prepuberal pot estar associada a un avanç en el desenvolupament de la pubertat.

				- Grup control: 61 nenes que no han estat en contacte amb aquest ftalat.		
Harley KG. 2019 (34)	Estats Units	Observacional de cohorts	Ftalats: • MEP • MnBP • MiBP Parabens: • Metilparabè • Propilparabè Filtres UV: • Benzofenona Herbicides clorats del fenol: • 2,4-DCP • 2,5-DCP Antisèptics: • TCS	El centre de assessorament de salut a mares i nens de Salinas ha realitzat aquest estudi. S'ha realitat en dones embarassades de menys de 20 setmanes de gestació i de classe social baixa. En total eren 537 mares. Els nens han sigut valorats varies vegades durant la seva infància. La mostra era de 338 nens, dels quals 179 eren nenes. Les mares van ser citades 2 vegades durant l'embaràs, on se'ls hi va realitzar una entrevista i se'ls hi va agafar una mostra d'orina. Després es va citar als seus fills quan tenien 9 anys per avaluar el seu estat puberal. Des dels 9 anys es feia revisió cada 9 mesos fins als 13 anys per observar el seu desenvolupament.	En l'estudi s'ha observat que les nenes amb altes concentracions de MEP, presentaven pubarquia precoç. En canvi les nenes que havien estat exposades al TCS i el 2,4-DCP en el període prenatal presentaven menarquia precoç. No hi ha resultats significatius amb els altres EDC.	Aquest estudi té bastanta evidència ja que s'ha fet un seguiment de les nenes de la fase prenatal i cada 9 mesos en fase prepuberal. La població estudiada és de nenes llatinoamericanes de classe social baixa que viuen en zona rural per tant no es poden generalitzar els resultats sobre tota la població estatunidenca.
Huang Y. 2020 (40)	Xina	Observacional de cohorts	Filtres UV: • 3-bencilidè alcanfor • 4-MBC o 4'-MAP • Octocrilè • OD-PABA • BP3 • BP2 • Octil metoxicinnamat	Aquest estudi forma part del projecte *PTHEC (Puberty Timing and Health Effects in Chinese children)* de Xangai. Es va realitzar del 2011 al 2013. Al principi hi havia una mostra de 561 nens i nenes de entre 7 i 15 anys però nomes van completar l'estudi 327, de les quals 176 eren nenes.	S'agafa una mostra d'orina al principi i al final de l'estudi (després de 18 mesos) i es valoren els caràcters sexuals secundaris. S'ha trobat que hi ha una alta concentració d'aquestes substàncies en les mostres d'orina. De totes aquestes, el OD-PABA s'associa amb la PP en les nenes, ja que aquestes presenten un avanç en l'estadi de Tanner, sobretot pel que fa a la pubarquia.	El OD-PABA pot causar PP en les nenes. No obstant això, s'haurien de fer més estudis ja que els filtres UV tenen una vida curta al nostre cos i només s'analitzen en 2 ocasions. S'hauria de realitzar un estudi més exhaustiu amb més controls.
Rivera Z. 2019 (37)	Estats Units	Observacional transversal	Fitoestròg ens (micotoxines)	La mostra és de 163 nenes que van ser reclutades en revisions pediàtriques a Nova Jersey del 2006 al 2014. Els	Se'ls hi agafa mostra d'orina a 1a hora del matí. S'ha trobat que el 78.5% de les nenes	Les nenes amb nivells alts de micoestròg ens eren

			• ZEA • α-Zearalenol	requisits eren: nenes entre 9-10 anys, angloparlants, en bona salut i que viuen amb la seva mare biològica.	presenten aquestes substàncies a la orina. Malgrat això, s'ha observat que les nenes que presenten més concentració, tenen una estatura més baixa i han tingut menarquia precoç.	més baixes i tenien una menarquia precoç. Es necessiten més estudis per poder exposar la suficient evidència.
Ernst A. 2019 (35)	Dinamarca	Observacional de cohorts	<u>PFAS</u> • PFOA • PFOS • PFHxS • PFHpS • PFNA • PFDA	La mostra d'aquest estudi està formada per les filles de les dones que van participar al *Danish National Birth Cohort* (DNBC). La població estudiada s'ha dividit en 2 grups: - Grup 1: està constituït per 722 nens, que se'ls hi analitza la exposició a PFOA i PFOS i el desenvolupament puberal. - Grup 2: està format per 445 nens que han estat exposats a PFAS en l'embaràs i se'ls hi analitza els PFOA, PFOS, PFHxS, PFHpS, PFNA i PFDA.	L'exposició als components en l'edat prenatal PFOS, PFHxS, PFHpS, PFNA s'associa a una baixa estatura en les nenes i en un avanç en l'edat de pubertat mitja.	La exposició prenatal als PFAS altera el desenvolupament puberal. Es necessita més investigació per poder concretar la perillositat d'aquesta substància.
Wang Z. 2019 (25)	Xina	Observacional de cohorts	• BPA	L'estudi es va realitzar des del 2011 al 2012 al districte de Jiading, a Xangai. L'estudi el van completar 754 nens, dels quals 384 eren nenes. Van ser seleccionats de manera aleatòria. Se'ls va avaluar 2 cops amb una diferència de 18 mesos per analitzar el seu desenvolupament puberal.	No hi ha relació del BPA i la PP en les nenes. Tampoc es troba relació amb l'estadi puberal.	Es demostra l'associació de la exposició al BPA i la pubertat en nens. No s'associa en nenes. Es necessiten més estudis per poder confirmar-ho.
Binder M. 2018 (26)	Xile	Observacional de cohorts	• BPA <u>Herbicides clorats del fenol:</u> • 2,4-DCP • 2,5-DCP <u>Filtres UV:</u> • BP3 <u>Ftalats:</u> • MBP • MBzP	S'obté aleatòriament una mostra de 200 nenes xilenes de l'estudi GOCS *(Growth and Obesity Cohort Study)* nascudes entre el 2002-2003. Se'ls hi agafa una mostra d'orina quan tenen l'estadi de Tanner 1 i quan aconsegueixen l'estadi de Tanner 4. Quan tenien l'estadi de Tanner 1 se'ls hi feia una revisió cada 6 mesos per veure	Les substàncies 2,5-DCP i BP3, estan associades a la menarquia precoç. Al Tanner 2 s'ha vist que hi ha un augment de la concentració de MEP i TCS en les nenes obeses que s'associa a la menarquia precoç.	La exposició a EDC durant el desenvolupament puberal pot avançar la edat de la menarquia. S'haurien de fer més estudis per determinar

			• MCNP • MCOP • MCPP • MECPP • MEHHP • MEHP • MEOHP • MEP • MHBP • MHiBP • MiBP • MMP <u>Parabens:</u> • Metilparabè • Propilparabè <u>Antisèptics:</u> • TCS	el desenvolupament puberal. .		poblacions vulnerables.
Miao M. 2017 (18)	Xina	Observacional transversal	• BPA	L'estudi es realitza a les escoles de Jiading a Xangai, en el qual hi participen 655 nenes entre 9 i 18 anys del maig al juny del 2011. Se'ls hi realitza un qüestionari per saber, on viuen, edat, estatus econòmic, qualitat del son, hàbits dietètics, aliments de soja, esport i se'ls hi passa la escala de depressió en nens *Children's Depression Inventory* (CDI).	S'agafa una mostra d'orina per analitzar la concentració de BPA. En aquest estudi es demostra que les nenes amb concentració alta de BPA tenen menarquia i pubarquia precoç.	La exposició a BPA està associada amb l'inici prematur de la pubertat i retardament en la seva progressió. No obstant això, es precisa de més estudis progressius per confirmar-ho.
Harley KG. 2017 (39)	Estats Units	Observacional de cohorts	<u>Retardants de flama</u>: • PBDE o PBDE-47 o PBDE-99 o PBDE-100 o PBDE-153	L'estudi es va realitzar al centre d'assessorament de la salut de mares i nens a Califòrnia. Es van reclutar 529 dones embarassades. Es feien revisions als seus fills durant la infància per avaluar l'estat puberal. Després es va tornar a fer l'estudi amb 305 mares i els seus fills de 9 anys. Es citava cada 9 mesos entre els 9 i els 13 anys. En total van participar 623 nens, 309 nens i 314 nenes.	Les mares en les analítiques sanguínies de l'embaràs tenien una altra concentració de PBDE. L'edat mitja de la telarquia de les nenes era 9.3 anys, de pubarquia 10.4 anys i de menarquia 11.7 anys. Les mares que tenien més alta la concentració de PBDE, les seves filles tendien a tenir una menarquia tardana. També s'ha trobat que les nenes amb IMC més alts tenien més incidència de PP i PT.	Les nenes que han estat exposades a PBDE en el període prenatal tenen més risc de patir una menarquia tardana.

				Es citava a les nenes cada 9 mesos entre els 9 i els 13 anys. En total van participar 623 nens, 309 nens i 314 nenes. Es van agafar mostres de sang per analitzar al plasma el PDBE, a les mares durant l'embaràs, i als nens als 9 anys.		
Kehm RD. 2021 (44)	Estats Units	Observacional de cohorts	<u>PAH</u> • α-benzopirè • benzo [a] antracè • Crisè • Benz[e]l'encefenantrilè • fluorantène benzo[k] • indeno(1,2,3-cd)pirè • Dibenz [a, h] antracè • benzo [ghi] perilè	L'estudi es va realitzar a mares i a nens que vivien en barris de baix estatus social a la ciutat de Nova York del 1998 al 2006. Es van reclutar a la unitat prenatal de l'Hospital de Nova York. Al 2016 es visiten i s'exploren 196 nenes entre 11 i 20 anys de les 285 mares que van participar a l'estudi. Es va donar un monitor d'aire a les dones en els seu tercer trimestre d'embaràs i l'havien de portar damunt seu durant 2 dies consecutius. També es va agafar mostra del sang del cordó umbilical per analitzar els nivells de PAH. Després es va fer un qüestionari a les nenes i se'ls hi va avaluar el seu estat puberal.	Les nenes que han estat més exposades als 8 components del PAH, tenien més retard en el desenvolupament de la pubertat. No hi havia diferències en les nenes amb un IMC més alt.	Encara falta molta evidència per associar la exposició a PAH en el període prenatal i el retràs en el desenvolupament puberal.
Zhang Y. 2015 (33)	Xina	Observacional de cohorts	<u>Ftalats:</u> • MnBP • MMP • MEP • MEHP • MEHHP • MEOHP	La mostra està formada per 430 nens entre 6 i 13 anys reclutats de l'estudi PTHEC *(National puberty Timing and Health Effects in Chinese Children)* d'un barri de Xangai al novembre del 2011. De la mostra, 222 eren nens i 208 nenes. Se'ls hi fa una revisió al cap de 18 mesos per analitzar el seu desenvolupament.	En les dos revisions s'agafa mostra d'orina per analitzar els EDC. Les nenes que tenien concentracions més altes de MnBP, MMP, MEP i MEHP tenien major desenvolupament del pit. El MEHHP i MEHOP incrementen un 70% el risc de patir menarquia precoç.	Les exposicions als ftalats poden produir PT, i alguns poden provocar una menarquia precoç. Es necessiten més estudis per comprovar-ho.
Dobraca D. 2020 (45)	Estats Units	Observacional de cohorts	<u>PAH:</u> • Naftalè • Fluorè o 2-hidroxifluorè	L'estudi es realitza en tres institucions: Escola de Medicina de Mount Sinai, a l'hospital pediàtric de Cincinnati i l'associació Kaiser Permanente del Nord de Califòrnia.	Les nenes que tenien un IMC més alt presentaven concentracions de PAH més altes. Així mateix, la edat mitjana del desenvolupament dels pits era de casi 1 any inferior que les nenes amb	La exposició als PAH en la infància pot provocar un sobrepès o obesitat i alterar el

			o 3-hidroxifluorè o 9-hidroxifluorè • Fenantrè o 1-Hidroxifenantrè o 2-Hidroxifenantrè o 3-Hidroxifenantrè • Pirè o Hidroxipirè • 2-naftol	En total hi participen 404 nenes de entre 6 i 8 anys sense cap patologia. Se'ls hi realitza un seguiment anual fins als 14 anys, en el que es miren les mesures antropomètriques, l'estadi de Tanner, i s'agafa una mostra d'orina.	poca concentració de PAH. No s'associa la PT en nenes amb IMC correctes.	desenvolupament puberal.
Watkins D. 2017 (20)	Mèxic	Observacional de cohorts	• BPA <u>Ftalats:</u> • MEP • MnBP • MCPP • MEHHP • MEOHP • MECPP • MEHP	La mostra forma part del projecte *Early Life Exposure in Mexico to Environmental Toxicants (*ELEMENT), en el qual es realitza un seguiment a dones embarassades del 1977 al 2004. En aquest estudi participen les seves filles, 120 nenes entre 8 i 13 anys. S'agafa una mostra d'orina en el primer, segon i tercer trimestre de gestació. A les nenes, s'obté mostra de sang per analitzar els nivells d'hormones sexuals.	Les dones que tenien altes concentracions de MEHOP al 3r trimestre de gestació, les seves filles tenien entre 3-8 vegades més possibilitat de tenir un Tanner major a 1 als 8 anys. La exposició al MEP al 2r trimestre de gestació ha sigut relacionada amb menarquia precoç. El BPA amb Tanner major a 1 als 8 anys, pel que fa al desenvolupament de les mames.	El bon funcionament del sistema reproductiu es pot alterar amb l'exposició dels ftalats i BPA en període prenatal. Es necessita fer més recerca en les dones embarassades.
Peck JD. 2011 (47)	Estats Units	Observacional transversal	<u>Substàncies:</u> • Alcohol • Tabac	La mostra de la investigació forma part d'un estudi realitzat a Houston, als Estats Units. La mostra és de 3106 nenes entre 11 i 21 anys. Se'ls hi passa una enquesta per saber quan han tingut la menarquia, quan ha començat el desenvolupament del pit i l'aparició del pèl púbic. Després es pregunta sobre el consum de tabac i alcohol.	El consum de tabac i alcohol en edats prematures retarda el desenvolupament puberal. El consum d'alcohol precoç retarda el creixement de les mames. El tabac està associat a un temps més llarg pel desenvolupament dels pits. Les nenes que consumeixen alcohol tenen 4 vegades més possibilitat de tenir una pubertat tardana	L'alcohol i el tabac contenen EDC que poden alterar el desenvolupament puberal.
Rahman A.	Bangladesh	Observacional de cohorts	<u>Metalls pesants:</u> • Arsènic (As)	Aquest estudi es realitza a l'àrea de Matlab Upazila de Bangladesh, la qual	El 55% de les mares bevia aigua amb altes concertacions d'As.	Els nivells alts d'As retarden la edat de

2021 (46)				és una de les més afectades per l'aigua contaminada amb As. Es realitza a 3625 dones embarassades. Es mira la quantitat d'As que hi ha en l'aigua que consumeixen durant l'embaràs. Quan les seves filles són grans (mostra de 770 nenes), s'avalua el seu estat puberal.	Les nenes que han estat exposades a més de 200µg/L d'arsènic tendeixen a tenir un retràs en la menarquia.	la menarquia. A més això indica que afecta primordialment a la salut reproductiva, per tant, s'haurien de fer més estudis per comprovar quins efectes té en l'organisme.
Frederiksen H. 2013 (27)	Dinamarca	Observacional de cohorts	• BPA <u>Antisèptics:</u> • TCS • Triclocarban <u>Filtres UV:</u> • BP3 <u>Herbicides:</u> • 2,4-DCP • 2,4,5-triclorofenol <u>Fungicides:</u> • 2-fenilfenol • 4-fenilfenol	Tots els nens han sigut reclutats del *"Copenhagen puberty study 2006-2008".* En total s'ha aconseguit una mostra de 104 nens entre 6 i 21 anys, dels quals 64 eren nenes. S'ha dividit la mostra en nenes en fase prepuberal (n=24) i en adolescents (n=40).	Se'ls hi demanen 2 mostres d'orina, una a primera hora del matí i una mostra d'orina de 24h. En les nenes s'ha vist certa relació de dosis altes de TCS i el desenvolupament de les mames. També s'ha vist certa afinitat entre les altes concentracions dels fungicides amb la pubarquia precoç.	Es necessiten més estudis per relacionar aquests EDC amb la PP.
Namuland a G. 2016 (43)	Anglaterra	Observacional de casos i controls	<u>Insecticides organoclorats</u> • HCB • HCH o β-hexaclorociclohexà o y-hexaclorociclohexà • DDT • p,p′-DDE • o,p′-DDT • p,p′-DDT • Oxiclordà • T-nona	La població estudiada consisteix en dones embarassades que resideixen a Bristol i que van participar al *Avon Longitudinal Study of Parents and Children* (ALSPAC). En aquest estudi participen les filles, amb una mostra de 448 nenes, les quals han sigut dividides en 2 grups: - Grup experimental: 230 nenes que han tingut la menarquia abans de 11.5 anys - Grup control: 218 nenes que han tingut la menarquia després de 11.5 anys.	Se'ls hi ha realitzat un qüestionari entre els 8 i els 13 anys per avaluar l'estat puberal. També s'ha tingut en compte la edat de menarquia de la mare i el IMC. Comparant amb el grup control, les nenes amb menarquia entre 8 i 11 anys, la majoria de les seves mares havien tingut menarquia precoç o eren obeses. No es troben diferències significatives entre els dos grups.	No s'associa la exposició d'aquests químics a una menarquia precoç.

Özgen I. 2016 (24)	Turquia	Observacional de casos i controls	• BPA	La població estudiada s'ha recopilat de la divisió d'endocrinologia pediàtrica de l'hospital Universitari de Bezmialem Vakıf. La mostra és de 78 nenes, les quals sigut dividides en 3 grups: - 1r: 28 nenes amb PP. - 2n: 28 nenes amb PT. - 3r: 22 nenes en període prepuberal sense signes de pubertat ni patologies.	S'analitza el BPA en la orina i la kisspeptina en sang, la qual es una proteïna molt important en el començament de la pubertat. El 1r grup tenia més concentració de hormones sexual i de kisspeptina. Els nivells de BPA no varien en els 3 grups, per tant, no es pot associar aquest EDC a la pubertat precoç.	El BPA no afecta als nivells de la proteïna kisspeptina en nens amb PP o PT.
Buttke D. 2012 (28)	Estats Units	Observacional transversal	• BPA <u>Antisèptics:</u> • TCS <u>Fungicides:</u> • 4-tert-octilfenol • 2-fenilfenol <u>Filtres UV:</u> • BP3 <u>Parabens:</u> • Propilparabè • Butilparabè • Etilparabè • Metilparabè <u>Herbicides clorats del fenol:</u> • 2,4-DCP • 2,5-DCP • 2,4,5–triclorofenol • 2,4,6–triclorofenol	La mostra es va agafar de l'estudi de *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES). Es va limitar a 440 nenes entre 12 i 16 anys. S'analitza en la mostra d'orina els EDC i se'ls hi realitza un qüestionari per conèixer dades com ara: l'estatus econòmic, raça, pares fumadors, pes al néixer, etc.	S'ha trobat que els herbicides 2,4-DCP i 2,5-DCP estan relacionats amb la menarquia precoç. No es troben diferències significatives amb els altres EDC.	El 2,5-DCP és un potencial EDC i avança la edat de la menarquia de les nenes americanes.

5. Discussió

En aquesta revisió sistematitzada, s'ha intentat identificar el paper dels EDC en relació a la PP. A partir dels 31 articles analitzats, s'ha reconegut la importància de determinar quines substàncies químiques alteren el desenvolupament puberal de les nenes.

Existeix molt debat sobre quins components alteren la pubertat i quins no. En aquesta revisió s'especifica cada substància i les conclusions que han extret els autors que les han examinat.

Bisfenol A

Pel que fa al BPA, hi ha diversos investigadors que analitzen la seva relació amb la PP. Existeix molta controvèrsia sobre si aquest EDC altera o no el desenvolupament puberal. En un estudi realitzat a la ciutat d'Akendiz (Turquia), s'associa el BPA amb la PT, ja que s'ha trobat que el grup experimental presenta una concentració del BPA 3 vegades superior que al grup control. No obstant això, cal remarcar que la mostra era bastant petita (n=50) (17).

Tot i així, en un estudi realitzat a Xangai (Xina) amb una mostra molt més elevada (n=655) s'arriba a la conclusió què aquesta substància provoca menarquia i pubarquia precoç. A part d'això, un cop apareguts els caràcters sexuals secundaris, el seu desenvolupament és més lent (18).

Amb aquests estudis se'ls hi suma una altra investigació feta a Tailàndia i una altra Mèxic. La investigació amb nenes tailandeses demostra que el BPA provoca PP. També s'ha vist que les nenes amb índex de massa corporal (IMC) més alts tenien més concentració de BPA, per tant més risc de patir una PP (19).

L'estudi mexicà s'ha enfocat des d'una altra perspectiva, l'exposició al BPA en el període prenatal i la PP. Amb una mostra de 120 nenes s'ha pogut comprovar que les que han estat exposades al BPA durant el 2n trimestre de gestació tendeixen a presentar PT (20).

Per altra banda, tenim els articles que contradiuen aquesta suposició. En un estudi realitzat a Corea del Sud s'analitza el BPA en nenes amb PP i nenes sense

PP. No es troben diferències significatives entre els 2 grups (21). El mateix passa en un altra recerca realitzada al mateix país per Jung i cols. (22).

Ayşe i cols. avaluen l'exposició al BPA en nenes turques en el període neonatal i en la infància, però no s'arriba a cap resultat (23). Un altre estudi turc realitzat per Özgen i cols. amb nenes amb PT i PP, no relaciona el BPA amb la PP (24).

Al contrari, una investigació realitzada a Xangai amb una mostra aleatòria de 754 nens i nenes associa la exposició a BPA i la PP només en nens (25). Altres recerques realitzades a Xile (26), a Dinamarca (27) i als Estats Units (28), no vinculen la PP amb l'exposició al BPA.

Ftalats

Respecte els ftalats, s'han trobat molts articles que examinen els diferents tipus d'aquest EDC i la PP. Un estudi realitzat per Yum i cols. a nenes sud-coreanes associa el ftalat de monobutil (MBP) a la PP (21). Un altre estudi coreà, analitza l'exposició a la plastilina (la qual conté una alta concentració de *bis(2-etilhexil) ftalat* (DEHP)) i la PP. S'ha vist que les nenes que han estat més exposades a aquest producte tenen 5.5 vegades més possibilitats de tenir PP (29).

En una investigació feta a Turquia amb una mostra més petita, es troba que el grup experimental té grans nivells de DEHP i *di(2-etilhexil) ftalat* (MEHP) (23). Els autors associen aquestes substàncies a la PPC (23). En una altra feta per Durmaz i cols. en la qual es fa un seguiment a les nenes durant 12 mesos, ha conclòs que el MEHP està relacionat amb la PT (30).

A Iran, Hashemipour i cols. relacionen el MEHP i els seus derivats *mono(2-etil-5-hidroxihexil) ftalat* (5OH-MEHP) i *mono(2-etil-5-oxohexil) ftalat* (5oxo-MEHP), amb la PP (31). En canvi a Tailàndia, Srilanchakon i cols. relacionen la PP amb el *mono-etil ftalat* (MEP) (32). Un altra recerca feta a Xina amb 208 nenes, s'ha vist que les que tenien concentracions més elevades de *mono-n-butil ftalat* (MnBP), *mono-metil ftalat* (MMP), MEP i MEHP, tenen major desenvolupament del pit. A més a més, el 70% de les nenes que tenien altes concentracions de *mono-2-etil-5-hidroxihexil ftalat* (MEHHP) i *mono-2-etil-5-oxohexil ftalat*

(MEHOP) havien tingut menarquia precoç. Es conclou que els ftalats provoquen PT i menarquia precoç (33).

Pel que fa a les nenes llatinoamericanes, a Xile s'ha observat que les nenes amb concentracions elevades de MEP eren majoritàriament obeses i havien tingut menarquia precoç (26). En un altre estudi amb nenes sud-americanes fet als Estats Units, es defensa que els alts nivells del mateix ftalat provoquen pubarquia precoç (34).

Deborah i cols. des d'un altre enfocament, defensen que les nenes que han estat exposades a grans concentracions de MEP durant el 2n semestre d'embaràs, tendeixen a tenir menarquia precoç (20).

En contra, hi ha un únic estudi en el qual es contradiu la relació dels ftalats amb la PP. Jung i cols, en la seva recerca observen que la concentració dels ftalats era major en les nenes del grup control, per tant, no van arribar a cap conclusió clara sobre la relació entre ftalats i PP (22).

Parabens

Sobre els parabens, no es troben suficients articles que estudiïn la seva relació amb la PP. Això sí, tots els s'han analitzat descarten una relació entre els parabens i la PP.

En un estudi portat a terme per Harley i cols. als Estats Units, es realitza un seguiment a les dones embarassades i després, als seus fills en fase prepuberal. No es mostren resultats significatius dels parabens (34). El mateix resultat van obtenir Buttke i cols. al seu estudi (28). Amb aquests se'ls hi suma un altre realitzat a Xile amb una mostra aleatòria de nenes (26).

Substàncies perfluoroalquilades i polifluoroalquilades

L'únic article que s'ha recopilat de PFAS, s'ha realitzat amb una mostra de 576 nenes, en el qual s'analitza el contacte prenatal i prepuberal d'aquesta substància i la PP. L'exposició als components en l'edat prenatal de: *sulfonat de perfluorooctà* (PFOS), *àcid perfluorohexanesulfònic* (PFHxS), *àcid perfluoroheptansulfònic* (PFHpS) i *àcid perfluorononanoic* (PFNA) s'associa a

una baixa estatura i en un avanç en l'edat de pubertat mitja. Els autors consideren que aquests substàncies alteren el desenvolupament puberal, ara bé, es necessita més evidència per poder justificar-ho (35).

Fitoestròg ens

Pel que fa als fitoestròg ens, en un estudi sud-coreà es relacionen les isoflavones amb la PP. S'ha trobat que el grup experimental tenia una elevada concentració d'aquest EDC, sobretot la genisteïna la qual era 2.67 vegades més alta que al grup control (21).

En relació a les micotoxines, Deng i cols. analitzen la zearalenona (ZEA) en una mostra de 178 nenes, on veuen que hi ha una alta concentració d'aquesta substància al grup experimental. Es creu que hi pot haver una relació entre la ZEA i la PP (36). En una altra investigació on s'estudia el mateix component més el α-Zearalenol, s'ha descobert que les nenes del grup experimental tenen una estatura més baixa i menarquia precoç (37).

Retardants de flama

Els retardants de flama que s'han abordat en aquesta revisió són els èters difenílics polibromats (PBDE). En un estudi italià realitzat per Tassinari i cols. s'ha vist que les nenes amb IMC més alts, tenen més PBDE en plasma, no obstant això, no s'associa a la PP ja que no hi ha suficient evidència (38).

En un altre dels Estats Units, en què es va fer un seguiment a les nenes en el període prenatal, s'ha vist un efecte contrari. Les mares que han estat més exposades als PBDE, les seves filles tendien a tenir una menarquia tardana (39).

Antisèptics

En un estudi americà s'ha mostrat que les nenes que han estat exposades al *triclosan* (TCS) en període prenatal tenien més risc de patir menarquia precoç (34). El mateix conclou una investigació amb nenes llatinoamericanes a Xile, la

qual ha mostrat que les nenes amb altes concentracions de TCS eren majoritàriament obeses i havien tingut menarquia precoç (26).

Fredriksen i cols. demostren que les dosis altes de TCS estan relacionades amb PT. Malgrat això, encara s'han de realitzar més estudis per obtenir la suficient evidència (27).

En contra, només es troba un estudi americà, que defensa que no hi ha relació entre el TCS i la PP (28).

Filtres ultravioleta

En un recerca realitzada a Estats Units per Harley i cols. on s'han analitzat diversos EDC, no s'associen els filtres ultravioleta (UV) amb la PP (34). Buttke, Fredeiksen i cols. arriben a la mateixa conclusió (27,28).

Ara bé, en altres investigacions com ara una realitzada a Xina i una altra a Xile s'exposa el contrari. Huang i cols. relacionen el *Padimate O* (OD-PABA) amb la PP. Tot i això, els autors defensen que s'haurien de fer estudis amb més seguiments ja que aquestes substàncies tenen una vida curta al nostre organisme (40). Així mateix, l'estudi xilè fet per Binder i cols., narra que la *benzofenona-3* (BP3) està relacionada amb la menarquia precoç (26).

Pesticides, insecticides i fungicides

En aquest grup s'inclouen totes les substàncies que s'utilitzen en el món de l'agricultura per controlar les plagues i obtenir una bona collita.

Yum i cols defensen que el *n-nonilfenol* (n-NP) i el *t-octilfenol* (t-OP) són herbicides alquilfenols que estan relacionats amb la PP (21). Un altra recerca realitzada a Xina per Deng F i cols. expressen que el *2,2-bis(4-clorofenil)-1,1-dicloroetè* (p,p'-DDE) pot estar relacionat amb la PP, però encara s'ha d'investigar més per poder afirmar-ho (36).

En un estudi realitzat amb nenes que vivien en una zona rural de Menderes (Turquia) amb alta exposició a pesticides i fungicides s'ha vist que presenten una alta concentració de *4,4-diclorodifenildicloretilè* (4,4'-DDE), el qual relacionen

amb la PP (41). El mateix passa amb un estudi francès en el què es troba que les nenes que vivien en zones rurals presentaven PT (42).

Als Estats Units, Harley i cols. realitzen una investigació amb nenes llatinoamericanes fent un seguiment prenatal i prepuberal. S'ha vist que l'exposició prenatal a *l'herbicida 2,4- diclorofenol* (2,4-DCP) augmenta el risc de menarquia precoç (34). En un altra amb nenes sud-americanes, però a Xile, relacionen el *2,5- diclorofenol* (2,5-DCP) també amb la menarquia precoç (26). Amb aquests dos estudis se'ls hi suma un realitzat per Buttke i cols, els quals defensen que aquests dos herbicides estan relacionats amb la menarquia precoç (28).

Frederiksen i cols. associen els fungicides *2-fenilfenol* i el *4-fenilfenol* amb pubarquia precoç, malgrat això, expressen que s'han de realitzar més estudis per poder assegurar-ho (27).

En canvi a Anglaterra, en una investigació realitzada amb insecticides no es troben diferències significatives entre el grup control i l'experimental, per tant els autors no els associen amb menarquia precoç (43).

Hidrocarburs policíclics aromàtics

Als Estats Units, Kehm i cols. realitzen un estudi en nenes durant el període prenatal i puberal en què s'ha observat que les més exposades a *α-benzopirè, benzo[a]antracè, crisè, benz[e]l'encefenantrilè, fluorantène benzo[k], indeno(1,2,3-cd)pirè, dibenz[a,h]antracè* i *benzo[ghi]perilè* tenen més retard en el desenvolupament puberal. Tanmateix, els autors expressen que encara falta més investigació per evidenciar aquesta relació (44).

Un altra investigació americana realitzada per Dobraca i cols., demostra que les nenes amb més concentració de PAH en sang tenien un IMC més alt i un desenvolupament mamari un any superior que al grup control. Es conclou que pot provocar sobrepès i afectar el desenvolupament puberal (45).

Metalls pesants

Un estudi realitzat a Bangladesh per Rahman i cols. demostra que les nenes que han estat exposades a més concentració d'arsènic (As) en el període prenatal tenien un retràs en la menarquia. S'haurien de fer més estudis per confirmar aquesta conclusió (46).

Un altre estudi dels Estats units amb l'exposició al tabac i alcohol es demostra que el tabac retarda el desenvolupament mamari (47). El tabac no es considera un EDC però conte grans concentracions d'arsènic, cadmi, plom i níquel (48). Aquests elements sí que alteren el sistema hormonal i coincideixen amb l'estudi bengalí sobre la exposició als metalls pesants i el retràs en el desenvolupament de la pubertat.

5.1. Limitacions de la revisió

Els EDC són una sèrie de substàncies que alteren el sistema hormonal i poden provocar patologies. En aquesta revisió només s'ha centrat en la pubertat precoç de les nenes i els disruptors endocrins associats.

Cal remarcar que hi ha moltíssims EDC. En cada família en podem trobar centenars, per tant, és molt difícil trobar de cada químic la bibliografia suficient per descartar-lo o relacionar-lo amb la PP. Això ha fet que sigui una mica més complex poder arribar a les conclusions.

Així mateix, hi havia molts articles amb mostra animal, cosa que demostra que encara no hi ha gaire experiments en humans.

La majoria dels estudis eren d'origen asiàtic o americà. Malauradament no s'ha pogut recopilar cap investigació a nivell nacional per obtenir uns resultats més aproximats a la nostra societat.

6. Conclusions

- L’exposició als EDC durant el període prenatal o neonatal també pot alterar el desenvolupament puberal provocant PP o alguna de les variants com ara la PT, menarquia precoç o pubarquia precoç aïllada.
- Els ftalats són els EDC que s’ha vist que tenen una relació més directa amb la PP, PT i/o menarquia precoç.
- No existeix suficient evidència per associar els parabens amb la PP.
- Els fitoestròg ens i el TCS són substàncies que poden estar relacionades amb la PP.
- Hi ha una relació molt estreta entre els pesticides, insecticides i fungicides i el desenvolupament puberal.
- Encara falta investigació per concloure si els PFAS, els retardants de flama, el filtres UV, els PAH i el BPA alteren o no el desenvolupament puberal.

7. Bibliografia

1. Knudston J, McLaughlin JE. Endocrinología reproductiva femenina - Ginecología y obstetricia [Internet]. Manual MSD versión para profesionales. 2019 [citado 20 de abril de 2022]. Disponible en: https://www.msdmanuals.com/es/professional/ginecología-y-obstetricia/endocrinología-reproductiva-femenina/endocrinología-reproductiva-femenina

2. Pozo J. Pubertad normal [Internet]. Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria. 2020 [citado 30 de abril de 2022]. Disponible en: https://www.pediatriaintegral.es/publicacion-2020-06/pubertad-normal/

3. Barrio R, Roldán B, Martín M. Inducción de la pubertad. Rev Esp Endocrinol Pediatr. 2015;6(2):39-44.

4. Iglesias J. Desarrollo del adolescente: aspectos físicos, psicológicos y sociales. Pediatr Integr. 2013;17(2):88-93.

5. Güemes M, Ceñal M, Hidalgo M. Pubertad y adolescencia. Rev Form Contin la Soc Española Med la Adolesc. 2017;5(1):7-22.

6. Martínez M, Godoy E. Pubertad precoz y variantes de la normalidad. Protoc diagn ter pediatr. 2019;1(3):239-52.

7. Azcona C. Pubertad precoz [Internet]. Clínica Universidad de Navarra. 2020 [citado 19 de marzo de 2022]. Disponible en: https://www.cun.es/enfermedades-tratamientos/enfermedades/pubertad-precoz

8. Pozo J, Muñoz M. Pubertad precoz y retraso puberal. Pediatr Integr. 2015;19(6):389-410.

9. Alegre M. Adrenarquia prematura: vello púbico antes de tiempo [Internet]. Asociación Española de Pediatría. 2018 [citado 20 de

abril de 2022]. Disponible en: https://enfamilia.aeped.es/temas-salud/adrenarquia-prematura

10. Esquivel L, García J. Variantes de la pubertad precoz en las niñas. Rev Cuba Investig Biomédicas. 2021;40(2):e627.

11. Nuevo informe sobre las sustancias químicas que perturban la función endocrina [Internet]. Organización Mundial de la Salud. 2013 [citado 20 de abril de 2022]. Disponible en: https://www.who.int/es/news/item/19-02-2013-effects-of-human-exposure-to-hormone-disrupting-chemicals-examined-in-landmark-un-report

12. Endocrine Disruptors [Internet]. National Institute of Enviornmental Health Sciences. 2022 [citado 3 de abril de 2022]. Disponible en: https://www.niehs.nih.gov/health/topics/agents/endocrine/index.cfm

13. Barbara D, Rémy S. Endocrine Disruptors: from Scientific Evidence to Human Health Protection [Internet]. European Parliament's Committee. 2019 [citado 3 de abril de 2022]. p. 1-132. Disponible en: https://www.europarl.europa.eu/RegData/etudes/STUD/2019/608866/IPOL_STU(2019)608866_EN.pdf

14. Wedel K. Disruptores endocrinos: un riesgo para la salud reproductiva. Rev Medica Sinerg. 2019;4(6):24-30.

15. Disruptores endocrinos - Nuevas respuestas para nuevos retos [Internet]. Instituto Sindical de Trabajo, Ambiente y Salud. 2012 [citado 3 de abril de 2022]. p. 1-60. Disponible en: http://istas.net/descargas/disruptores_endocrinos_final.pdf

16. Pombo M, Castro L, Barreiro J, Cabanas P. Una revisión sobre los disruptores endocrinos y su posible impacto sobre la salud de los humanos. Rev Esp Endocrinol Pediatr. 2020;11(2):33-53.

17. Durmaz E, Asci A, Erkekoglu P, Balcı A, Bircan I, Koçer-Gumusel B. Urinary bisphenol A levels in Turkish girls with premature

thelarche. Hum Exp Toxicol. 2018;37(10):1007-16.

18. Miao M, Wang Z, Liu X, Liang H, Zhou Z, Tan H, et al. Urinary bisphenol A and pubertal development in Chinese school-aged girls: a cross-sectional study. Environ Heal. 2017;16(80):1-7.

19. Supornsilchai V, Jantarat C, Nosoognoen W, Pornkunwilai S, Wacharasindhu S, Soder O. Increased levels of bisphenol A (BPA) in Thai girls with precocious puberty. J Pediatr Endocrinol Metab. 2016;29(11):1233–1239.

20. Watkins DJ, Sánchez BN, Téllez MM, Lee JM, Mercado A, Blank C, et al. Phthalate and bisphenol A exposure during in utero windows of susceptibility in relation to reproductive hormones and pubertal development in girls. Environ Res. 2017;159(1):143-51.

21. Yum T, Lee S, Kim Y. Association between precocious puberty and some endocrine disruptors in human plasma. J Environ Sci Heal. 2013;48(8):912-7.

22. Jung MK, Choi HS, Suh J, Kwon A, Chae HW, Lee WJ, et al. The analysis of endocrine disruptors in patients with central precocious puberty. BMC Pediatr. 2019;19(1):1-7.

23. Buluş AD, Aşci A, Erkekoglu P, Balci A, Andiran N, Koçer-Gümüşel B. The evaluation of possible role of endocrine disruptors in central and peripheral precocious puberty. Toxicol Mech Methods. 2016;26(7):493-500.

24. Özgen İT, Torun E, Bayraktar B, Durmaz E, Kılıç E, Cesur Y. The relation of urinary bisphenol A with kisspeptin in girls diagnosed with central precocious puberty and premature thelarche. J Pediatr Endocrinol Metab. 2016;29(3):337-41.

25. Wang Z, Liang H, Tu X, Yuan W, Zhou Z, Jin L, et al. Bisphenol A and pubertal height growth in school-aged children. J Expo Sci Environ Epidemiol. 2019;29(1):109-17.

26. Binder AM, Corvalan C, Calafat AM, Ye X, Mericq V, Pereira A,

et al. Childhood and adolescent phenol and phthalate exposure and the age of menarche in Latina girls. Environ Heal. 2018;17(1):1-11.

27. Frederiksen H, Aksglaede L, Sorensen K, Nielsen O, Main KM, Skakkebaek NE, et al. Bisphenol A and other phenols in urine from Danish children and adolescents analyzed by isotope diluted TurboFlow-LC–MS/MS. Int J Hyg Environ Health. 2013;216(6):710-20.

28. Buttke DE, Sircar K, Martin C. Exposures to Endocrine-Disrupting Chemicals and Age of Menarche in Adolescent Girls in NHANES (2003–2008). Environ Health Perspect. 2012;120(11):1613-8.

29. Lee MS, Lee GM, Ko CW, Moon JE. Precocious puberty in Korean girls with and without exposure to endocrine-disrupting chemicals in toy slime: a comparative analysis. BMC Endocr Disord. 2021;21(1):1-6.

30. Durmaz E, Erkekoglu P, Asci A, Akçurin S, Bircan İ, Kocer-Gumusel B. Urinary phthalate metabolite concentrations in girls with premature thelarche. Environ Toxicol Pharmacol. 2018;59:172-81.

31. Hashemipour M, Kelishadi R, Amin MM, Ebrahim K. Is there any association between phthalate exposure and precocious puberty in girls? Environ Sci Pollut Res. 2018;25(14):13589-96.

32. Srilanchakon K, Thadsri T, Jantarat C, Thengyai S, Nosoognoen W, Supornsilchai V. Higher phthalate concentrations are associated with precocious puberty in normal weight Thai girls. J Pediatr Endocrinol Metab. 2017;30(12):1293-8.

33. Zhang Y, Cao Y, Shi H, Jiang X, Zhao Y, Fang X, et al. Could exposure to phthalates speed up or delay pubertal onset and development? A 1.5-year follow-up of a school-based population. Environ Int. 2015;83(1):41-9.

34. Harley KG, Berger KP, Kogut K, Parra K, Lustig RH, Greenspan

LC, et al. Association of phthalates, parabens and phenols found in personal care products with pubertal timing in girls and boys. Hum Reprod. 2019;34(1):109-17.

35. Ernst A, Brix N, Lauridsen LLB, Olsen J, Parner ET, Liew Z, et al. Exposure to Perfluoroalkyl Substances during Fetal Life and Pubertal Development in Boys and Girls from the Danish National Birth Cohort. Environ Health Perspect. 2019;127(1):1-15.

36. Deng F, Tao F, Liu D, Xu Y, Hao J, Sun Y, et al. Effects of growth environments and two environmental endocrine disruptors on children with idiopathic precocious puberty. Eur J Endocrinol. 2012;166(5):803-9.

37. Rivera Z, Barrett ES, Szamreta EA, Shapses SA, Qin B, Lin Y, et al. Urinary mycoestrogens and age and height at menarche in New Jersey girls. Environ Heal. 2019;18(24):1-8.

38. Tassinari R, Mancini FR, Mantovani A, Busani L, Maranghi F. Pilot study on the dietary habits and lifestyles of girls with idiopathic precocious puberty from the city of Rome: potential impact of exposure to flame retardant polybrominated diphenyl ethers. J Pediatr Endocrinol Metab. 2015;28(11-12):1369–1372.

39. Harley KG, Rauch SA, Chevrier J, Kogut K, Parra KL, Trujillo C, et al. Association of prenatal and childhood PBDE exposure with timing of puberty in boys and girls. Environ Int. 2017;100(4):132-8.

40. Huang Y, Wang P, Law JC-F, Zhao Y, Wei Q, Zhou Y, et al. Organic UV filter exposure and pubertal development: A prospective follow-up study of urban Chinese adolescents. Environ Int. 2020;143(1):1-10.

41. Ozen S, Darcan S, Bayindir P, Karasulu E, Simsek DG, Gurler T. Effects of pesticides used in agriculture on the development of precocious puberty. Environ Monit Assess. 2012;184(7):4223-32.

42. Paris F, Gaspari L, Servant N, Philibert P, Sultan C. Increased serum estrogenic bioactivity in girls with premature thelarche: a

marker of environmental pollutant exposure? Gynecol Endocrinol. 2013;29(8):788-92.

43. Namulanda G, Maisonet M, Taylor E, Flanders WD, Olson D, Sjodin A, et al. In utero exposure to organochlorine pesticides and early menarche in the Avon Longitudinal Study of Parents and Children. Environ Int. 2016;94(1):467-72.

44. Kehm RD, Oskar S, Tehranifar P, Zeinomar N, Rundle AG, Herbstman JB, et al. Associations of prenatal exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons with pubertal timing and body composition in adolescent girls: Implications for breast cancer risk. Environ Res. 2021;196(1):1-10.

45. Dobraca D, Laurent CA, Greenspan LC, Hiatt RA, Sjödin A, Kushi LH, et al. Urinary polycyclic aromatic hydrocarbons in relation to anthropometric measures and pubertal development in a cohort of Northern California girls. Environ Epidemiol. 2020;4(4):1-10.

46. Rahman A, Kippler M, Pervin J, Tarafder C, Lucy IJ, Svefors P, et al. A cohort study of the association between prenatal arsenic exposure and age at menarche in a rural area, Bangladesh. Environ Int. 2021;154(1):1-10.

47. Peck JD, Peck BM, Skaggs VJ, Fukushima M, Kaplan HB. Socio-Environmental Factors Associated With Pubertal Development in Female Adolescents: The Role of Prepubertal Tobacco and Alcohol Use. J Adolesc Heal. 2011;48(3):241-6.

48. Grupo de estudio de la OMS sobre reglamentación de los productos de tabaco. Informe sobre la base científica de la reglamentación de los productos de tabaco: cuarto informe de un grupo de estudio de la OMS [Internet]. Buenos Aires; 2012. Disponible en: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/77929/9789243209678_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y

49. Cerillo A. «Hay que sacar el bisfenol A de los envases

alimentarios» [Internet]. La Vanguardia. 2022 [citado 3 de abril de 2022]. Disponible en: https://www.lavanguardia.com/natural/20220314/8121590/nicolas-olea-hay-sacar-bisfenol-envases-alimentarios.html

50. Bisfenol A [Internet]. European Food Safety Authority. 2021 [citado 3 de abril de 2022]. Disponible en: https://www.efsa.europa.eu/es/topics/topic/bisphenol

51. Bisphenol A (BPA) [Internet]. National Institute of Enviornmental Health Sciences. 2021 [citado 3 de abril de 2022]. Disponible en: https://www.niehs.nih.gov/health/topics/agents/sya-bpa/index.cfm

52. Agencia Catalana de Seguridad Alimentaria. Ftalatos en materiales en contacto con los alimentos [Internet]. Generalitat de Catalunya. 2019 [citado 3 de abril de 2022]. Disponible en: https://acsa.gencat.cat/es/actualitat/butlletins/acsa-brief/ftalats-en-materials-en-contacte-amb-aliments/

53. REGLAMENTO (UE) 2018/ 2005 DE LA COMISIÓN de 17 de diciembre de 2018 que modifica el anexo XVII del Reglamento (CE) n.o 1907/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo, relativo al registro, la evaluación, la autorización y la restricción de las sustancias [Internet]. BOE, 322 dic, 2018 p. 14-9. Disponible en: https://www.boe.es/doue/2018/322/L00014-00019.pdf

54. Perfluoroalkyl and Polyfluoroalkyl Substances (PFAS) [Internet]. National Institute of Enviornmental Health Sciences. 2022 [citado 3 de abril de 2022]. Disponible en: https://www.niehs.nih.gov/health/topics/agents/pfc/index.cfm

55. Las dioxinas y sus efectos en la salud humana [Internet]. OMS. 2016 [citado 12 de marzo de 2022]. Disponible en: https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/dioxins-and-their-effects-on-human-health

56. Dioxins [Internet]. National Institute of Enviornmental Health Sciences. 2022 [citado 3 de abril de 2022]. Disponible en:

https://www.niehs.nih.gov/health/topics/agents/dioxins/index.cfm

57. Resumen de Salud Pública: Percloratos [Internet]. Agencia para Sustancias Tóxicas y el Registro de Enfermedades. 2016 [citado 3 de abril de 2022]. Disponible en: https://www.atsdr.cdc.gov/es/phs/es_phs162.html

58. Flame Retardants [Internet]. National Institute of Enviornmental Health Sciences. 2021 [citado 3 de abril de 2022]. Disponible en: https://www.niehs.nih.gov/health/topics/agents/flame_retardants/index.cfm

59. Retardantes de llama bromados [Internet]. European Food Safety Authority. 2021 [citado 3 de abril de 2022]. Disponible en: https://www.efsa.europa.eu/es/topics/topic/brominated-flame-retardants

60. Mengual JR. Toxicidad de la Benzofenona [Internet]. Universidad Miguel Hernández; 2020 [citado 3 de abril de 2022]. Disponible en: http://dspace.umh.es/bitstream/11000/8062/1/MENGUAL_SANCHEZ_JOSE_RAFAEL.pdf

61. Pesticides [Internet]. National Institute of Enviornmental Health Sciences. 2022 [citado 3 de abril de 2022]. Disponible en: https://www.niehs.nih.gov/health/topics/agents/pesticides/index.cfm

8. Annexes

8.1. Annex 1: Fisiologia de la pubertat

8.1.1. Les suprarenals

L'adrenarquia és l'aparició de pèl púbic, pèl axil·lar i olor corporal. Té lloc quan es produeix l'augment de la producció d'andrògens suprarenals (5,9). Aquestes hormones són: la deshidroepiandrosterona (DHEA), el sulfat de deshidroepiandrosterona (DHEAS) i la androstenediona (A4) (9).

Entre els 6 i 8 anys s'activen i al cap de 2 anys s'activa l'eix hipotàlem-hipòfisi-gonadal (5,9).

8.1.2. Eix hipotàlem-hipòfisi-somatomedínic

La estirada puberal, és el període on els nens augmenten considerablement la seva altura en poc temps. Això es degut a l'activació de l'eix hipotàlem-hipòfisi-somatomedínic (5). Normalment comença en estadi de Tanner II i disminueix la velocitat de creixement després de la menarquia (2).

Quan comença la pubertat, l'hipotàlem allibera la GHRH (hormona alliberadora de la hormona del creixement) per estimular la hipòfisi. Aquesta última, secreta la GH (hormona del creixement) que arriba a diferents òrgans del cos per accelerar el seu creixement (5).

8.1.3. Eix hipotàlem-hipòfisi-gonadal

En la base del cervell es troba l'hipotàlem que s'encarrega de secretar hormones, regular la temperatura corporal, la freqüència cardíaca, la set, la gana, els cicles del son i la pressió arterial (2).

En aquest òrgan es fabrica la GnRH (hormona alliberadora de gonadotropina), la qual viatja del hipotàlem a la hipòfisi (2–5).

Quan arriba a la hipòfisi, aquest òrgan comença a secretar la LH (hormona luteïnitzant) i la FSH (hormona fol·liculostimulant). Aquestes hormones es dirigeixen a les gònades per estimular la maduració sexual (2–5).

Els ovaris quan reben el FSH per part de la hipòfisi, maduren els fol·licles ovàrics i alliberen l'estradiol (un tipus d'estrogen) (2–5). L'estradiol estimula el desenvolupament mamari, els llavis vulvars, la vagina, l'endometri profileratiu i el greix corporal (4).

La LH activa la producció d'estrògens i de progesterona (2,4,5). També estimula la meiosis en la maduració dels oòcits i indueix a la ovulació, és a dir, que es trenquin els fol·licles ovàrics per a què surti l'òvul madur. La progesterona converteix l'endometri profileratiu en secretor i estimula el desenvolupament lòbul-alveolar del pit (4).

Per mantenir l'equilibri hormonal, es manté una retroalimentació negativa. Les hormones sexuals inhibeixen l'activitat de la hipòfisi i hipotàlem per evitar que secretin més hormones estimulants (2,4).

8.2. Annex 2: Els disruptors endocrins més comuns

Els disruptors endocrins més comuns són els:

- Bisfenols: són substàncies que s'utilitzen per fabricar plàstics de policarbonat. Es troben en molts productes inclosos els envasos d'aliments (12). S'ha identificat com a substància tòxica a la Unió Europea (UE) . Al 2011 es va prohibir el seu ús en biberons i al 2018 en tots els productes de nens menors de 3 anys (13,49). El següent pas va ser retirar-los dels tiquets de compra al 2020. Alguns països com França han prohibit totalment el seu ús (13). A finals del 2021 es va proposar eliminar-lo a Espanya però al final no s'ha aconseguit (49).

  S'ha relacionat amb càncers hormonals, cardiopaties, problemes de fertilitat, obesitat, i repercussions negatives en el desenvolupament cerebral dels nens, etc. (13,50).

  La principal via d'exposició és a través de la dieta (13,51), per tant, per evitar-lo s'hauria de reduir el consum d'aliments enllaunats, optar per

utilitzar envasos de vidre, acer inoxidable o porcellana, evitar plàstics reciclats i no posar envasos de plàstic al microones (51).

- Bisfenol A (BPA): és el mes conegut i el més utilitzat (49,51).
- Bisfenol S (BPS) (12).
- Bisfenol F (BPF) (12).

- Ftalats: s'utilitzen per incrementar la flexibilitat dels plàstics. Es poden trobar en envasos d'aliments, cosmètics, joguines i dispositius mèdics (12).

  Es poden ingerir quan consumim productes que han estat en contacte amb aquestes substàncies, quan posem elements de plàstic a la boca, per via cutània a través d'aplicar cosmètics, i també els podem respirar quan es desgasten productes de plàstic (13,52).

  Al 2020 es va aprovar a la UE prohibir al mercat els productes que tinguin 1 o més dels quatre ftalats DBP, BBP, DIBP i DEHP a una quantitat superior del 0.1% (53).

  Alguns alteren la fertilitat, a més l'exposició s'ha relacionat amb interrupció del desenvolupament del òrgans del fetus en dones embarassades. Deixant de banda que 1 dels 4 ftalats que s'han prohibit, contretament el DEHP, pot tenir efectes anti-andròGens (13).

- Parabens: s'utilitzen com a conservants en varis productes cosmètics, farmacèutics i alimentaris (13,16).

  Poden entrar en contacte amb el cos si es consumeix o s'utilitza algun producte amb parabens. S'ha arribat a trobar restes en líquid amniòtic (13). Alteren les hormones sexuals, el desenvolupament del llenguatge en nenes, augmenta el risc de criptorquídia, alteren el bon funcionalment de la tiroides, etc. (13,16).

  El *meil-, etil-, propil-* i *butil-* parabè es consideren segurs mentre que la concentració no superi els 0.4% del producte (13).

- PFAS: són una família de més de 4500 substàncies que s'utilitzen àmpliament en productes de consum per els seves característiques

hidrofòbiques i lipofòbiques (12). Es solen trobar en paelles antiadherents, teixits impermeables, targetes, cosmètics, envasos, llaunes, etc. (54).
Aquestes substàncies no es descomponen i poden durar generacions en els nostre ambient. A més, són bioacumulables (54).
S'han relacionat amb alteracions en la tiroides, anomalies en el desenvolupament cerebral, obesitat, hipercolesterolèmia, problemes de fertilitat, i desenvolupament de certs càncers, especialment el de ronyó i testicular (13,54).

- Dioxines: és un subproducte de processos industrials com ara la producció d'herbicides i el blanqueig del paper. Són bioacumulables. La OMS estima que poden romandre al nostre cos entre 7 i 11 anys (55). També s'alliberen al medi ambient durant la crema de residus i en els incendis forestals (12). Solen alterar les hormones sexuals, són potencials carcinògens i pertorben al sistema immune i el reproductiu (12,56).
  El 90% de la exposició es a través dels aliments. Es pot reduir el contacte consumint menys productes d'origen animal, els quals solen ser contaminats per aquesta substància (12,56).

- Perclorat: és una substància que s'origina en la indústria aeroespacial, d'armes i farmacèutica. Es sol trobar amb aigües i sòls contaminats (12). Poden arribar al cos a través del consum d'aquesta aigua o menjant aliments regats o procedents de sòls contaminats (57).
  Afecta principalment a la tiroides i el desenvolupament cerebral en nens (13,57). També s'han trobat restes en líquid amniòtic (13). Es pot evadir evitant l'ús de focs artificials, pólvora i llumins (57).

- Fitoestròg ens: substàncies naturals que es troben a les plantes i que tenen activitat semblant a les hormones, com la genisteïna i la daidzeïna que es troben en els productes de soja (12–14). Alguns articles expressen que una dieta molt rica en genisteïna podria conduir a la infertilitat (14).

- Retardants de flama: Són substàncies químiques que s'utilitzen en productes domèstics per evitar el creixement del foc en cas d'incendi (12,58,59).

  Els més populars són:

  - Retardants de flama bromats (BFR)
  - Èters difenílics polibromats (PBDE)
  - Tetrabromobisfenol A (TBBPA)
  - Hexabromociclododecà (HBCD)
  - Retardants de flama d'organofosfats (OPFR)

  Poden entrar al organisme per via inhalada o digestiva (si es toca un producte i no es renten les mans) (58). A més, són bioacumulables (12,58).
  Alguns poden causar càncer, alterar el desenvolupament cerebral, el desenvolupament fetal i infantil, pertorbar el funcionament de la tiroides, provocar infertilitat, etc. (12,58,59).
  Per evitar al màxim la exposició s'haurien de rentar sempre les mans, evitar la pols a casa i evitar comprar productes de poliuretà (58).

- Bifenils policlorats (PCB): s'utilitzen per fabricar equips elèctrics com transformadors, fluids de transferència de calor, lubricants i plastificants (12).
  Es van prohibir parcialment al 1976 però segueix la seva persistència en el medi ambient (13,16). El 2010 es van prohibir totalment (16).
  Aquestes substàncies poden causar trastorns neurològics, infertilitat, (13,16), poden modificar la funció de la tiroides i alterar la síntesis del les hormones gonadals i adrenals (16).

- Triclosan: es pot trobar en alguns productes antimicrobians i de cura personal, com el gel de dutxa, maquillatge, pasta de dents, etc. (12,16).
  Al 2016 es va prohibir en consum alimentari però no en altres productes (16).

S'han trobat restes en líquid amniòtic. A més, altera el metabolisme, crea hipotiroïdisme, augmenta el IMC, augmenta el perímetre cranial i altera el SNC (13,16).

- Filtres UV: un dels principals components són les benzofenones (13,60). Es troben en cremes solars, pinta ungles i colònies (60). Actuen com a barrera dels rajos UV (13,60).
  S'absorbeixen per via cutània (13,60). S'han trobat restes en líquid amniòtic i al cordó umbilical (13).
  De moment s'ha vist que disminueix l'activitat de la tiroides (13) i poden alterar les hormones sexuals, no obstant això, encara no queden clars els efectes en salut a llarg termini (60).

- Metalls pesants: alguns metalls com ara el cadmi, mercuri, alumini, plom, crom, arsènic, zinc i coure poden alterar el sistema endocrí (13,15). Cada metall pot arribar a tenir diferents efectes la salut reproductiva, neurològica, endocrina, etc. (15). Els podem adquirir al menjar animals, sobretot els depredadors, o bevent aigües contaminades (13,15).

- Pesticides: en els pesticides s'afegeixen fungicides i insecticides per controlar les plagues i obtenir millors resultats en la collita (13,15,61). Totes aquestes substàncies poden actuar com a disruptors endocrins. Els principals són el *4,4-diclorodifeniltricloroetè* (DDT) i els seus derivats organoclorats (13,61). Tenen efectes neurotòxics, alteren el desenvolupament cerebral, poden ocasionar càncer, Parkinson, etc. (13,15,61).

8.3. Annex 3: Estratègia de cerca

Taula 5. Estratègia de cerca

Base de dades	Estratègia	Resultats	Filtres		
			Anys	Idioma	Altres
Pubmed	("Endocrine Disruptor*"[MeSH Terms]) AND ("precocious puberty" OR "early puberty[Title/Abstract])	51	2011-2021	Castellà Anglès	
Pubmed	(puberty, precocious[MeSH Terms]) AND (endocrine disrupting chemical* OR hormone disrupt*[MeSH Terms])	22	2011-2021	Castellà Anglès	
Pubmed	(("Endocrine Disrupt*"[Title/Abstract]) OR (EEDs[Title/Abstract])) AND (pubertal timing[Title/Abstract] OR pubertal development[Title/Abstract])	81	2011-2021	Castellà Anglès	
CinaHl	(TI endocrine disrupt*) AND (TI (precocious puberty OR early puberty) OR TI (pubertal timing OR pubertal development))	4	2011-2021	Castellà Anglès	
Scopus	TITLE-ABS-KEY (endocrine AND disrupt*) AND (("precocious puberty" OR "early puberty") AND girls	23	2011-2021	Castellà Anglès	**Tipus de document:** articles i llibres

	) AND (LIMIT-TO (DOCTYPE , "ar") OR LIMIT-TO (DOCTYPE , "ch")) AND (LIMIT-TO (PUBYEAR , 2022) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2021) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2020) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2019) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2018) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2017) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2016) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2015) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2014) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2013) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2012) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2011)) AND (LIMIT-TO (EXACTSRCTITLE , "Endocrine Disruptors And Puberty") OR LIMIT-TO (EXACTSRCTITLE , "Environmental Health Perspectives") OR LIMIT-TO (EXACTSRCTITLE , "International Journal Of Environmental Research And Public Health") OR LIMIT-TO (EXACTSRCTITLE , "Journal Of Pediatric Endocrinology And Metabolism")) AND (LIMIT-TO (LANGUAGE , "English") OR LIMIT-TO (LANGUAGE , "Spanish"))				**Títol de la font:** • Endocrine Disruptors And Puberty • Environmental Health Perspectives • International Journal Of Environmental Research And Public Health • Journal Of Pediatric Endocrinology And Metabolism

WebofScience	endocrine disrupt* (Title) and ((precocious puberty OR early puberty) OR (pubertal timing OR pubertal development)) (Title) and 2021 or 2019 or 2018 or 2016 or 2015 or 2013 or 2012 or 2011 (Publication Years) and Articles (Document Types)	10	2011-2021	Anglès	Articles

8.4. Annex 4: Gràfic de classificació per països

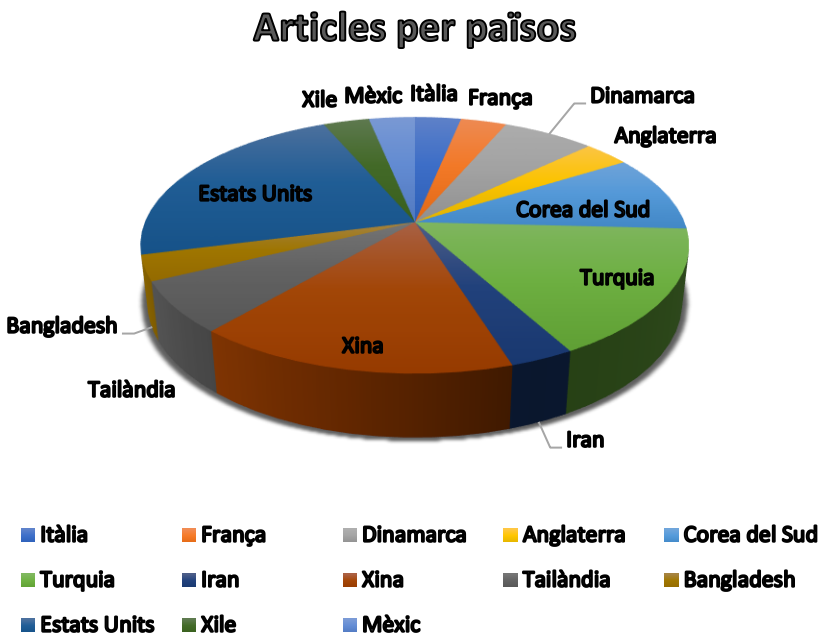

Figura 2. Articles per països

8.5. Annex 5: Gràfic de classificació per disruptors endocrins

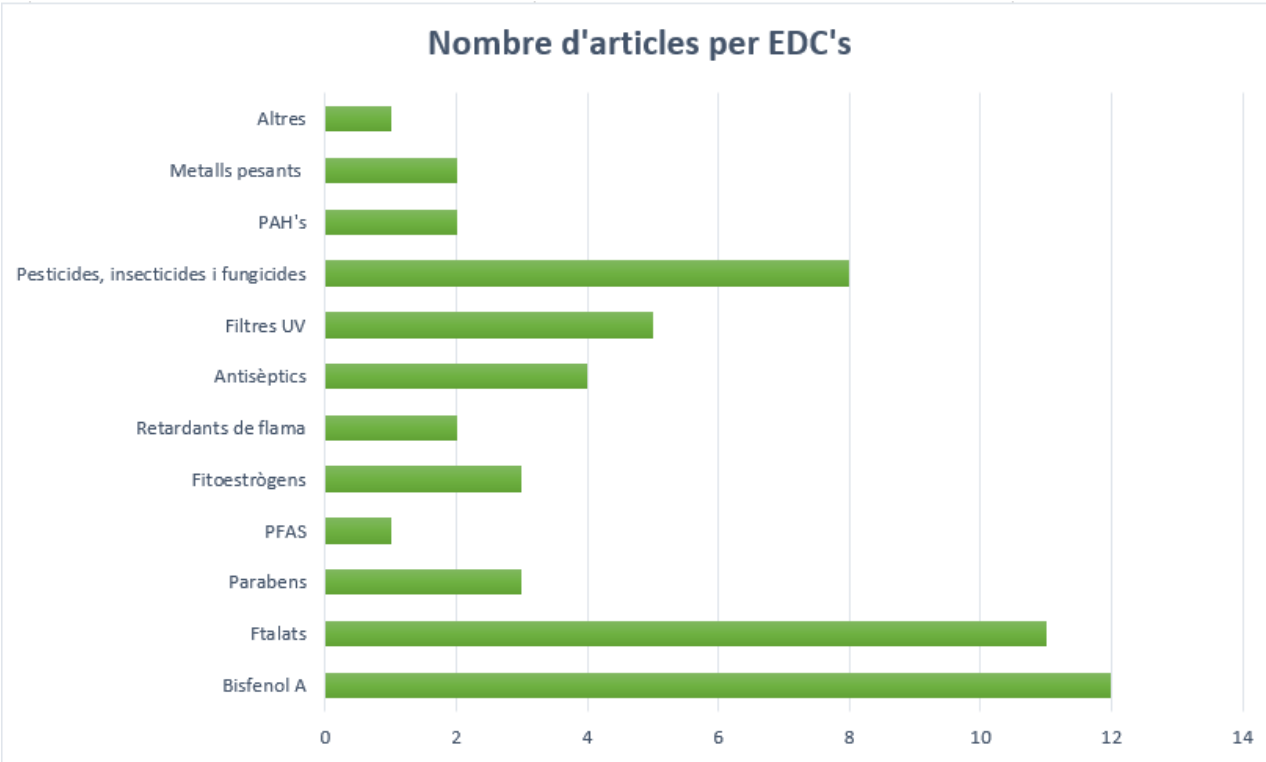

Figura 3. Articles per EDC

8.6. Annex 6: Llista de disruptors endocrins analitzats

8.6.1. Pesticides, fungicides i insecticides

- Herbicides clorats del fenol
  - 2,4-DCP → 2,4-diclorofenol
  - 2,5-DCP → 2,5- diclorofenol
  - 2,4,5–triclorofenol
  - 2,4,6–triclorofenol
- Herbicides alquilfenols
  - t-OP → t-octilfenol
  - n-NP → n-nonilfenol

- Insecticides organoclorats
  - Sulfat d'endosulfan
  - α-endosulfan / endosulfan A / endosulfan 1
  - β-endosulfan / endosulfan B / endosulfan 2
  - Metoxiclor
  - HCB → Hexaclorobenzè
  - HCH → Hexaclorociclohexà
    - β-HCH → β-hexaclorociclohexà
    - ϒ-HCH → ϒ-hexaclorociclohexà
  - DDE → 4,4-diclorodifenildicloretilè
  - DDT → 4,4-diclorodifeniltricloroetè
  - 2,4′-DDT → 2,4-diclorodifeniltricloroetè
    - p,p′-DDE → 2,2-bis(4-clorofenil)-1,1-dicloroetè
    - o,p′-DDT → 2-(4-clorofenil)-2-(2-clorofenil)-1,1,1-tricloroetè
    - p,p′-DDT → 2,2-bis(4-clorofenil)-1,1,1-tricloroetè
  - Oxiclordà
  - T-nona → Trans-nonaclor

- Fungicides
    - Vinclozolina
    - 2-fenilfenol → o -fenilfenol
    - 4-fenilfenol fenilfenol
    - 4-tert-octilfenol

8.6.2. Filtres ultravioleta

- 3-bencilidè alcanfor
- 4-MBC → 4-metilbencilidè alcanfor / Enzacamene
- Octocrilè
- OD-PABA → Padimate O / Etilhexil dimetil PABA
- EHMC → octinoxat / Etilhexil metoxicinnamat
    - 4'-MAP → Acetanisola / 4'- metoxiacetofenona aromàtic
- Octil metoxicinnamat
- Benzofenona
- BP2 → Benzofenona-2
- BP3 → benzofenona-3 / Oxibenzona

8.6.3.Parabens

- Butilparabè
- Etilparabè
- Metilparabè
- Propilparabè

8.6.4. Ftalats

- DBP → ftalat de dibutil
- DEHP → Bis (2-etilhexil) ftalat
    - MEHP → di(2-etilhexil) ftalat
    - 5OH-MEHP → mono(2-etil-5-hidroxihexil) ftalat

    - 5oxo-MEHP → mono(2-etil-5-oxohexil) ftalat
- MBP → ftalat de monobutil
- MBzP → metilbenzilpiperazina
- MBzP → monobenzil ftalat
- MCiOP → mono(carboxi-iso-octil) ftalat
- MCNP → mono(carboxinonil) ftalat
- MCOP → mono(carboxioctil) ftalat
- MCPP → mono(3-carboxipropil)
- MECPP → 2-etil-5-carboxipentil ftalat
- MEHHP → mono-2-etil-5-hidroxihexil ftalat
- MEOHP → mono-2-etil-5-oxohexil ftalat
- MEP → mono-til ftalat
- MHiNP → mono(hidroxisononil) ftalat
- MiBP → mono-isobutil ftalat
- MiNP → monoisononil
- MMP → mono-metil ftalat
- MnBP → mono-n-butil ftalat
- MOiNP → mono(oxo-isononil) ftalat

8.6.5. Fitoestròg ens

- <u>Micotoxines</u>
    - ZEA → zearalenona
    - Zeranol
    - α-Zearalenol → alfa zearalenona
    - Beta zearalenol
- <u>Isoflavones</u>
    - Genisteïna
    - Daidzeina
        - Equol

8.6.6. Substàncies perfluoroalquilades i polifluoroalquilades

- PFDA → àcid perfluorodecanoic
- PFHpS → àcid perfluoroheptansulfònic
- PFHxS → àcid perfluorohexanesulfònic
- PFNA → àcid perfluorononanoic
- PFOA → àcid perfluorooctànic
- PFOS → sulfonat de perfluorooctà

8.6.7. Retardants de flama

- PBDE:
  - BDE-100 → 2,2',4,4',6-Pentabromodifenil éter
  - BDE-153 → 2,2',4,4',5,5'-Hexabromodifenil éter
  - BDE-47 → 2,2'4,4'-tetrabromodifenil éter
  - BDE-99 → 2,2',4,4',5-Pentabromodifenil éter
  - BDE-28 → 2,4,4'-tribromodifenil éter

8.6.8. Hidrocarburs policíclics aromàtics

- Pirè
- Fenantrè
  - 1-Hidroxifenantrè
  - 2-Hidroxifenantrè
  - 3-Hidroxifenantrè
- Benz[e]l'encefenantrilè
- benzo [ghi] perilè
- benzo[a]antracè
- Benzo(a)pirè
- Crisè
- Dibenz [a, h] antracè
- fluorantène benzo [k]
- indeno(1,2,3-cd)pirè

- Naftalè
- α-benzopirè
- Fluorè
    - 2-hidroxifluorè
    - 3-hidroxifluorè
    - 9-hidroxifluorè
- 2-naftol
- Hidroxipirè

8.6.9. Antisèptics

- Triclosan → TCS → 5-cloro-2-(2,4-diclorofenoxi) fenol
- TCC → Triclocarban

8.6.10. Bisfenols

- BPA → Bisfenol A

8.6.11. Metalls pesants

- Arsènic → As