

GLI INQUINANTI AMBIENTALI NELL'EZIOPATOGENESI DELL'ENDOMETRIOSI: REVISIONE SISTEMATICA DELLA LETTERATURA

THE ROLE OF ENVIRONMENTAL POLLUTANT IN THE PATHOGENESIS OF ENDOMETRIOSIS: A SYSTEMATIC REVIEW OF LITERATURE

DOI: [10.53146/Iriog1202143](https://doi.org/10.53146/Iriog1202143)

ABSTRACT

Based on preliminary data, environmental pollutants such as bisphenols, perfluorochemicals, particulate matter and benzophenone derivatives have been suspected to play a role in the etiopathogenesis of endometriosis. However, data from recent epidemiological studies are still mixed and the real impact of environmental pollutants on endometriosis is still a matter of debate. Consequently, this important issue, which has wide-ranging implications, remains to be solved. In the attempt to clarify this issue, we carried out a systematic review of studies related to the aforementioned pollutants and endometriosis with no time restriction. Only articles regarding the association between endometriosis and environmental pollutants published on peer reviewed articles were included. Exclusion criteria were: in vitro studies; case report or case series; unpublished data; study involving animals; the use of a not conservative statistical method (Bayesian analysis). The following studies were included in our analysis; 4 papers bisphenols; 1 paper about perfluorochemicals and particulate matter; 2 papers about benzophenone derivatives. Regarding bisphenol A, results are mixed despite an increased risk was observed in women with non-ovarian pelvic endometriosis. A significantly associations between perfluorochemicals [perfluorooctanoic acid (PFOA) and perfluorononanoic (PFNA)] and two benzophenone metabolites [2,4-dihydroxybenzophenone (2OH-BP)] with endometriosis. No association with particulate matter was reported. Relevant differences were found among studies regarding the diagnostic method, type of pollutant analyzed, selection of controls and method adopted for the assessment of contaminants. Due to the relevant heterogeneity among studies no definitive conclusion could be still drawn. According to the current data, the possible association between endometriosis and environmental pollution could not be excluded. More prospective well-designed and less heterogeneous trials are demanded.

KEYWORDS: endometriosis; environmental pollution; perfluorochemicals; bisphenols, air pollution.

Alessandro Conforti¹
Silvia Picarelli¹
Giuseppe Gabriele Iorio¹
Luigi Carbone¹
Ida Strina¹
Carlo Alviggi¹

1- Department of Neuroscience, Reproductive Science and Odontostomatology, University of Naples Federico II, Italy

Autore di riferimento /
Corresponding Author:

Alessandro Conforti

alessandro.conforti@unina.it

ABBREVIAZIONI:

OR: odds ratio
 CI: confidence interval

Perfluorochemicals:

PFC: perfluorochemicals
 PFDA: perfluorodecanoic acid
 PFHxS: perfluorohexane sulfonic acid
 PFNA: perfluorononanoic acid
 PFOA: perfluorooctanoic acid
 PFOS: perfluorooctane sulfonic acid
 PFDoDA: perfluorododecanoic acid
 PFHpA: perfluoroheptanoic acid
 PFOSA: perfluorooctanesulfonamide
 PFUnDA: perfluoroundecanoic acid

Bisphenols

BPA: bisphenol type A
 BPB: bisphenol type B,

Benzophenone derivatives

2,4OH-BP: 2,4-dihydroxybenzophenone (Benzophenone-1)
 2,2',4,4'OH-BP: 2,2',4,4'-tetrahydroxy benzophenone (Benzophenone 2)
 2OH-4MeO-BP: 2-hydroxy-4-methoxy benzophenone (Benzophenone-3)
 2,2'OH-4MeO-BP: 2,2'-dihydroxy-4-methoxybenzophenone (Benzophenone 8)
 4OH-BP: 4-hydroxybenzophenone

Particulate matter

PM 2.5: Particulate matter 2.5mm
 PM 10: Particulate matter 10 mm
 PM 25: Particulate matter 25mm

BACKGROUND

L'endometriosi è una delle malattie più frequenti nelle donne in età riproduttiva, interessando circa il 6-10% della popolazione femminile^[1]. Tale patologia risulta caratterizzata dalla presenza di tessuto simile all'endometrio in sede ectopica in grado di provocare un'infiammazione cronica della pelvi^[2-4]. In rare circostanze, l'endometriosi può coinvolgere anche organi extrapelvici^[5]. Clinicamente, si manifesta attraverso quadri più o meno severi di dismenorrea, dolore pelvico cronico, dispareunia, oltre a causare disturbi intestinali e urinari nel caso in cui anche questi ultimi organi siano coinvolti. Tale patologia è stata altresì correlata a infertilità. Sono state avanzate differenti ipotesi circa l'etiopatogenesi della malattia quali la mestruazione retrograda, la disseminazione linfatica e la metaplasia celomatica; l'esatta eziologia rimane, tuttavia, ancora sconosciuta^[6,7]. Il possibile coinvolgimento di sostanze tossiche nella patogenesi dell'endometriosi fu proposto per la prima volta da Rier e collaboratori nel 1993^[8]. Nello specifico, questi ultimi osservarono un aumento drammatico di quadri di endometriosi severa tra le scimmie Rhesus esposte alla 2,3,7,8-tetraclorodibenzo-p-diossina^[8]. Tali evidenze, rese pubbliche più di 20 anni fa, hanno dato il via ad un ampio corpo di studi riguardanti il possibile impatto di tale inquinante sulla patogenesi

dell'endometriosi^[9]. Oltre alle diossine, sono stati associati alla malattia endometriosica altri agenti tossici come il bisfenolo, i prodotti perfluorochimici, il particolato e i benzofenoni. La maggior parte dei lavori pubblicati hanno tuttavia carattere retrospettivo ed esigua numerosità campionaria oltre a mostrare risultati contrastanti. Con l'obiettivo di riassumere tutte le prove disponibili sulla relazione tra contaminanti ambientali ed endometriosi, il nostro gruppo di ricerca ha condotto una revisione sistematica della letteratura, focalizzando l'attenzione sui seguenti inquinanti: bisfenoli, inquinanti perfluorochimici, inquinanti dell'aria e benzofenoni.

Metodi

Abbiamo condotto una revisione sistematica della letteratura selezionando solo studi clinici riguardanti l'uomo. Sono stati inclusi solo lavori in inglese, italiano, francese e tedesco.

Le ricerche elettroniche sono state effettuate in PUBMED e SCOPUS utilizzando le seguenti parole chiave e stringhe di ricerca: *pesticides AND endometriosis; organochlorine pesticides and endometriosis; air pollutants AND endometriosis; air pollution AND endometriosis; particulate matter exposure AND endometriosis; particulate matter AND endometriosis; waste disposal facilities AND endometriosis; landfill AND endometriosis; waste management AND*

endometriosis; incineration AND endometriosis; incinerator AND endometriosis; benzophenone AND endometriosis; perfluorochemicals AND endometriosis. Abbiamo inoltre analizzato la bibliografia riportata negli articoli selezionati, inclusi gli articoli in corso di pubblicazione. Sono state valutate tutte le review di interesse al fine di individuare ogni possibile articolo non inizialmente incluso.

Criteri di inclusione ed esclusione

Abbiamo selezionato studi di coorte, studi retrospettivi caso-controllo e studi cross-sectional riguardanti l'associazione tra endometriosi e inquinanti ambientali. Sono stati inclusi solo gli articoli sottoposti a peer-review.

I criteri di esclusione sono stati rappresentati da studi *in vitro*, *case report*, *case series*, dati non pubblicati, studi condotti su animali e studi basati su metodo statistico non conservativo (analisi bayesiana).

Estrazione dei dati

Gli studi e le revisioni sono stati valutati da 2 revisori (A.C., S.P.) in modo indipendente e ogni disaccordo è stato risolto tramite discussione con gli autori più esperti (C.A.). In primo luogo, sono stati esaminati tutti i titoli e gli *abstract* dai *database*, ma sono stati inclusi per ulteriore valutazione solo quelli che offrivano la possibilità di soddisfare i criteri predefiniti. Le decisioni finali di inclusione degli studi sono state adottate esaminando il manoscritto completo. Sono state infine utilizzate ricerche manuali dalle liste di riferimento della revisione della letteratura e degli articoli in stampa, al fine di integrare la ricerca al computer.

Valutazione della qualità

Per la valutazione della qualità di ogni studio è stato adottato il sistema di punteggio Newcastle-Ottawa^[10]. Tale sistema assegna un punteggio massimo di 9 per gli studi di caso-controllo e di coorte e un punteggio massimo di 10 per gli studi trasversali.

Ogni articolo è stato valutato indipendentemente da due autori (A.C., S.P.), in seguito al cui confronto si è proceduto all'eventuale inclusione dello stesso. Sono stati valutati i seguenti elementi:

- Selezione, comparabilità ed esposizione per gli studi caso-controllo.
- Selezione, comparabilità ed esito per gli studi di coorte e gli studi trasversali.

Risultati

Dall'analisi sistematica, sono stati inizialmente scrutinati 481 items dopo la rimozione dei duplicati. Di questi ultimi, e in seguito all'analisi degli abstract e dei testi completi, sono state selezionate ed incluse 8 pubblicazioni (Fig.1). Le caratteristiche degli studi inclusi e gli score qualitativi secondo il sistema di punteggio Newcastle-Ottawa sono illustrati nella Tabella 1 (Tab.1).

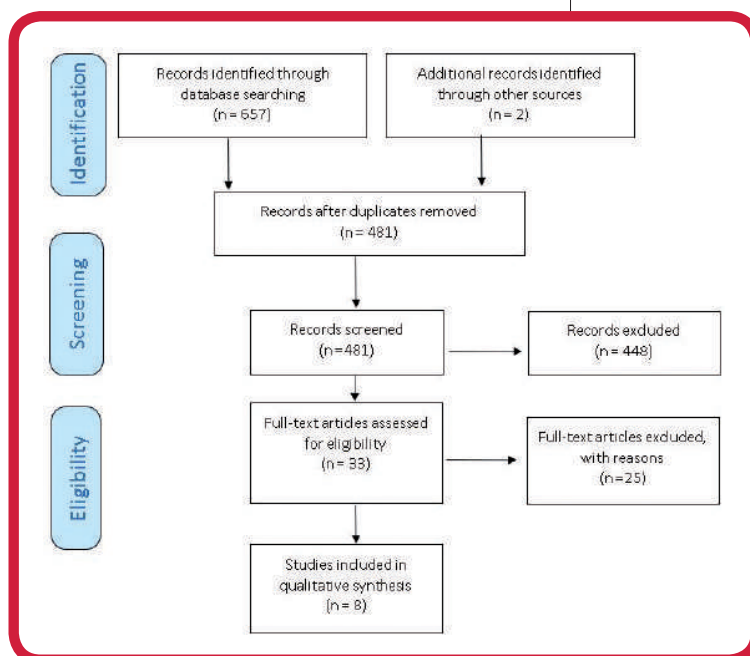


Fig.1. Flow chart (PRISMA statement).

Tab.1. Lista studi. BMI: body mass index; 2,4OH-BP:2,4-dihydroxybenzophenone (Benzophenone-1); 2,2',4,4'OH-BP 2,2',4,4'-tetrahydroxybenzophenone (Benzophenone-2); 2OH-4MeO-BP: 2-hydroxy-4-methoxybenzophenone (Benzophenone-3); 2,2'OH-4MeO-BP:2,2'-dihydroxy-4-methoxybenzophenone (Benzophenone-8); 4OH-BP: 4-hydroxybenzophenone; BPA: Bisphenol A; BPB: Bisphenol B; LC liquid chromatography; HP: High performance; NOS: Ottawa New Castle Score; PM: particulate matter; MRI: magnetic resonance imaging; MS: mass spectrometry; PFDA: perfluorodecanoic acid; PFHxS: perfluorohexane sulfonic acid; PFNA: perfluorononanoic acid; PFOA: perfluorooctanoic acid; PFOS: perfluorooctane sulfonic acid; PFDoDA: perfluorododecanoic acid; PFHpA: perfluoroheptanoic acid; PFOSA: perfluorooctanesulfonamide.

Pollutant	Author, Year	Study design	Population	Diagnosis method	NOS Score	Method (pollutant analysis)	Exposure	Exposure evaluation	Confounders adjusted for	Results: effect estimation	
Country Individuals											
Perfluorochemicals	Buck Louis et al. 2012	Cohort	USA	Operative cohort 190 cases 283 controls Population cohort 14 cases 113 controls	Laparoscopy/ Surgery and histology (operative cohort) MRI (population cohort)	6	HP-LC/MS	Serum analysis	PFDA, PFHxS, PFNA, PFOA, PFOS, PFDoDA, PFHpA, PFOSA, PFUnDA	Age BMI Parity	PFOA with endometriosis in operative cohort PFOS and PFOA increased the odds of endometriosis in advanced stages in both populations. Results attenuate with parity adjustment.
	Kunisue et al. 2012	Cohort	USA	Operative cohort 190 cases 283 controls Population cohort 14 cases 127 controls	Laparoscopy/ Surgery and histology (operative cohort). MRI (population cohort).	6	LC/MS	Urine analysis	2,4OH-BP, 2OH-4MeO-BP, 2,2'-OH-4MeO-BP 2,2',4,4'-OH-BP 4OH-BP	Site Hair colour	2,4OH-BP increase the odds of an endometriosis in the operative cohort
	Peinado et al. 2021	Case Control	Spain	35 cases 89 controls	Laparoscopy and histology	6	HP-LC/MS	Urine analysis	2,4OH-BP 2OH-4MeO-BP 4OH-BP	Age, BMI Creatinine Parity Residence	2,4OH-BP and 2OH-4MeO-BP increase the odds of an endometriosis
Bisphenols	Itoh et al. 2007	Cross sectional	Japan	140 cases	Laparoscopy	6	HP-LC/MS	Urine analysis	BPA	Creatinine	No association detected
	Cobellis et al. 2009	Case control	Italy	58 cases 11 controls	Laparoscopy	4	HP-LC/MS	Serum analysis	BPA and BPB	/	BPA detected only in women with endometriosis
	Buck Louis et al. 2013	Matched cohort	USA	190 cases 283 controls (operative cohort) 14 cases, 113 controls (population cohort)	Laparoscopy/ Surgery and histology (operative cohort) MRI (population cohort)	5	HP-LC/MS	Urine analysis	BPA	Age BMI Creatinine Parity	Increased risk only in population cohort
Particulate matter	Mahalin gaiah et al. 2014	Cohort	USA	Total cohort 84060	Questionnaire and medical record	7	Proximity to roadways / Estimated outdoor levels of particulates	Traffic pollution PM 10; PM 2.5; PM 10-25;	Age, Calendar time, Race, BMI, Smoking, Parity, Oral Contracept. Menarche, Infertility Rotating shift work, Region	No association observed	

BMI: body mass index; 2,4OH-BP:2,4-dihydroxybenzophenone (Benzophenone-1); 2,2',4,4'-OH-BP 2,2',4,4'-tetrahydroxybenzophenone (Benzophenone-2); 2OH-4MeO-BP: 2-hydroxy-4-methoxybenzophenone (Benzophenone-3); 2,2'-OH-4MeO-BP:2,2'-dihydroxy-4-methoxybenzophenone (Benzophenone-8); 4OH-BP: 4-hydroxybenzophenone; BPA: Bisphenol A; BPB: Bisphenol B; LC liquid chromatography; HP: High performance; NOS: Ottawa New Castle Score; PM: particulate matter; MRI: magnetic resonance imaging; MS: mass spectrometry; PFDA: perfluorodecanoic acid; PFHxS: perfluorohexane sulfonic acid; PFNA: perfluorononanoic acid; PFOA: perfluorooctanoic acid; PFOS: perfluorooctane sulfonic acid; PFDoDA: perfluorododecanoic acid; PFHpA: perfluoroheptanoic acid; PFOSA: perfluorooctanesulfonamide; PFUnDA: perfluoroundecanoic acid

BISFENOLI

I bisfenoli sono un gruppo di composti chimici con due gruppi funzionali idrosifenili derivanti dalla sintesi di materiali plastici e alcuni additivi, di cui il bisfenolo A (BPA) è la molecola più rappresentata. I bisfenoli appartengono alla categoria degli *endocrine disruptors*; tali composti sono stati identificati come sostanze chimiche persistenti in grado di diffondere e potenzialmente accumularsi in una molteplicità di matrici quali il tessuto adiposo, dando luogo a livelli persistenti, seppur bassi, nel siero^[11-14]. Per tale motivo, sono necessari metodi analitici altamente sensibili e selettivi per la determinazione dei loro livelli sierici. Il BPA mostra attività estrogenica verso le linee cellulari e fenomeni di interferenza endocrina *in vivo*^[15-17]. In particolare, l'interazione delle molecole BPA e/o bisfenolo B (BPB) con il recettore estrogenico sembrerebbe produrre

l'attivazione dello stesso fattore trascrizionale CREB (*cAMP-responsive element binding protein*) del 17-β-estradiolo^[18]. Studi precedenti hanno inoltre evidenziato una relazione tra l'aumento delle concentrazioni di BPA e dei suoi metaboliti nel siero e un'alterata secrezione di ormoni gonadotropi, oltre che un aumento degli ormoni androgeni^[19,20]. Tale meccanismo si ritiene sia responsabile di una maggiore produzione di estrogeni, contribuendo, in ultimo, ai fenomeni di proliferazione cellulare e infiammazione tipici dell'endometriosi. Nella nostra revisione sono stati inclusi, in totale, 4 studi dalla letteratura^[15,21,22]. In uno studio caso-controllo^[15], le analisi dei sieri di pazienti sane e con malattia endometriosica hanno evidenziato l'assenza di bisfenoli in tutta la popolazione di controllo (11 donne), mentre, nel gruppo di 58 pazienti con endometriosi, il BPA è stato trovato in 30 sieri (51.7%)

e il BPB in 16 sieri (27.6%); in 9 di questi sieri erano inoltre presenti contemporaneamente BPA e BPB. Almeno uno dei due bisfenoli è stato trovato nel 63.8% dei sieri delle 58 pazienti con endometriosi. Questi risultati suggeriscono l'esistenza di una relazione tra malattia endometriosica e la presenza di BPA e/o BPB nel siero. Un limite di questo studio è stato tuttavia rappresentato dall'assenza di analisi multivariabili per i potenziali fattori confondenti.

Nel 2007, Itoh e collaboratori hanno condotto uno studio *cross-sectional* misurando le concentrazioni di BPA nelle urine di 140 donne con storia di infertilità e sottoposte a procedura laparoscopica^[23]. Dall'analisi effettuata non emergerebbe alcuna associazione significativa tra i livelli di BPA e la presenza di endometriosi. I livelli di BPA sono risultati inoltre sovrapponibili fra le differenti forme di endometriosi severa (dallo stadio II allo stadio IV) e quelle lievi (stadio 0-I).

In uno studio di coorte, "The ENDO Study"^[22], l'obiettivo è stato quello di valutare la relazione tra sostanze chimiche ambientali persistenti (ftalati e BPA) ed endometriosi in due differenti popolazioni: la prima, composta da 495 pazienti sottoposte a laparoscopia/laparotomia e la seconda, composta da 131 pazienti "matchate" per età e residenza e sottoposte a risonanza magnetica. L'incidenza di endometriosi è risultata pari al 41% e all'11%, rispettivamente. Nella seconda popolazione è emerso un rischio significativo di endometriosi quando il dato è stato corretto per i seguenti fattori: età, indice di massa corporea, parità e livelli di creatinemia (*adjusted odds ratio* [OR]=1.97; 95% *Confidence Interval* (CI) 1.04, 3.72). Nessuna associazione significativa è stata riscontrata nella coorte sottoposta a laparoscopia/laparotomia. L'ultimo studio pubblicato da Upson e collaboratori nel 2014^[21] ha infine evidenziato un'associazione significativa con i BPA solo nelle forme di endometriosi peritoneale non interessanti l'ovaio (*adjusted OR*=2.9; 95% CI 1.1, 7.6). Nello specifico, sono stati analizzati i livelli urinari di BPA in 143 casi e 287 controlli e con diagnosi di endometriosi ottenuta mediante visualizzazione chirurgica delle lesioni.

PERFLUOROCHIMICI

I perfluorochimici sono composti organofluorati contenenti carbonio e fluoro, caratterizzati da una lunga emivita (da 2.5 a 7.3 anni) e con elevate concentrazioni ematiche osservate nelle popolazioni esposte^[24,25]. Tali sostanze sono utilizzate in differenti contesti industriali: industrie tessili, prodotti per la pulizia degli ambienti e tensioattivi^[25]. Sebbene siano state suggerite diverse vie di esposizione come l'aria, l'acqua, il cibo e la polvere domestica, la principale resta tuttavia ancora da stabilire in maniera definitiva^[25].

Nell'ambito della letteratura, la possibile associazione fra endometriosi e sostanze perfluorochimiche è stata valutata in un solo studio^[26]. In particolare, sono state esaminate due differenti popolazioni: nella prima, composta da 495 donne, la diagnosi di endometriosi è stata ottenuta mediante valutazione chirurgica, mentre nella seconda, composta da 131 donne, la stessa diagnosi si è avvalsa della risonanza magnetica. In tutte le pazienti sono stati misurati i livelli sierici di 9 composti perfluorochimici (Tab.1). Nella prima popolazione è stata riscontrata un'associazione significativa con i seguenti inquinanti: l'acido perfluorottanoico (PFOA) (*adjusted OR* per età e indice di massa corporea=1.89 CI 95% = 1.17-3.06) e l'acido perfluorononanoico (PFNA) (*adjusted OR* per età e indice di massa corporea=2,20 CI 95% 1.02-4.75). Nelle forme di endometriosi in stadio avanzato (III-IV) è stata inoltre osservata un'associazione significativa con l'acido perfluorooottansolfonico (PFOS) (*adjusted OR* per età e indice di massa corporea=1.86 CI [1.05-3.30] e il PFOA (*adjusted OR* per età e indice di massa corporea=2.58 CI [1.18-5.64]. Tali associazioni sono risultate infine non significative quando i dati sono stati ulteriormente corretti per parità.

INQUINAMENTO ATMOSFERICO E PARTICOLATO

L'inquinamento atmosferico consiste nell'esposizione a differenti tipi di molecole, tra cui i gas di scarico delle automobili (*diesel* e non *diesel*) e la materia solida o liquida microscopica sospesa nell'atmosfera terrestre, nota anche come par-

ticolato (PM). Le fonti di PM sono, per la maggior parte, di derivazione umana, sebbene provengano anche da fonti naturali (vulcani, attività sismiche). Sono noti gli effetti di tali componenti sul clima e sulle precipitazioni e il loro impatto negativo sulla salute umana. Il PM con un diametro di 10 micrometri o meno, noto anche come PM 10, può essere inalato ma non può attraversare il distretto alveolare. Per contro, il PM con un diametro di 2.5 micrometri o meno, noto anche come PM 2.5 può attraversare il flusso sanguigno e depositarsi nei tessuti. L'esposizione all'inquinamento atmosferico e al PM è di grande interesse per la salute pubblica ed è stata associata a un aumento del rischio di mortalità e dei tassi di ospedalizzazioni in relazione all'incremento dell'incidenza di malattie cardiovascolari, *ictus* e disturbi polmonari^[27-29]. Esperimenti *in vivo* hanno dimostrato che l'esposizione in utero ai gas di scarico *diesel* potrebbe favorire l'insorgenza e la persistenza della lesione endometriosica nei ratti^[30]. Dalla letteratura emerge, inoltre, che l'esposizione all'inquinamento atmosferico possa promuovere fenomeni proinfiammatori e lo *stress ossidativo*^[27-28], entrambi strettamente correlati allo sviluppo dell'endometriosi^[31].

Nell'ambito di un esiguo corpo di evidenze riguardanti il ruolo di tali inquinanti sulla patogenesi dell'endometriosi, uno studio di coorte ha, in particolare, valutato l'associazione fra l'esposizione agli inquinanti del traffico e al particolato (PM 2.5, PM 2.5-10, PM 10) con il rischio di endometriosi. Tale studio è stato condotto nell'ambito di una coorte di pazienti dal Nurses Health Study II con 10 anni di *follow-up*^[32] in cui l'esposizione ambientale è stata ricavata dai dati provenienti dall'Istituto Americano *Environmental Protection Agency*. Sono state incluse solo pazienti che hanno riportato una diagnosi laparoscopica di malattia endometriosica dopo il 1993 e fino al 2007. Più nello specifico, l'esposizione agli inquinanti derivanti dai gas di scarico è stata valutata attraverso il calcolo della distanza tra l'indirizzo residenziale delle partecipanti e gli impianti stradali ad alta densità di traffico più vicini; in particolare, la distanza è stata

categorizzata in 0-50 metri, 50-199 metri e ≥ 200 metri. Dai risultati emersi, non è stata rilevata un'associazione significativa tra l'endometriosi e l'esposizione al particolato o agli inquinanti del traffico^[32].

BENZOFENONI

I benzofenoni sono composti utilizzati nell'industria cosmetica e sono contenuti nelle creme solari come agenti anti-raggi ultravioletti^[33-34]. Alcuni studi *in vivo* ed *in vitro* hanno dimostrato come questi prodotti possano avere proprietà estrogeniche o anti-androgeniche identificandoli come *endocrine disruptors*^[35,36]. Nel 2014 Kunisue e collaboratori hanno condotto per la prima volta uno studio per valutare la possibile associazione tra i benzofenoni e l'endometriosi^[33]. In particolare, mediante metodiche di cromatografia liquida e spettrometria di massa, sono stati valutate le concentrazioni urinarie dei seguenti composti: 2-hydroxy-4-methoxybenzophenone (2OH-4MeO-BP), 2,4-dihydroxybenzophenone (2,4OH-BP), 2,2'-dihydroxy-4-ethoxybenzophenone (2,2'OH-4MeO-BP), 2,2',4,4' - tetrahydroxybenzophenone (2,2',4,4'OH-BP) and 4-hydroxybenzophenone (4OH-BP). Sono state studiate 473 donne con diagnosi chirurgica di endometriosi e 127 donne con diagnosi di endometriosi mediante risonanza magnetica. Il composto che è stato associato ad un rischio significativo di endometriosi è il 2,4OH-BP, con un OR di 1.65 (95% CI 1.07-2.53) nelle pazienti con elevata concentrazione *versus* pazienti con più bassa concentrazione. Un recente studio caso-controllo pubblicato in Spagna ha inoltre confermato l'associazione fra la presenza della suddetta molecola e l'endometriosi, confrontando due gruppi di donne con diagnosi di endometriosi chirurgica che mostravano differenti concentrazioni urinarie di 2,4OH-BP^[37]. Alla stessa maniera, anche il Benzophenone-3 (2OH-4MeO-BP) è stato significativamente associato al rischio di sviluppare endometriosi (*adjusted OR* per età, indice di massa corporea, parità, concentrazioni urinarie di creatinina e residenza=4.98, 95% CI 1.52-16.31).

CONCLUSIONI

La relazione tra contaminanti ambientali ed endometriosi è stata oggetto di controversia fin dall'inizio degli anni '90, quando Rier et al. riportarono un aumento del rischio di sviluppare endometriosi tra le scimmie Rhesus esposte alla diossina^[8]. Da allora e in relazione a tale argomento, sono stati pubblicati differenti lavori i cui risultati sono tuttavia contrastanti. Dalla nostra revisione sistematica è emerso come l'esposizione ad alcune specifiche famiglie di inquinanti ambientali, tra cui benzofenoni e gli inquinanti perfluorochimici, predispongano la popolazione femminile a sviluppare endometriosi. I risultati sui bisfenoli sono invece contrastanti con un maggior rischio riscontrato nelle forme di endometriosi pelvica peritoneale ma non nelle forme a localizzazione ovarica^[21]. Le principali differenze riscontrate, con-

frontando gli studi, riguardano il criterio per la diagnosi della malattia endometriosica, la selezione dei controlli e la metodica adoperata per la misurazione dei contaminanti. È importante, in particolare, evidenziare come solo in alcuni studi, ma non nella totalità degli stessi, la diagnosi di endometriosi sia stata confermata dall'analisi istologica, così come raccomandato dalle linee guida dall'*European Society of Human Reproduction and Embryology* (ESHRE)^[1].

In conclusione, i dati in letteratura raccolti dalla nostra revisione sistematica confermano come l'esposizione agli inquinanti ambientali con proprietà estrogeno/androgeno simili possano aumentare il rischio di sviluppare la malattia endometriosica. Tuttavia, data l'eterogeneità e i limiti intrinseci di ciascuno studio, sono necessari ulteriori approfondimenti per confermare tale associazione.

DICHIARAZIONI

Approvazione etica e consenso alla partecipazione - Non applicabile.

Consenso alla pubblicazione - Non applicabile.

Politica di condivisione dati e materiali - Non applicabile.

Conflitto d'interessi - Gli autori non hanno alcun conflitto d'interessi in merito a questo articolo.

Interessi finanziari personali - Gli autori non hanno conflitti di interesse da dichiarare.

Finanziamenti - Gli autori non hanno ricevuto finanziamenti per questo articolo.

Occupazione - Non applicabile.

Altri interessi contrastanti - Nessun interesse contrastante.

Contributo degli autori - Tutti gli autori hanno contribuito in modo sostanziale alla stesura e all'elaborazione dell'articolo. In particolare, A.C. ed S.P. hanno coordinato la stesura del testo e l'analisi della letteratura.

Ringraziamenti - Non applicabile.

BIBLIOGRAFIA

1. Dunselman G. a. J., Vermeulen N., Becker C., Calhaz-Jorge C., D'Hooghe T., De Bie B., et al. ESHRE Guideline: Management of Women with Endometriosis. *Hum Reprod.* 2014. 29. P. 400–412. DOI:10.1093/humrep/det457
2. Alviggi C., Clarizia R., Castaldo G., Matarese G., Colucci C.C., Conforti S., et al. Leptin Concentrations in the Peritoneal Fluid of Women with Ovarian Endometriosis Are Different According to the Presence of a "deep" or "Superficial" Ovarian Disease. *Gynecological Endocrinology.* 2009. 25. p.610–615. DOI:10.1080/09513590903015577
3. G. De Placido, Alviggi C., Carravetta C., Pisaturo M.L., Sanna V., Wilding M., et al. The Peritoneal Fluid Concentration of Leptin Is Increased in Women with Peritoneal but Not Ovarian Endometriosis. *Human Reproduction.* 2001. 16. p.1251–1254. DOI:10.1093/humrep/16.6.1251
4. De Placido G., Alviggi C., Di Palma G., Carravetta C., Matarese G., Landino G., et al. Serum Concentrations of Soluble Human Leukocyte Class I Antigens and of the Soluble Intercellular Adhesion Molecule-1 in Endometriosis: Relationship with Stage and Non-Pigmented Peritoneal Lesions. *Human Reproduction.* 1998. 13(11). p.3206-3210. DOI:10.1093/humrep/13.11.3206
5. Andres M.P., Arcoverde F.V.L., Souza C.C.C., Fernandes L.F.C., Abrão M.S., Kho R.M. Extrapelvic Endometriosis: A Systematic Review. *J. Minim. Invasive Gynecol.* 2020. 27. p.373–389. DOI:10.1016/j.jmig.2019.10.004
6. Sampson J.A., Peritoneal Endometriosis Due to the Menstrual Dissemination of Endometrial Tissue into the Peritoneal Cavity. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 1927. 14. p. 422–469. DOI:10.1016/S0002-9378(15)30003-X
7. Giuseppe Matarese, Giuseppe De Placido, Yorgos Nikas, Carlo Alviggi. Pathogenesis of Endometriosis: Naturalimmunity Dysfunction or Autoimmunedisease? *Trends in molecular medicine.* 2003. p.223–228. DOI:10.1016/s1471-4914(03)00051-0
8. Rier S.E., Martin D.C., Bowman R.E., Dmowski W.P., Becker J.L. Endometriosis in Rhesus Monkeys (Macaca Mulatta) Following Chronic Exposure to 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-Dioxin. *Fundam. Appl. Toxicol.* 1993. 21. p.433–441. DOI:10.1006/faat.1993.1119
9. Conforti A., Carbone L., Simeon V., Chiodini P., Marrone V., Bagnulo F., et al. Unravelling the Link between Phthalate Exposure and Endometriosis in Humans: A Systematic Review and Meta-Analysis of the Literature. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2021. DOI:10.1007/s10815-021-02265-3
10. Lo C.K.-L., Mertz D., Loeb M. Newcastle-Ottawa Scale: Comparing Reviewers' to Authors' Assessments. *B.M.C. Med. Res. Methodol.* 2014. 14. 45. DOI:10.1186/1471-2288-14-45

11. Tsutsumi O. Assessment of Human Contamination of Estrogenic Endocrine-Disrupting Chemicals and Their Risk for Human Reproduction. *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* 2005. 93. p.325–330. DOI:10.1016/j.jsbmb.2004.12.008
12. Paoli D., Pallotti F., Dima A.P., Albani E., Alviggi C., Causio F., et al. Phthalates and Bisphenol A: Presence in Blood Serum and Follicular Fluid of Italian Women Undergoing Assisted Reproduction Techniques. *Toxics*. 2020. 8. E91. DOI:10.3390/toxics8040091
13. Cariati F., Carbone L., Conforti A., Bagnulo F., Peluso S.R., Carotenuto C., et al. Bisphenol A-Induced Epigenetic Changes and Its Effects on the Male Reproductive System. *Front. Endocrinol. (Lausanne)* 2020. 11. 453. DOI:10.3389/fendo.2020.00453
14. Pivonello C., Muscogiuri G., Nardone A., Garifalos F., Provvvisiero D.P., Verde N., de Angelis C., et al. Bisphenol A: An Emerging Threat to Female Fertility. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2020. 18. 22. DOI:10.1186/s12958-019-0558-8
15. Cobellis, L., Colacurci N.; Trabucco E., Carpentiero C., Grumetto L. Measurement of Bisphenol A and Bisphenol B Levels in Human Blood Sera from Healthy and Endometriotic Women. *Biomed. Chromatogr.* 2009. 23. p. 1186–1190. DOI:10.1002/bmc.1241
16. Ashby J., Tinwell H., Uterotrophic Activity of Bisphenol A in the Immature Rat. *Environ. Health Perspect.* 1998. 106. 719 – 720. DOI:10.1289/ehp.98106719
17. Ashby J. Bisphenol-A Dental Sealants: The Inappropriateness of Continued Reference to a Single Female Patient. *Environ. Health Perspect.* 1997. 105. 362. DOI:10.1289/ehp.105-1469991
18. Quesada I., Fuentes E., Viso-León M.C., Soria B., Ripoll C., Nadal A. Low Doses of the Endocrine Disruptor Bisphenol-A and the Native Hormone 17beta-Estradiol Rapidly Activate Transcription Factor CREB. *FASEB J* 2002. 16. p.1671–1673. DOI:10.1096/fj.02-0313fje
19. Takeuchi T., Tsutsumi O., Ikezuki Y., Takai Y., Taketani Y. Positive Relationship between Androgen and the Endocrine Disruptor, Bisphenol A, in Normal Women and Women with Ovarian Dysfunction. *Endocr. J.* 2004. 51. p.165–169. DOI:10.1507/endocrj.51.165
20. Takeuchi T., Tsutsumi O. Serum Bisphenol a Concentrations Showed Gender Differences, Possibly Linked to Androgen Levels. *Biochem Biophys Res Commun.* 2002. 291. p.76–78. DOI:10.1006/bbrc.2002.6407
21. Upson K., Sathyanarayana S., De Roos A.J., Koch H.M., Scholes D., Holt V.L. A Population-Based Case-Control Study of Urinary Bisphenol A Concentrations and Risk of Endometriosis. *Hum Reprod.* 2014. 29. 2457–2464. DOI:10.1093/humrep/deu227
22. Buck Louis G.M., Peterson C.M., Chen Z., Croughan M., Sundaram R., Stanford J., Varner M.W., Kennedy A., Giudice L., Fujimoto V.Y., et al. Bisphenol A and Phthalates and Endometriosis: The Endometriosis: Natural History, Diagnosis and Outcomes Study. *Fertil Steril.* 2013. 100. p.162-169. DOI:10.1016/j.fertnstert.2013.03.026
23. Itoh H., Iwasaki M., Hanaoka T., Sasaki H., Tanaka T., Tsugane S. Urinary Bisphenol-A Concentration in Infertile Japanese Women and Its Association with Endometriosis: A Cross-Sectional Study. *Environ Health Prev Med.* 2007. 12. p.258–264. DOI:10.1007/BF02898033.
24. Olsen G.W., Burris J.M., Ehresman D.J., Froehlich J.W., Seacat A.M., Butenhoff J.L. Half-Life of Serum Elimination of Perfluorooctanesulfonate, Perfluorohexanesulfonate, and Perfluorooctanoate in Retired Fluorochemical Production Workers. *Environ Health Perspect* 2007. 115. p. 1298–1305. DOI:10.1289/ehp.10009
25. Kärrman A., van Bavel B., Järnberg U., Hardell L., Lindström G. Perfluorinated Chemicals in Relation to Other Persistent Organic Pollutants in Human Blood. *Chemosphere.* 2006. 64. p.1582–1591. DOI:10.1016/j.chemosphere.2005.11.040.
26. Louis G.M.B., Peterson C.M., Chen Z., Hediger M.L., Croughan M.S., Sundaram R., et al. Perfluorochemicals and Endometriosis: The ENDO Study. *Epidemiology.* 2012. 23. p. 799–805. DOI:10.1097/EDE.0b013e31826cc0cf
27. Brook R.D., Rajagopalan S., Pope C.A., Brook J.R., Bhatnagar A., Diez-Roux A.V, et al. Particulate Matter Air Pollution and Cardiovascular Disease: An Update to the Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2010. 121. p.2331–2378. DOI:10.1161/CIR.0b013e3181d8e1
28. Brook R.D., Franklin B., Cascio W., Hong Y., Howard G., Lipsett M., et al. Air Pollution and Cardiovascular Disease: A Statement for Healthcare Professionals from the Expert Panel on Population and Prevention Science of the American Heart Association. *Circulation.* 2004. 109. p.2655–2671. DOI:10.1161/01.CIR.0000128587.30041.C8
29. Dela Cruz C.S., Tanoue L.T., Matthay R.A. Lung Cancer: Epidemiology, Etiology, and Prevention. *Clin Chest Med.* 2011. 32. p.605–644. DOI:10.1016/j.ccm.2011.09.001
30. Umezawa M., Sakata C., Tanaka N., Tabata M., Takeda K., Ihara T., et al. Pathological Study for the Effects of in Utero and Postnatal Exposure to Diesel Exhaust on a Rat Endometriosis Model. *J. Toxicol. Sci.* 2011. 36. p.493–498. DOI:10.2131/jts.36.493
31. Samimi M., Pourhanifeh M.H., Mehdizadehkashi A., Eftekhar T., Asemi Z. The Role of Inflammation, Oxidative Stress, Angiogenesis, and Apoptosis in the Pathophysiology of Endometriosis: Basic Science and New Insights Based on Gene Expression. *J. Cell. Physiol.* 2019. 234. p.19384–19392. DOI:10.1002/jcp.28666
32. Mahalingaiah S., Hart J.E., Laden F., Aschengrau A., Missmer S.A. Air Pollution Exposures During Adulthood and Risk of Endometriosis in the Nurses' Health Study II. *Environ Health Perspect.* 2014. 122. p.58–64. DOI:10.1289/ehp.1306627
33. Kunisue T., Chen Z., Buck Louis G.M., Sundaram R., Hediger M.L., Sun L., et al. Urinary Concentrations of Benzophenone-Type UV Filters in U.S. Women and Their Association with Endometriosis. *Environ Sci Technol.* 2012. 46. p.4624–4632. DOI:10.1021/es204415a
34. Kim, S., Choi K. Occurrences, Toxicities, and Ecological Risks of Benzophenone-3, a Common Component of Organic Sunscreen Products: A Mini-Review. *Environment International.* 2014. 70. p.143–157. DOI:10.1016/j.envint.2014.05.015
35. Kerdivel G., Le Guevel R., Habauzit D., Brion F., Ait-Aissa S., Pakdel F. Estrogenic Potency of Benzophenone UV Filters in Breast Cancer Cells: Proliferative and Transcriptional Activity Substantiated by Docking Analysis. *PLoS One.* 2013. 8. DOI:10.1371/journal.pone.0060567
36. Molina-Molina J.-M., Escande A., Pillon A., Gomez E., Pakdel F., Cavallès V. Profiling of Benzophenone Derivatives Using Fish and Human Estrogen Receptor-Specific in Vitro Bioassays. *Toxicology and Applied Pharmacology.* 2008. 232. p.384–395. DOI:10.1016/j.taap.2008.07.017
37. Peinado F.M., Ocón-Hernández O., Iribarne-Durán L.M., Vela-Soria F., Ubiña A., Padilla C., et al. Cosmetic and Personal Care Product Use, Urinary Levels of Parabens and Benzophenones, and Risk of Endometriosis: Results from the EndEA Study. *Environ Res.* 2021. 196. DOI:10.1016/j.envres.2020.110342