

Unterstützung der Funktion von Hormonrezeptoren für eine gesunde Hormonsignalisierung

Der Aufstieg und die Entwicklung der endokrinen Disruptoren

Endokrine Disruptoren oder endocrine-disrupting chemicals (EDCs) sind exogene Substanzen (oder ein Gemisch von Substanzen), die alle Aspekte der endokrinen Funktion beeinträchtigen. Sie sind allgegenwärtig: in der Luft, die wir atmen, in der Nahrung, die wir essen, und im Wasser, das wir trinken. In unserem täglichen Leben sind sie unter anderem in Körperpflegeprodukten, Reinigungsmitteln, Teppichen, Kleidung, Möbeln, Kinderspielzeug und sogar Kassenbons zu finden.

Die Europäische Kommission legt fest, dass EDCs als solche gelten, wenn sie die folgenden drei Wirkungen aufweisen:

1. Endokrine Wirkung: Es muss nachgewiesen werden, dass der Stoff eine Wirkung auf das endokrine System hat.
2. Nachteilige Auswirkungen auf die Gesundheit: Dies kann von Auswirkungen auf die Fruchtbarkeit, das Immunsystem bis hin zu Auswirkungen auf endokrine Funktionen reichen.
3. Ursache-Wirkungs-Beziehung zwischen Substanz und endokriner Aktivität: Es sollte deutlich sein, dass die schädlichen Wirkungen durch die Störung des Hormonsystems verursacht werden [1,2].

EDC's

DIOXINE, PHTHALATE, ATRAZIN, QUECKSILBER, BLEI, ARSEN, BISPHENOL A, PERCHLORAT, PFAS, POLYCHLORIERTE BIPHENYLE, POLYBROMIERTE DIPHENYLETHER, PERFLUOROCTANSÄURE, GLYCOLETHER, ORGANOPHOSPHAT-PESTIZIDE, DIETHYLSTILBESTROL, DICHLORDIPHENYLTRICHLORETHAN

EDCs tauchten erstmals in der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts auf, insbesondere nach dem Zweiten Weltkrieg. Erst in den 1990er Jahren wurde diesen Stoffen die gebührende Aufmerksamkeit wegen ihrer Auswirkungen auf die Umwelt und die Gesundheit zuteil. Mehr als 1.000 Chemikalien wurde inzwischen als EDCs eingestuft. [3]

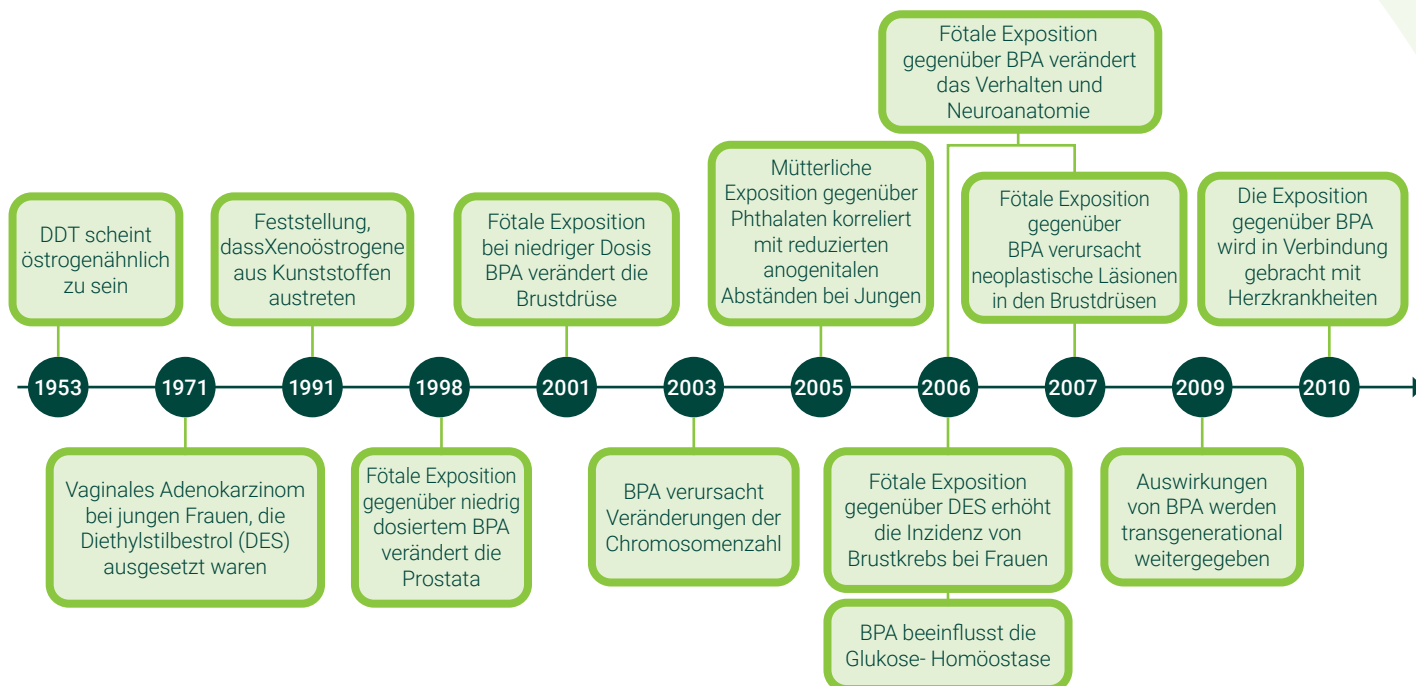


Abbildung 1: Zeitleiste der wissenschaftlichen Fakten über EDCs [4]

Entsprechend ihrem Vorkommens können EDCs wie folgt klassifiziert werden:

1. Pestizide: z.B. Glyphosphat, das trotz bekannter negativer Auswirkungen auf die Gesundheit in der EU noch bis zum 15. Dezember 2033 zugelassen ist [5].
2. Chemikalien in Produkten unseres täglichen Lebens: von Produkten für Kinder, Elektronik, Kosmetika, Textilien/ Bekleidung bis hin zu Materialien, die beim Bau, der Ausstattung oder Einrichtung von Gebäuden verwendet werden; z.B. Phthalate, Schwermetalle und Flammschutzmittel
3. Materialien, die mit Lebensmitteln in Berührung kommen; z.B. Bisphenole einschließlich Bisphenol A (BPA)



Abbildung 2: Schematischer Überblick über die wichtigsten Produktgruppen, die reich an EDCs sind.

Persistente organische Schadstoffe (POPs)

Persistente organische Schadstoffe (POPs) sind eine Gruppe von EDCs, die eine sehr ernste Bedrohung für die menschliche Gesundheit und natürliche Ökosysteme darstellen. Sie verbleiben nämlich lange Zeit, manchmal Jahrzehnte nach ihrem Verbot, in der Umwelt, reichern sich über die Nahrungskette in lebenden Organismen an und sind für Menschen und Tiere giftig. POPs werden in großem Umfang in Pestiziden und industriellen Prozessen eingesetzt. Diese lipophilen Stoffe reichern sich im Fettgewebe an und können schwerwiegende gesundheitliche Probleme wie Allergien, Entwicklungsstörungen, Nervenschäden und Krebs verursachen. 2001 wurden im Stockholmer Übereinkommen 33 POPs identifiziert, von denen 12 als die giftigsten gelten. Seitdem wurden weitere Stoffe in diese Liste aufgenommen. Das Wachstum der weltweiten chemischen Industrie und die Entwicklung neuer Stoffe erhöhen die Wahrscheinlichkeit, dass mehr POPs entstehen, die eine zunehmende Bedrohung für Gesundheit und Umwelt darstellen. [6,7]

Wirkungsmechanismen von EDCs

EDCs beeinflussen hormonelle Prozesse durch drei Hauptmechanismen:

- 1. Agonistische Wirkung:** EDCs weisen eine ähnliche Struktur wie Hormone auf. Dadurch können sie sich direkt an Hormonrezeptoren binden und diese fälschlicherweise aktivieren. Bisphenol A bindet beispielsweise an Östrogenrezeptoren und hat ähnliche Wirkungen wie natürliche Östrogene.
- 2. Antagonistische Wirkung:** Einige EDCs blockieren die Aktivierung von Hormonrezeptoren, wodurch die natürliche Hormonfunktion gestört wird. DDT und Phthalate können zum Beispiel Androgenrezeptoren hemmen und so die Wirkung von Testosteron verringern.
- 3. Metabolische Modulatoren:** EDCs können die Sekretion, den Transport, den Abbau und die Ausscheidung von Hormonen beeinflussen. Bestimmte Pestizide stören zum Beispiel die Enzymaktivität, die an der Produktion von Östrogenen oder Androgenen beteiligt ist.

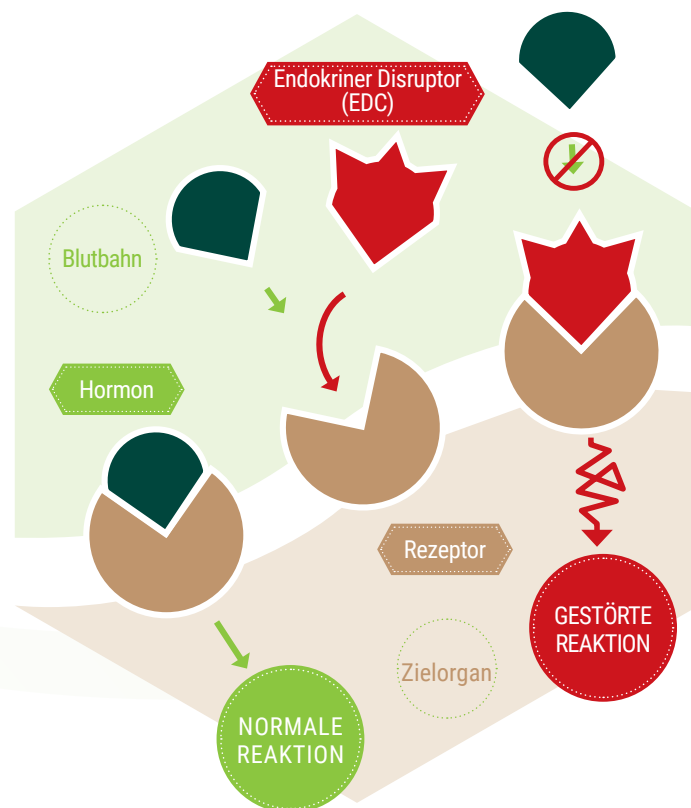


Abbildung 3: EDCs können die natürliche Hormonfunktion beeinträchtigen, indem sie sich an einen Rezeptor binden und so die normale hormonelle Reaktion verhindern.

Die Auswirkungen der Exposition gegenüber EDCs

Die Exposition gegenüber endokrinen Disruptoren (EDCs) kann weitreichende gesundheitliche Folgen haben, insbesondere wenn sie in kritischen Entwicklungsphasen wie der pränatalen Periode, der frühen postnatalen Phase und der Pubertät auftritt. Diese Lebensabschnitte sind durch intensive hormonelle Aktivität und schnelles Wachstum gekennzeichnet, sodass Störungen des Hormonsystems dauerhafte Auswirkungen haben können. So wird beispielsweise die Exposition gegenüber EDCs mit einer frühen Pubertät in Verbindung gebracht, was auf Veränderungen in der Entwicklung der Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse hinweist. Darüber hinaus können diese Stoffe durch ihren Einfluss auf die Produktion und Funktion von Sexualhormonen sowohl bei Männern als auch bei Frauen zur Unfruchtbarkeit beitragen. Auch die Auswirkungen auf das Stillen sind untersucht worden. EDCs scheinen die Dauer des Stillens zu verkürzen, indem sie die Funktion der Brustdrüse beeinträchtigen und die endokrine Signalübertragung reduzieren. Darüber hinaus werden EDCs mit Stoffwechselstörungen wie dem metabolischen Syndrom in Verbindung gebracht, und Studien zeigen, dass die Exposition zur Entwicklung von Nieren- und Herz-Kreislauf-Erkrankungen beitragen kann. In Anbetracht dieses breiten Spektrums von Gesundheitsrisiken ist es von entscheidender Bedeutung, die Exposition gegenüber EDCs zu begrenzen, insbesondere in den empfindlichen Lebensphasen. Nicht nur beim Menschen, sondern auch in der Natur verursachen EDCs Entwicklungsprobleme und bedrohen die Artenvielfalt der Ökosysteme. [8-14]

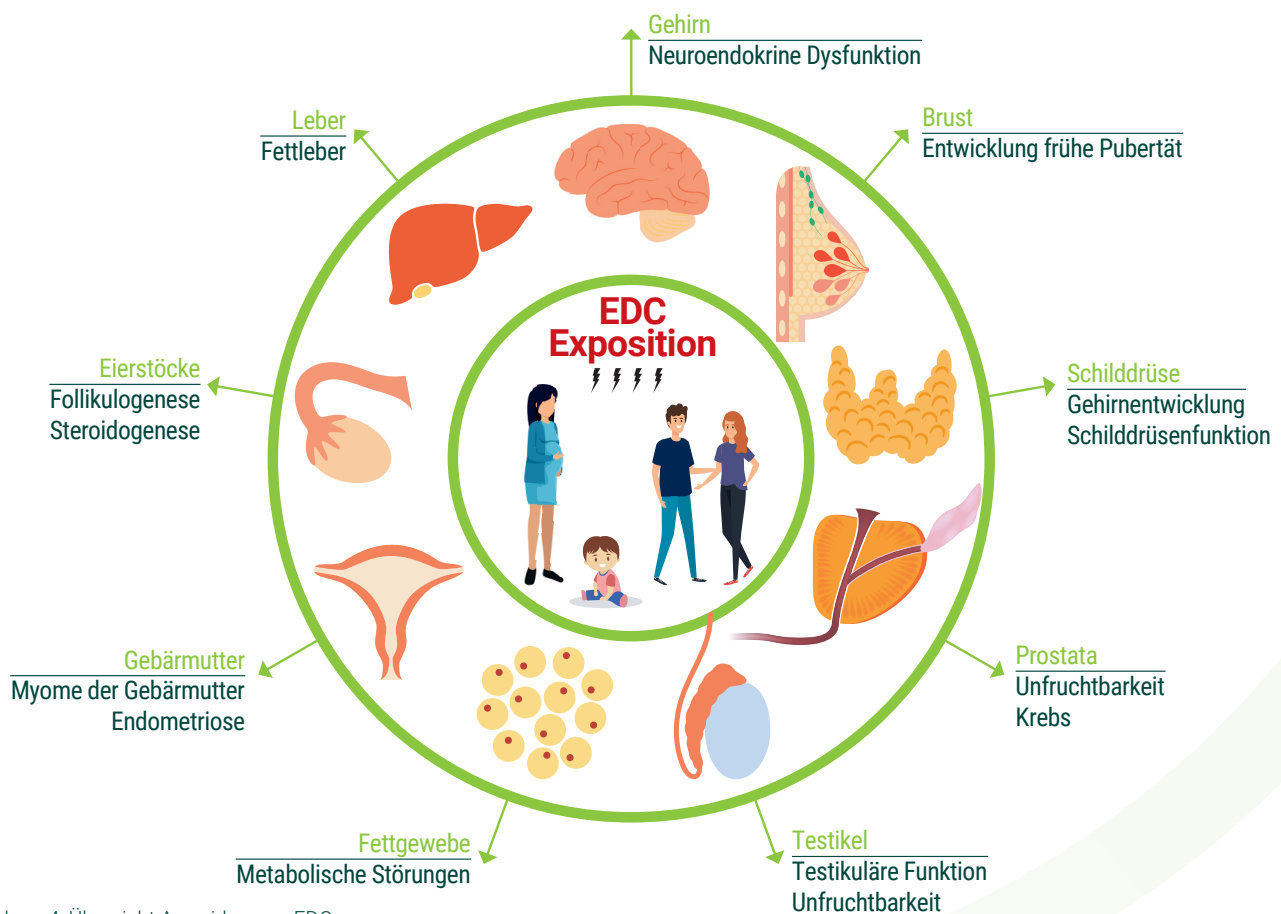


Abbildung 4: Übersicht Auswirkungen EDCs

Die Studie von Macedo et al. (2023) bietet einen systematischen Überblick über **40 Jahre** Forschung über EDCs und ihre mögliche Rolle bei endokrinen Neoplasien, einschließlich Tumoren der Schilddrüse, der Nebenniere und der Bauchspeicheldrüse. In der Studie wurden vier Jahrzehnte epidemiologischer und experimenteller Daten zu gängigen EDCs wie BPA, Phthalate, Dioxine und bestimmte Pestizide, die häufig in der Umwelt vorkommen, analysiert. Die Autoren berichten, dass die Exposition gegenüber diesen Stoffen zu **hormonellen Störungen** führt, indem sie mit Rezeptoren wie Östrogen-, Androgen- und Schilddrüsenrezeptoren interagieren, die eine Rolle bei der Entwicklung von Neoplasien spielen. Außerdem stellten sie fest, dass das **Tumorrisiko durch die Anhäufung von EDCs** im Körper, insbesondere im Fettgewebe, verstärkt wird, was bei langfristiger Exposition zu chronischen hormonellen Störungen führt. Die Studie gelangt zu dem Schluss, dass eine Kombination aus genetischen Faktoren und langfristiger Exposition gegenüber EDCs die Anfälligkeit für endokrine Krebsarten erhöht. Die Autoren fordern strengere Richtlinien für die Verwendung und Exposition von EDCs, um die öffentliche Gesundheit zu schützen. [15]

Genomische versus nicht-genomische Signalwege

Steroidhormone sind lipophile Moleküle, die in einer Zelle produziert werden und im Körper weite Strecken zurücklegen können, um in einer anderen Zelle biologische Wirkungen zu entfalten. Der klassische **genomische Wirkmechanismus** bewirkt die Bindung des Steroidhormons an einen Rezeptor, sodass der Rezeptor eine Konformationsänderung erfährt und das Hormon in den Zellkern transportiert wird. Dort interagiert es mit spezifischen DNA-Sequenzen, um die Transkription zu regulieren. Dieser Prozess verläuft langsam und kann mehrere Stunden dauern, da er Veränderungen in der Genexpression und Proteinsynthese erfordert. (siehe Abbildung 5, linke Seite)

Neben dem klassischen genomischen Wirkmechanismus gibt es auch einen schnellen, **nicht-genomischen Wirkmechanismus**. Die Wirkung erfolgt schneller, oft innerhalb von Sekunden bis Minuten. Das Hormon bindet an Rezeptoren auf der Zelloberfläche (z.B. Membranrezeptoren) und aktiviert so eine Signalkaskade, die über sekundäre Botenstoffe verläuft. Dieser Weg verändert die Zellaktivität, ohne die Genexpression direkt zu beeinflussen (siehe Abbildung 3 auf der rechten Seite). Wichtig ist, dass sich die Wirkmechanismen nicht gegenseitig ausschließen, da sie sich gegenseitig beeinflussen können. [16-18]

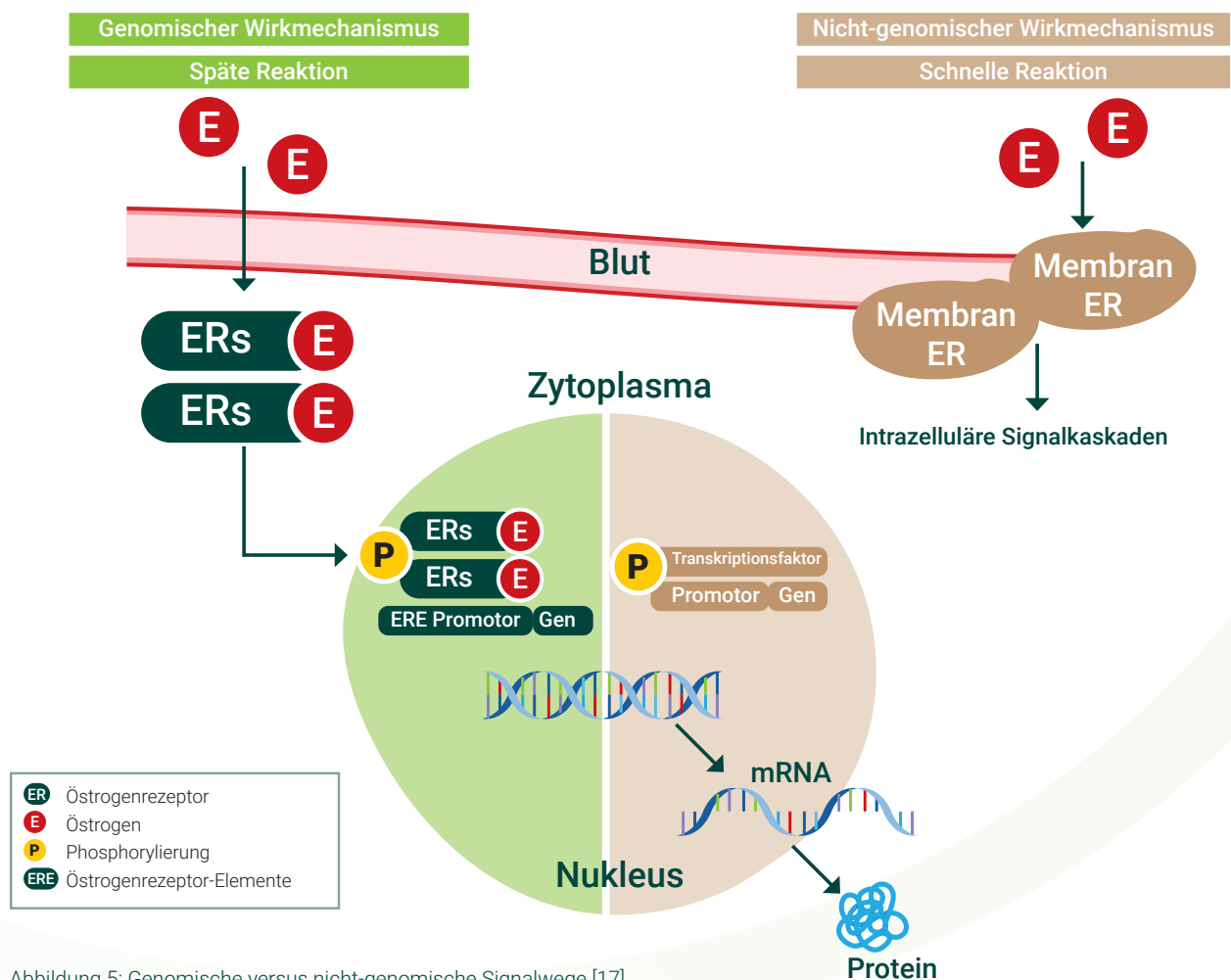


Abbildung 5: Genomische versus nicht-genomische Signalwege [17]

EDCs stören genomische Pfade, aber es wurden auch nicht-genomische Modulationen beobachtet, die sich auf Veränderungen epigenetischer Prozesse wie DNA-Methylierung und Histon-Modifikation beziehen. [18] Diese Modulation ist wichtig für die Entwicklung des Fötus, was leider durch die Verwendung von Diethylstilbestrol (DES) bei schwangeren Frauen schmerzlich deutlich wurde.

[19] Es wird allgemein angenommen, dass die langfristige Exposition gegenüber EDCs bei vielen chronischen Erkrankungen eine wichtige Rolle spielt, und zwar sowohl durch ihre endokrine Wirkung als auch durch die Modulation der Hormonrezeptoraktivität. [20-22]

Bedeutung der Detoxifikation der endokrinen Rezeptoren

Die Detoxifikation der endokrinen Rezeptoren ist für ihr reibungsloses Funktionieren unerlässlich:

1. Optimierung der Rezeptorfunktionalität, damit die Hormone ihre Signale sicher und wirksam abgeben und Widerstände überwinden können.
2. Die Hormone müssen dazu gebracht werden, sich wirksam und korrekt an ihre entsprechenden Rezeptoren zu binden.
3. Kompetitive Hemmstoffe von Rezeptoren sicher und kontinuierlich entfernen.

Um die endokrinen Rezeptoren optimal zu unterstützen und ihre Funktionsfähigkeit zu gewährleisten, ist der Einsatz spezifischer Nährstoffe und bioaktiver Substanzen unerlässlich. Im Folgenden finden Sie einen Überblick über die wichtigsten Nährstoffe, die bei diesem Prozess eine entscheidende Rolle spielen, sowie über ihre spezifischen Wirkmechanismen:

Vitamine B3 (Niacin und Niacinamid)

Vitamin B3 ist wichtig für die Synthese von Nikotinamid-Adenin-Dinukleotid (NAD), einem wesentlichen Kofaktor für die Enzyme, die alle aktiven Steroidhormone produzieren, die sogenannten 3 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase-Isoenzyme. [23,24] Diese Enzyme synthetisieren Glukokortikoide, Mineralokortikoide, Progesteron, Androgene und Östrogene und sind in verschiedenen Geweben zu finden, unter anderem in den Nebennieren, Eierstöcken und Hoden. [25]

Vitamin B6

Vitamin B6 spielt bekanntermaßen eine wichtige Rolle bei der Regulierung der Transkription durch Steroidhormonrezeptoren wie Glucocorticoid-, Androgen-, Progesteron- und Östrogenrezeptoren. [26] Ein Mangel an der aktiven Form von Vitamin B6 kann zu einer schlechten Funktion des Enzyms COMT (Catechol-O-Methyltransferase) führen, das an der Entgiftung von Östrogenen beteiligt ist. Auch spielt Vitamin B6 eine entscheidende Rolle bei Methylierungsprozessen. Eine funktionierende Methylierung trägt zur Umwandlung von Östrogenmetaboliten wie 4-Hydroxyöstrogen bei. Bei Vorhandensein eines Überschusses an Östrogen oder östrogenähnlichen Verbindungen wird jedoch mehr Vitamin B6 verbraucht. Dies erhöht den Nährstoffbedarf. [27]

Jod

Jod bietet jedem Rezeptor Schutz! Seine antioxidative und antiproliferative Wirkung trägt zur Integrität normaler Brustdrüsen bei. Jod hat eine antiproliferative und apoptotische Wirkung auf verschiedene Krebszellen, auch auf die Brust. [28] In Tier- und Humanstudien schränkte die Supplementierung mit molekularem Jod (I₂) das übermäßige Zellwachstum ein. Insbesondere verstärkt die Supplementierung mit I₂ die Bildung von 6-Iodolacton (6-IL), einem potenten Promotor der Expression von PPAR γ (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma), einem Kernrezeptor, der teilweise für die Induktion der Apoptose und die Hemmung mehrerer östrogenabhängiger Gene verantwortlich ist. [29] Ausreichend Jod verhindert die Anreicherung der endokrin wirksamen Halogene Brom, Chlor und Fluor. Diese Halogene konkurrieren mit Jod im Körper und tragen zu einer verminderten Jodaufnahme und damit zu Jodmangel bei. Sie kommen unter anderem in Kleidung, Möbeln, Pestiziden, Trinkwasser, Zahnpasta usw. vor. [30,31]

Zink

Zink spielt eine entscheidende Rolle in der Struktur der so genannten Zinkfingerdomänen von Hormonrezeptoren. Diese Proteinkonformationen stabilisieren den Rezeptor und sind daher für seine Funktion notwendig. Sie bestimmen seine Genauigkeit und Wirksamkeit. [32]

Magnesium

Magnesium spielt eine entscheidende Rolle bei der Funktion von Hormonrezeptoren wie Östrogen-, Schilddrüsen- und Glucocorticoidrezeptoren, die die Genexpression bei Hormonbindung regulieren. Es stabilisiert die Struktur dieser Rezeptoren und unterstützt ihre enzymatische Aktivität, sodass sie Hormone wirksam binden können. [33] Magnesium trägt auch zur Regulierung des Sexualhormon-bindenden Globulins (SHBG) bei und verbessert so die Testosteronsignalisierung. [34]

Petersilie

Petersilie enthält einzigartige Flavonoide mit antioxidativen und entzündungshemmenden Eigenschaften. Apigenin, das bioaktive Flavonoid in Petersilie, wirkt nachweislich als starkes Antioxidans. [35] Als partieller Östrogenrezeptor-Antagonist scheint es auch eine direkte Wirkung auf den Östrogenrezeptor zu haben. In-vitro-Daten zeigen, dass es das abnorme Wachstum von Gebärmutterhalszellen durch Hemmung eines durch den Östrogenrezeptor vermittelten Weges hemmt. [36,37]

Koriander

Als natürlicher Chelatbildner gegen Schwermetalle hilft Koriander, Giftstoffe über die Nieren aus dem Körper zu entfernen. In-vitro-Studien lassen auch auf antioxidative und wachstumshemmende Wirkungen schließen. [38-40]

Mariendistel

Die Mariendistel ist vor allem für ihre hepatoprotektiven und antioxidativen Eigenschaften bekannt. Silymarin, eine Gruppe von Flavonoiden, die hauptsächlich aus Silibinin besteht, schützt die Leber, indem es den oxidativen Stress und die Zytotoxizität reduziert, insbesondere bei Lebererkrankungen im Frühstadium. Klinische Studien zeigen Vorteile bei Fettleber, Leberzirrhose und arzneimittelinduzierten Leberschäden. [41] Kürzlich wurde auch entdeckt, dass die Mariendistel selektiv an den ER β -Rezeptor bindet und so einen zusätzlichen Schutz für östrogenempfindliche Gewebe bietet. Silibinin erhöht die ER β -Expression und fördert dadurch die Apoptose, hemmt die Zellproliferation und senkt pro-inflammatorische Zytokine wie IL-17 und TNF- α . [42,43]

NAC

N-Acetylcystein (NAC) ist eine Vorstufe von Glutathion, einem der wichtigsten Antioxidantien im Körper. Sowohl Glutathion als auch NAC haben die Fähigkeit, freie Radikale zu neutralisieren. NAC fördert außerdem die Wirkung von Enzymen, die an der Entgiftung der Phase 2 in der Leber beteiligt sind. Es hat sich gezeigt, dass NAC bei Frauen mit Endometriose die mit der Endometriose verbundenen Schmerzen, die Größe des Endometrioms, die Einnahme von NSAIDs und die Serumspiegel des Kohlenhydrat-Antigens 125 (Ca125) deutlich reduziert. In einer Studie verbesserte NAC die Fruchtbarkeit nach 3 Monaten, wobei 39 von 52 Patientinnen mit Kinderwunsch innerhalb von 6 Monaten schwanger wurden. [44] Darüber hinaus zeigten unfruchtbare Männer, die mit NAC behandelt wurden, signifikante Verbesserungen der Spermienzahl und -beweglichkeit. NAC verbesserte auch das oxidative Gleichgewicht, indem es die antioxidative Gesamtkapazität erhöhte und das Malondialdehyd (MDA) verringerte. Das Hormonprofil verbesserte sich mit niedrigeren FSH/LH-Werten und mehr Testosteron. Diese Ergebnisse legen nahe, dass NAC die Spermienqualität verbessert und den oxidativen Stress bei unfruchtbaren Männern reduziert. [45]

Fazit

Endokrine Disruptoren (EDCs) sind weit verbreitete Chemikalien, die die Funktion von Hormonrezeptoren stören und zu ernststen Gesundheitsproblemen wie einem allgemeinen hormonellen Ungleichgewicht, Fruchtbarkeitsproblemen und beispielsweise hormonempfindlichen Tumoren beitragen. Die Entgiftung der Hormonrezeptoren ist unerlässlich, um ihre Funktionalität wiederherzustellen, konkurrierende Hemmstoffe zu beseitigen und die Hormonsignalisierung zu optimieren. Nährstoffe wie die Vitamine B3, B6, Magnesium, Jod und Zink spielen eine entscheidende Rolle bei der Unterstützung der Rezeptorfunktion, während natürliche Verbindungen wie NAC, Mariendistel, Petersilie und Koriander den oxidativen Stress reduzieren und die Beseitigung von Toxinen unterstützen. Dieser Ansatz kann die Auswirkungen von EDCs minimieren und die allgemeine hormonelle Gesundheit verbessern.

Referenzen

- Lauretta R, Sansone A, Sansone M et al. Endocrine disrupting chemicals: effects on endocrine glands. *Front Endocrinol*. 2019. DOI: 10.3389/fendo.2019.00178.
- EFSA Scientific Committee. Scientific Opinion on the hazard assessment of endocrine disruptors: scientific criteria for identification of endocrine disruptors and appropriateness of existing test methods for assessing effects mediated by these substances on human health and the environment. *EFSA Journal*. 2013. doi: 10.2903/j.efsa.2013.3132.
- <https://www.endocrinedisruption.org/interactive-tools/tedx-list-of-potential-endocrine-disruptors/search-the-tedx-list#sname=&searchfor=any&sort-by=chemname&action=search&searchcats=all&sort-by=chemname>
- Soto A, Schaeberle C, Sonnenschein C. From Wingspread to CLARITY: a personal trajectory. *Nature Reviews Endocrinology*. 2021. DOI:10.1038/s41574-020-00460-3.
- https://ec.europa.eu/commission/presscorner/api/files/document/print/en/qanda_23_5793/QANDA_23_5793_EN.pdf
- Scott A Elias. Human Habitation of the Cryosphere. Reference Module in Earth Systems and Environmental Sciences. Elsevier. 2024. DOI: 10.1016/B978-0-323-85242-5.00003-8.
- UN Environment programme <https://www.unep.org/topics/chemicals-and-pollution-action/pollution-and-health/persistent-organic-pollutants-pops/why-geraadpleegd-oktober-2024>.
- Predieri B, Iughetti L, Bernasconi S, et al. Effecten van hormoonregulerende chemicaliën bij kinderen: wat weten we en wat moeten we leren? *Int J Mol Sci*. 2022. DOI: 10.3390/ijms231911899.
- Singh RD, Koshta K, Tiwari R, et al. Developmental Exposure to Endocrine Disrupting Chemicals and Its Impact on Cardio-Metabolic-Renal Health. *Front Toxicol*. 2021. DOI: 10.3389/ftox.2021.663372.
- Caserta D, Bordini G, Ciardo F, et al. The influence of endocrine disruptors on a selected population of infertile women. *Gynecol Endocrinol*. 2013. DOI: 10.3109/09513590.2012.758702.
- Rattan S, Zhou C, Chiang C, et al. Exposure to endocrine disruptors during adulthood: consequences for female fertility. *J Endocrinol*. 201. DOI: 10.1530/JOE-17-0023.
- Lopez-Rodriguez D, Franssen D, Heger S, Parent AS. Endocrine-disrupting chemicals and their effects on puberty. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2021. DOI: 10.1016/j.beem.2021.101579.
- Criswell R, Crawford KA, Bucinca H et al. Endocrine-disrupting chemicals and breastfeeding duration: a review. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2020. DOI: 10.1097/MED.0000000000000577.
- Encarnação T, Pais AA, Campos MG et al. Endocrine disrupting chemicals: Impact on human health, wildlife and the environment. *Sci Prog*. 2019. DOI: 10.1177/0036850419826802.
- Macedo S, Teixeira E, Gaspar TB et al. Endocrine-disrupting chemicals and endocrine neoplasia: A forty-year systematic review. *Environ Res*. 2023. DOI: 10.1016/j.envres.2022.114869.
- Wilkenfeld SR, Lin C, Frigo DE. Communication between genomic and non-genomic signaling events coordinate steroid hormone actions. *Steroids*. 2018. DOI: 10.1016/j.steroids.2017.11.005.
- Ma HY, Chen S, Du Y. Estrogen and estrogen receptors in kidney diseases. *Ren Fail*. 2021. DOI: 10.1080/0886022X.2021.1901739.
- Rizzo R, Bortolotti D, Rizzo S et al. Cellular Mechanisms of Endocrine Disruption. In: Marci, R. (eds) *Environment Impact on Reproductive Health*. Springer, Cham 2023. DOI: 10.1007/978-3-031-36494-5_2.
- Hoover RN, Hyer M, Pfeiffer RM et al. Adverse health outcomes in women exposed in utero to diethylstilbestrol. *N Engl J Med*. 2011. DOI: 10.1056/NEJMoa1013961.
- Amir S, Shah STA, Mamoulakis C et al. Endocrine Disruptors Acting on Estrogen and Androgen Pathways Cause Reproductive Disorders through Multiple Mechanisms: A Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2021. DOI: 10.3390/ijerph18041464.
- Marquardt RM, Kim TH, Shin JH et al. Progesterone and Estrogen Signaling in the Endometrium: What Goes Wrong in Endometriosis? *Int J Mol Sci*. 2019. DOI: 10.3390/ijms20153822.
- Farrugia F, Aquilina A, Vassallo J et al. Bisphenol A and Type 2 Diabetes Mellitus: A Review of Epidemiologic, Functional, and Early Life Factors. *Int J Environ Res Public Health*. 2021. DOI: 10.3390/ijerph18020716.
- Penning TM. Hydroxysteroid dehydrogenases and precursor regulation of steroid hormone action. *Hum Reprod Update*. 2003. DOI: 10.1093/humupd/dmg022.
- Makarov MV, Trammell SAJ, Migaud ME. The chemistry of the vitamin B3 metabolome. *Biochem Soc Trans*. 2019. DOI: 10.1042/BST20180420.
- Lachance Y, Luu-The V, Labrie C, et al. Characterization of human 3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase/delta 5-delta 4-isomerase gene and its expression in mammalian cells. *J Biol Chem*. 1990. Erratum in: *J Biol Chem*. 1992. PMID: 2243100.
- Allgood VE, Cidlowski JA. Vitamin B6 modulates transcriptional activation by multiple members of the steroid hormone receptor superfamily. *J Biol Chem*. 1992. PMID: 1310983.
- Hatami M, Vahid F, Esmaeil Akbari M et al. The Vitamins Involved in One-Carbon Metabolisms are Associated with Reduced Risk of Breast Cancer in Overall and Subtypes. *Int J Vitam Nutr Res*. 2020. DOI: 10.1024/0300-9831/a000501.
- Aceves C, Anguiano B, Delgado G. Is iodine a gatekeeper of the integrity of the mammary gland? *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. 2005. DOI: 10.1007/s10911-005-5401-5.
- Cuenca-Micó O, Aceves C. Micronutrients and Breast Cancer Progression: A Systematic Review. *Nutrients*. 2020. DOI: 10.3390/nu12123613.
- Pavelka S. Metabolism of bromide and its interference with the metabolism of iodine. *Physiol Res*. 2004. PMID: 15119938.
- Waugh DT. Fluoride Exposure Induces Inhibition of Sodium/Iodide Symporter (NIS) Contributing to Impaired Iodine Absorption and Iodine Deficiency: Molecular Mechanisms of Inhibition and Implications for Public Health. *Int J Environ Res Public Health*. 2019. DOI: 10.3390/ijerph16061086.
- Matthews JM, Sunde M. Zinc fingers—folds for many occasions. *IUBMB Life*. 2002. DOI: 10.1080/15216540216035.
- Ing NH. Steroid hormones regulate gene expression posttranscriptionally by altering the stabilities of messenger RNAs. *Biol Reprod*. 2005. DOI: 10.1095/biolreprod.105.040014.
- Excoffon L, Guillaume YC, Woronoff-Lemsi MC. Magnesium effect on testosterone-SHBG association studied by a novel molecular chromatography approach. *J Pharm Biomed Anal*. 2009. DOI: 10.1016/j.jpba.2008.10.041.
- Kang CH, Molagoda IMN, Choi YH. Apigenin promotes TRAIL-mediated apoptosis regardless of ROS generation. *Food Chem Toxicol*. 2018. DOI: 10.1016/j.fct.2017.12.018.
- Zhang E, Zhang Y, Fan Z et al. Apigenin Inhibits Histamine-Induced Cervical Cancer Tumor Growth by Regulating Estrogen Receptor Expression. *Molecules*. 2020. DOI: 10.3390/molecules25081960.
- Pham TH, Page YL, Percevault F, et al. Apigenin, a Partial Antagonist of the Estrogen Receptor (ER), Inhibits ER-Positive Breast Cancer Cell Proliferation through Akt/FOXO1 Signaling. *Int J Mol Sci*. 2021. DOI: 10.3390/ijms22010470.
- Sears ME. Chelation: harnessing and enhancing heavy metal detoxification—a review. *ScientificWorldJournal*. 2013. DOI: 10.1155/2013/219840.
- Tang EL, Rajarajeswaran J, Fung SY et al. Antioxidant activity of Coriandrum sativum and protection against DNA damage and cancer cell migration. *BMC Complement Altern Med*. 2013. doi: 10.1186/1472-6882-13-347.
- Scandar S, Zadra C, Marcotullio MC. Coriander (Coriandrum sativum) Polyphenols and Their Nutraceutical Value against Obesity and Metabolic Syndrome. *Molecules*. 2023. DOI: 10.3390/molecules28104187.
- Gillesen A, Schmidt HH. Silymarin as Supportive Treatment in Liver Diseases: A Narrative Review. *Adv Ther*. 2020. DOI: 10.1007/s12325-020-01251-y.
- Principi M, Di Leo A, Prizzi M et al. Phytoestrogens/insoluble fibers and colonic estrogen receptor β : randomized, double-blind, placebo-controlled study. *World J Gastroenterol*. 2013. DOI: 10.3748/wjg.v19.i27.4325.
- Dupuis ML, Conti F, Maselli A et al. The Natural Agonist of Estrogen Receptor β Silibinin Plays an Immunosuppressive Role Representing a Potential Therapeutic Tool in Rheumatoid Arthritis. *Front Immunol*. 2018. DOI: 10.3389/fimmu.2018.01903.
- Anastasi E, Scaramuzzino S, Viscardi MF et al. Efficacy of N-Acetylcysteine in Endometriosis-Related Pain, Size Reduction of Ovarian Endometriomas, and Fertility Outcomes. *Int J Environ Res Public Health*. 2023. DOI: 10.3390/ijerph20064686.
- Jannatfar R, Parivar K, Roodbari NH et al. Effects of N-acetyl-cysteine supplementation on sperm quality, chromatin integrity and level of oxidative stress in infertile men. *Reprod Biol Endocrinol*. 2019. DOI: 10.1186/s12958-019-0468-9.

ENERGETICA
Natura®