

## POVZROČITELJI ENDOKRINIH MOTENJ

Lucija PERHARIČ<sup>1</sup>

Inštitut za varovanje zdravja RS, Trubarjeva 2, SI-1000 Ljubljana

### IZVLEČEK

V zadnjih dveh desetletjih smo bili priče številnim zaskrbljujočim poročilom o snoveh, ki lahko motijo endokrino (hormonsko) ravnovesje tako pri človeku kot pri drugih bitjih. Povzročitelj endokrinih motenj (PEM) je od zunaj vnesena kemična snov oziroma mešanica snovi, ki preko sprememb v delovanju hormonov povzroča neželene učinke na zdravje posameznega organizma ali njegovega potomstva oziroma (sub)populacije. Mehanizmi delovanja so številni in pestri. PEM se pripisujejo številni učinki: od komaj zaznavnih sprememb v fiziologiji in spolnem vedenju do stalno spremenjene spolne diferenciacije pri vodnih organizmih; pri človeku pa upadanje v kvaliteti semenčic, spremenjeno razmerje med moškimi in ženskimi potomci, naraščanje razvojnih anomalij spolnih organov pri moških, prezgodnja puberteta, moteno delovanje živčnega in imunskega sistema in zvišana pogostost rakavih obolenj v hormonsko odzivnih tkivih. Vrednotenje učinkov je težavno zaradi kompleksnih povezav med različnimi komponentami hormonskega sistema, starosti in razvojne stopnje izpostavljenega organizma. Izpostavljenost različnim odmerkom v različnih obdobjih življenja lahko povzroči različne učinke. Nesporno je, da nekateri PEM, kot so perzistentni organski onesnaževalci (DDT, PCB), povzročajo motnje delovanja hormonskega sistema pri visokih odmerkih. Polemika v zvezi s povezavo med izpostavljenostjo nizkim odmerkom in razvojem neželenih učinkov se nadaljuje. Kljub biološki verjetnosti, ni zanesljivih dokazov za direktno vzročno povezavo. Najšibkejši člen so pomanjkljivi podatki o izpostavljenosti, ki so kritični za izdelavo verodostojne ocene tveganja. Ob upoštevanju znanih vplivov endogenih in eksogenih hormonov obstaja verjetnost, da PEM vplivajo na razmnoževanje in povzročajo razvojne motnje. Zaskrbljenost je utemeljena z vidika izsledkov pri laboratorijskih živalih in organizmih v okolju. Vendar je pri ekstrapolaciji na človeka potrebna previdnost in upoštevanje dejstva, da vzročna povezanost v večini primerov zazdaj ni dokazana. Zato področje PEM ostaja pomembna raziskovalna prioriteta.

Ključne besede: endokrine motnje, kemikalije, pregled literature

### ABSTRACT

The last two decades have witnessed several concerned reports on substances which may disturb endocrine (hormonal) balance in man and wildlife. An endocrine disruptor (ED) is an exogenous substance or mixture that alters function(s) of the endocrine system and consequently causes adverse health effects in an intact organism, or its progeny, or (sub)populations. Multiple and variable mechanisms of action are involved. The ascribed effects of EDs range from subtle changes in physiology and sexual behaviour to permanently altered sexual differentiation in aquatic organisms; a decline in sperm quality, altered sex ratio, an increase in congenital malformations, precocious puberty, neurobehavioral and immune disturbances and an increased incidence of cancer in hormonally sensitive tissues in man. Their evaluation proves difficult due to the complex relationships among various components of the endocrine system, the effects of age and the developmental stage of exposed organisms. Further, exposure to different doses at various life stages may cause diverse effects. There is little doubt that some EDs, i.e. persistent organic pollutants, may cause endocrine disruption at high doses. However, the association between low-dose exposure and untoward endocrine effects remains controversial. Despite biological plausibility there is no reliable evidence of a causal relationship. The weakest link hindering a credible risk assessment represent the insufficient exposure data. In view of the known effects of endogenous and exogenous hormones it is possible, that EDs affect the reproduction and disturb the development of the progeny. These concerns are substantiated by the results in laboratory animals and wildlife. However, in extrapolating to humans

<sup>1</sup> mag., dr. med.

caution is required, as so far most of the proposed associations have not been proven, and the area of EDs remains an important research priority.

Keywords: chemicals, endocrine disruption, literature review

## 1 UVOD

V zadnjih dveh desetletjih je bilo tako v strokovni literaturi kot v medijih mogoče zaslediti vse več poročil o snoveh, ki motijo endokrino (hormonsko) ravnovesje tako pri človeku kot pri drugih bitjih. Na podlagi teh poročil so številne organizacije med drugimi Evropska komisija, Svetovna zdravstvena organizacija in Agencija za varstvo okolja iz ZDA začele izvajati aktivnosti, ki naj bi problem osvetlile s številnih trenutno nepopolno pojasnenih in spornih vidikov (Groshart in Okkerman, 2000; IPCS, 2000; Reiter *et al.*, 1998; Safe, 2000). Prispevek podaja pregled novejših strokovnih literatur s tega področja.

### 1.1 Definicija

Povzročitelj endokrinih motenj (PEM) je od zunaj vnesena kemična snov oziroma mešanica snovi, ki preko sprememb v delovanju hormonov povzroča neželene učinke na zdravje posameznega organizma ali njegovega potomstva oziroma (sub)populacije. (Damstra *et al.*, 2002).

### 1.2 Fiziologija endokrinih organov

Med endokrine organe sodijo: hipofiza, ščitnica, obščitnične žleze, dojke, ledvice, nadledvični žlezi, trebušna slinavka, spolne žleze (jajčnika pri ženski in moda pri moškem) in kosti. Glavna žleza z notranjim izločanjem je hipofiza. Na delovanje hipofize vplivajo snovi, ki se izločajo iz hipotalamusa (možgansko jedro), in hormoni, ki jih izločajo ostale endokrine žleze in lahko vplivajo na delovanje hipofize preko hipotalamusa ali pa direktno. V zdravem organizmu se neprestano vzdržuje hormonsko ravnotežje v večini primerov po principu negativne povratne zveze. Poleg vertikalnih povezav na osi hipotalamus-hipofiza-posamezna endokrina žleza obstajajo tako med endokrinimi kot tudi drugimi organi številne navzkrižne povezave. Zato je proučevanje učinkov snovi na hormonski sistem in razlikovanje med primarnimi in sekundarnimi učinki neke snovi zelo zapleteno (Damstra *et al.*, 2002; Kumar in Clark, 2002).

## 2 MOREBITNI UČINKI PEM

Znano je, da nekatera zdravila lahko vplivajo na delovanje endokrinega sistema (Kumar & Clark, 2002). Poleg tega je bilo ugotovljeno, da lahko perzistentni organski polutanti (POP) kot sta diklorodifenil trikloroetan (DDT) in poliklorirani bifenili (PCB) v visokih odmerkih povzročijo spremembe v delovanju žlez z notranjim izločanjem. Obstaja sum, da je zaradi izpostavljenosti kemikalijam prišlo do nekaterih zaskrbljujočih učinkov tako na zdravje ljudi kot tudi drugih bitij v okolju (Damstra *et al.*, 2002; Holoubek *et al.*, 2000). Na seznamu snovi, ki so osumljene, da motijo hormonsko ravnovesje se nahaja preko 500 snovi, med njimi mnoga fitofarmacevstka sredstva, toda večina od teh snovi je bila na seznam uvrščena zaradi strukturne podobnosti z znanimi PEM (Groshart in Okkerman, 2000).

## 2.1 Morebitni učinki PEM pri človeku

Raziskovalci že več desetletij ugotavljajo upad količine in kvalitete semenčic v nekaterih predelih sveta (Jouannet *et al.*, 2001). V RS so sodelavci Klinike za umetno oploditev v Ljubljani izpeljali študijo, v kateri so med 1983 in 1996 pregledali 2343 zdravih moških, partnerjev žensk z boleznimi jajcevodov. Ugotovili so znižanje koncentracije semena za 0,67%/leto rojstva pri moških rojenih med leti 1940 in 1960, pri tistih rojenih kasneje pa porast. Z izjemo progresivne gibljivosti niso ugotovili nobenih sprememb v kvaliteti semenčic. Kot možne razloge za svoje ugotovitve so navedli: socialno ekonomsko stanje, psihološki stres in dejavnike okolja, ki pa jih v tej študiji niso podrobneje proučili (Zorn *et al.*, 1999). Ugotavljanje vzrokov za spremembe kvalitete in kvantitete semenčic je težavno zaradi številnih med seboj prepletajočih se tako populacijskih kot metodoloških dejavnikov, ki vplivajo na značilnosti semenčic (Jouannet *et al.*, 2001).

Številni avtorji opozarjajo na znižano razmerje moško/žensko potomstvo pri izpostavljenosti etanolu, anestetikom, dioksinom, vinklozolinu. V epidemioloških študijah so ugotavljali znižano plodnost pri ljudeh izpostavljenih tobaku, kmetovalcih izpostavljenih visokim odmerkom pesticidov, in ljudem, ki uživajo prehrano z visoko vsebnostjo PCB oziroma živega srebra. Pri ljudeh izpostavljenih 2,4 diklorofenoksiocetni kislini (2,4 D), DDT in heksaklorobenzenu (HCB) so ugotovili naraščanje pogostosti spontanih splavov. Na podlagi raziskav so ugotovili tudi porast razvojnih anomalij moških spolnih organov, prezgodnje pubertete, endometrioze ter motenj nevrološkega razvoja in vedenja. Vendar pa zazdaj odgovora na vprašanje: ali so te spremembe dejansko posledica motenj delovanja hormonskega sistema še nimamo (Damsta *et al.*, 2002).

Mnoge med nami skrbi porast pogostosti raka v hormonsko odzivnih tkivih. Vzročna povezava med izpostavljenostjo povzročiteljem hormonskih motenj in razvojem raka zazdaj ni dokazana (Damsta *et al.*, 2002). Tako v svetu kot pri nas izrazito narašča pogostost raka dojke (Sasco, 2001; Pompe Kirn *et al.*, 2002). Znani dejavniki tveganja za razvoj raka dojke je poleg genetske nagnjenosti kumulativna izpostavljenost estrogenom. Nekateri avtorji povezujejo porast raka dojke z izpostavljenostjo POPom kot so DDT, diklorodifenil dikloroetilenu (DDE), PCB, HCB, vendar dosedanja podatki ne nakazujejo direktne vzročne povezave. Ob tem velja poudariti, da ima morda kritično vlogo izpostavljenost v zgodnjem življenjskem obdobju, ki pa je slabo opredeljena. Poleg tega je zanimiva ugotovitev, da ženske, ki uživajo velike količine fitoestrogenov (ženskih hormonov v nekaterih živilih rastlinskega izvora npr. soje) redkeje zbolijo za rakom dojke, kar meče senco na trditev, da naj bi ksenoestrogeni prispevali k nastanku raka na dojki (Damstra *et al.*, 2002; Holoubek *et al.*, 2000).

Raziskave, ki skušajo ugotoviti vzročno povezavo med izpostavljenostjo PEM in razvojem bolezni pri človeku se med seboj težko primerjajo, ker so podatki zbrani pri različnih starostih, v različnih razmerah izpostavljenosti z značilnim pomanjkanjem podatkov o izpostavljenosti v kritičnih življenjskih obdobjih, uporabljena je različna metodologija, in nenazadnje so koncentracije in učinkovitost PEM nižje od endogenih hormonov (Damstra *et al.*, 2002).

### 2.3 Morebitni učinki PEM pri drugih živih bitjih

Pri **tjulenjih** izpostavljenih PCB in DDE so raziskovalci ugotovili neželene učinke na razmnoževanje in delovanje imunskega sistema. Mehanizem zazdaj ni znan (Bergman, 1999). Pri **pticah** izpostavljenih DDT so ugotovili tanjšanje jajčne lupine in spremenjeno funkcijo spolnih žlez, kar je imelo za posledico zmanjšanje populacij ptic. Predlagani so bili naslednji možni mehanizmi: motena oskrba s kalcijem, inhibicija karbonatne anhidraze in sprememba steroidnih receptorjev (Damstra *et al.*, 2002). Nekateri avtorji pripisujejo pojav sprememb na razmnoževalnih organih in razvojnih anomalij pri **aligatorjih** v jezeru Apopka (Florida) posledicam razlitja organoklorinih pesticidov (Guillette *et al.*, 1999). Raziskovalci ugotavljajo zmanjševanje populacij **dvoživk** po celem svetu, vendar so podatki za vzročno povezavo s PEM nezadostni. Odpadne vode iz kanalizacije in papirne industrije negativno vplivajo na reproduktivno sposobnost **rib**. Mehanizem zazdaj ni pojasnjen. Vpliv tributilkositrinih spojin, ki so se do nedavnega uporabljale v premazih za zaščito plovil, na **morske nevretenčarje**, je eden od redkih primerov, kjer je vloga PEM verodostojno dokazana. Androgeno delovanje teh snovi povzroča maskulinizacijo morskih polžev in posledično zmanjšanje njihovih populacij (Damstra *et al.*, 2002).

## 3 MEHANIZMI DELOVANJA, ODNOS ODMEREK/UČINEK, IZPOSTAVLJENOST PEM

### 3.1 Mehanizmi delovanja

Obstajajo številni podatki na molekularnem nivoju, ki pojasnjujejo pestre mehanizme delovanja PEM. Kemikalije lahko vplivajo na sintezo, transport in metabolizem hormonov. Lahko oponašajo ali nasprotujejo endogenim hormonom. Zazdaj povezava med učinki in mehanizmi ni popolnoma pojasnjena. Izpostavljenost istemu odmerku v različnih razvojnih obdobjih lahko povzroči različne učinke. Učinki so zaradi kompleksnosti hormonskega sistema težko predvidljivi. Zaradi številnih vertikalnih in horizontalnih povezav endokrinega sistema v intaktnem organizmu, ki jih je na molekularnem nivoju nemogoče simulirati, je pri ekstrapolaciji iz *in vitro* na *in vivo* potrebna velika mera previdnosti (Damstra *et al.*, 2002).

### 3.2 Odnos odmerka/učinek

V toksikologiji velja pravilo, ki ga je pred šesto leti postavil oče sodobne toksikologije Paracelsus: Vse snovi so strupene, pravilni odmerek loči zdravilo od strupa. Odnos odmerka/učinek pa je s povzročitelji PEM dobil novo kontradiktorno razsežnost. PEM naj bi imeli učinek pri nižjih odmerkih, kot je potrebno za učinke na druge ciljne organe, ker so endogeni hormoni v organizmih že zastopani v fizioloških koncentracijah. V nekaterih študijah je bila ugotovljena bifazična krivulja odnosa odmerka/učinek, kar pomeni, da je bil v nekaterih primerih ugotovljen večji učinek pri nižjem kot pri višjem odmerku, čeprav zazdaj ni jasno ali je ta ugotovitev klinično relevantna. Poleg tega ima lahko isti odmerek različne učinke glede na starost organizma (Cross, 2001; Damstra *et al.*, 2002). Pri načrtovanju študij, ki ugotavljajo učinke na hormonsko ravnovesje, sta zato poleg upoštevanja vplivov kot so genetska nagnjenost, spol, prehrana, sočasne bolezni in izpostavljenost drugim agensom še posebej pomembni: izbira testnega odmerka in starost organizma.

Posebnosti odnosa odmerok/učinek v zvezi s PEM so postavile pod vprašaj ustreznost klasičnih toksikoloških testnih metod, vendar je treba poudariti, da študije v katerih so ugotovili učinek pri nizkih odmerkih, po večini niso bile ponovljive in predstavljajo eno od najbolj spornih področij v toksikologiji (Ashby, 2000).

### 3.3 Izpostavljenost PEM

Trenutno predstavljajo najšibkejšo točko pri vrednotenju možnih učinkov PEM pomanjkljivi podatki o izpostavljenosti. Obseg in trend izpostavljenosti sta za nizke odmerke pretežno neznana. Podatki o izpostavljenosti so omejeni na skupine izpostavljene visokim odmerkom predvsem POP pri kemičnih nesrečah. Potencialni viri PEM so hrana, voda, zrak in predmeti splošne rabe. Medtem, ko je vsebnost v posameznih segmentih okolja relativno dobro opredeljena, so podatki o vsebnosti potencialnih PEM v krvi in tkivih z izjemo človeškega mleka in v nekaterih primerih maščobnega tkiva skopi. Prav tako je pretežno opredeljena izpostavljenost v kritičnih razvojnih obdobjih (Damstra *et al.*, 2002).

Kvantifikacija izpostavljenosti in ugotavljanje biološko učinkovitega odmerka sta zato predmet intenzivnih raziskav.

## 4 SKLEPI

V strokovni literaturi najdemo številne namige in sume, da kemične snovi lahko povzročajo motnje v delovanju hormonskega sistema pri ljudeh in drugih bitjih v okolju. Glede na znane vplive endogenih hormonov, stranske učinke nekaterih zdravil, izsledke *in vitro* in *in vivo* študij na poskusnih živalih in bitjih v okolju in učinke pri ljudeh izpostavljenih visokim odmerkom POP je zaskrbljenost utemeljena. Vsekakor obstaja biološka verjetnost, da kemikalije lahko motijo hormonsko ravnovesje. Vendar pa zazdaj vzročna povezanost med izpostavljenostjo nizkim odmerkom in učinki ni dokazana. Medtem ko potekajo intenzivne raziskave PEM, pa je ustrezno budno sledenje razvoja področja in uporaba previdnostnega principa v smislu zmanjševanja izpostavljenosti do najmanjše praktično dosegljive meje.

## 5 LITERATURA

- Ashby, J. 2000. Getting the problem of endocrine disruption into focus: The need for a pause for thought. *APMIS* 108: 805-13.
- Bergman, A. 1999. Health condition of the Baltic grey seal (*Halichoreus grypus*) during two decades. Gynaecological health improvement but increased prevalence of colonic ulcers. *APMIS*, 107:270-282.
- Cross, F.B. 2001. Legal implications of hormesis. *Hum Exper Toxicol*, 20: 122-128.
- Damstra, T. *et al.* 2002. G. Global Assessment of the State-of-the-Science of Endocrine Disruptors. Geneva, WHO: 180 str.
- Groshart, Ch. in Okkerman, P.C. 2000. Towards the establishment of a priority list of substances for further evaluation of their role in endocrine disruption. Final Report. Delft. European Commission DG ENV 53 str.
- Guillette, L.J.Jr., *et al.* 1999. Serum concentrations of various environmental contaminants and their relationship to sex steroid concentrations and phallus size in juvenile american alligators. *Arch Environ Contam Toxicol*, 36, 4:447-455.
- Holoubek, I. *et al.* 2000. Persistent, Bioaccumulative and Toxic Chemicals in Central and Eastern European Countries- State-of- the- art-Report. RECETOX\_TOCOEN, Brno, 2000 ([www.recetox.muni.cz/](http://www.recetox.muni.cz/)).
- IPCS. Endocrine disruptors. *IPCS News*: 12: 4-5.

- Jouannet, P. *et al.* 2001. Semen quality and male reproductive health: the controversy about human sperm decline. *APMIS* 109: 333-344.
- Kumar P & Clark M (Ur). *Clinical Medicine*, W.B. Saunders, Edinburgh, 2002.
- Pompe Kirn *et al.* 2002 (ur). Register raka za Slovenijo. Incidenca raka v Sloveniji 1999. Poročilo št. 41. Onkološki Inštitut, Ljubljana.
- Reiter, M.W. *et al.* 1998. The US federal framework for research on endocrine disruptors and an analysis of research programs supported during fiscal year 1996. *Environ Health Perspec*, 106: 105-113.
- Safe, S.H. 2000. Endocrine disruptors and human health-Is there a problem? An update. *Environ Health Perspec*, 108: 487- 493.
- Sasco, A.J. 2001. Epidemiology of breast cancer : an environmental disease? *APMIS*, 109: 321-33.
- Zorn, B. *et al.*, 1999. Semen quality changes among 2343 healthy Slovenian men included in an IVF-ET programme from 1983 to 1996. *Int J Androl*, 22: 178-183.