

Endokrinní disruptory – neviditelná hrozba – editorial

B. Bendlová

Endokrinologický ústav Praha, ředitelka doc. RNDr. Běla Bendlová, CSc.

Tajtáková M et al. Možný vplyv génového polymorfizmu v oblasti GSTs génov na sérovú hladinu polychlorovaných bifenylov (PCB). Vnitř Lék 2013; 59(5): 352–356.

Studií, které hodnotí zdravotní rizika dopadů environmentálního znečištění na lidské zdraví a dokonce genetickou vnímavost jedince k polutantu, v tomto případě polychlorovaným bifenyly (PCB), není v naší ani ve světové literatuře mnoho, proto každá takováto práce je vítaná. Plíživá environmentální rizika jsou všeobecně podceňována a přitom jejich dlouhodobý negativní vliv na zdraví obyvatel je nezpochybnitelný.

Polychlorované bifenyly působí jako **endokrinní disruptory (ED)**, tzn. **interagují s endokrinním systémem** a narušují jemnou hormonální rovnováhu. To má za následek řadu pozorovaných poruch reprodukce jak u žen, tak u mužů. Zvýšené hladiny PCB asociují i s vyšším výskytem nádorových onemocnění prostaty, prsu a endometria, ale i s poruchami funkce štítné žlázy, s nervovými a psychickými poruchami, dokonce s poruchami imunitního systému. PCB jsou však pouze jedněmi z mnoha tisíců chemických látek, které v posledních desetiletích chrlí chemický průmysl v obrovském množství. Příroda i lidé jsou tomuto náporu chemických látek vystaveni ve svém každodenním životě a přitom jejich dopady na přírodu a lidské zdraví nejsou zdaleka zhodnoceny.

Endokrinní disruptory jsou definovány jako exogenní látky, nebo směsi látek, které mění funkci endokrinního

systému a následně způsobují nepříznivé účinky na zdraví jedince, jeho potomstva či celé populace [1–4].

Endokrinní disruptory působí na různých úrovních endokrinního systému, zejména na:

1. biosyntézu hormonů,
2. degradaci hormonů,
3. transport hormonů,
4. vazbu hormonů na receptory,
5. transkripci genů (přímo či epigenetickým mechanismem).

Působení ED má svá specifika. Podobně jako hormony účinkují již ve velmi malém množství. Klinické důsledky expozice velmi záleží na věku postiženého. Největší riziko ED představují pro plod v prenatálním období, kdy dochází k vývoji orgánů a nervového systému, citlivé je i neonatální období, rané dětství a období puberty. ED působí s velkou latencí, tzn. jejich účinky se mohou projevit až po mnoha letech. Zcela běžné, velmi nebezpečné a přitom prakticky neprobádané je působení ED v nejrůznějších směsích, kdy dochází k vzájemným interakcím a často k synergii účinku. Pozorován je i transgenerační přenos účinků ED, způsobený spíše vlivem ED na epigenetické mechanismy (ovlivnění transkripce určitých genů), které se dědí z generace na generaci, než vznikem mutací genů. Netradiční je i závislost

na dávce, u některých ED je pozorován tzv. U tvar křivky vyjadřující závislost účinku na dávce, tzn. nejrizikovější jsou velmi nízké a pak až poměrně vysoké koncentrace ED, nebo naopak invertovaný tvar U [2].

Endokrinní disruptory jsou chemicky velmi heterogenní skupinou látek, od složitých aromatických, většinou různě substituovaných organických látek až po těžké kovy, jejichž společným jmenovatelem je schopnost interakce s hormonální regulací.

Mezi endokrinní disruptory patří chemické látky, které mají své uplatnění zejména jako:

- průmyslová rozpouštědla a lubrikanty a jejich vedlejší produkty (např. PCB, polychlorované bifenyly, dioxiny),
- plasty a plastifikátory (např. bisfenol A, ftaláty aj.),
- pesticidy a insekticidy (např. endosulfan, toxafen, aldrin, dieldrin, dichlordifenyltrichloreten – DDT, DDD, furany, metoxychlor aj.),
- fungicidy (např. vinclozolin),
- zpomalovače hoření (např. hexabromcyklododekan – HBCDD),
- detergenty (např. alkylfenolické polyetoxyláty),
- farmaceutické výrobky (např. diethylsilbestrol – DES),
- dentální výplně (např. dimetylakrylát bisfenolu A),

- kosmetické výrobky (např. parabeny, cyklické metylované siloxany aj.),
- výroba potravin, např. anabolika v mase (např. zearalenon, steroidní a nesteroidní estrogény) aj.

Tyto látky se tedy nacházejí v mnoha běžných výrobcích, jako jsou potraviny, plastové láhve, obaly na potraviny, hračky, čisticí prostředky, kosmetika, některé stavební materiály a vybavení vnitřních prostor (laminátové podlahy, linolea, izolační fólie, krytiny, nábytek z umělých materiálů atd.), pesticidy, fungicidy, herbicidy, doprava a některé odpady jsou také zdrojem ED. Nesmíme zapomenout ani na přírodní látky s endokrinní aktivitou. Jsou to tzv. fytoestrogeny, což jsou četné rostlinné fenoly, které vykazují působení velmi slabých estrogenů, respektive antiestrogenů. Jsou zastoupeny v rostlinách z čeledi bobovitých, zejména v sóji. Některé diety, např. asijská strava či vegetariánská strava, jsou spojeny s vyšším příjmem těchto látek, kdy lze vysledovat jejich působení na endokrinní systém. Značné množství přirozených hormonů a jejich derivátů, jejichž původ je v antikoncepci či v živočišné výrobě, se dostává do odpadních vod, ze kterých se velmi těžko odstraňují, při recyklaci tak může docházet k jejich kumulaci v pitné vodě.

K expozici antropogenním ED dochází zejména pitím kontaminované vody a požitím kontaminované potravy, transdermálně (např. kosmetické výrobky, kontaktem s kontaminovanou půdou aj.) a dýcháním těkavých ED (např. doprava, lokální topeniště, spalování odpadků, uzavřené prostory s těkavými ED). Lidé pracující s pesticidy, fungicidy a průmyslovými chemikáliemi mají vysoké riziko expozice a tím i zvýšené riziko reprodukční nebo endokrinní abnormality.

Mnoho z těchto chemických látek je lipofilní povahy, navíc těžko biodegradovatelných, proto se ukládají do tukové tkáně. Jsou velmi **perzistentní**, tzn., že odolávají degradačním procesům v ekosystému, a dochází

tak k jejich **bioakumulaci**, tzn. zvyšování koncentrace v prostředí. V tomto ohledu je třeba zmínit nebezpečí konzumace kontaminovaných tučných dravých ryb (tuňáka, lososa), kdy dochází k akumulaci ED potravním řetězcem. I když jsou mořské ryby doporučovány jako vhodný zdroj jodu a zdraví prospěšných polynenasycených mastných kyselin, číhá na nás zároveň nebezpečí ze znečištěných moří. Nejvyšší míru perzistence a bioakumulace vykazují např. DDT, PCB, dioxiny. Většina perzistentních organických polutantů (POPs) splňujících kritéria Stockholmské konvence (<http://chm.pops.int>) patří mezi endokrinní disruptory.

Mechanismus působení ED je velmi pestrý a není zdaleka u všech substancí prozkoumán. Původně se mělo za to, že působí primárně na úrovni nukleárních receptorů pro estrogeny, androgeny, progesteron, tyreoidální hormony a retinoidy. Dnes známe mnohem širší rozsah různých mechanismů – ED působí prostřednictvím nukleárních, ale i membránových a cytoplasmatických receptorů, zasahují do enzymatických systémů, působí prostřednictvím epigenetických mechanismů a je popsána řada dalších míst působení na endokrinní systém.

Klíčovou roli hraje tzv. arylhydrokarbonový receptor (AhR), popsáný v roce 2001. Patří mezi nukleární receptory, jeho aktivace ovlivní transkripci responzivních genů.

Historické milníky

Na toxicitu DDT upozornila již v roce 1962 Rachel Carsonová ve své knize *Silent Spring*, v níž popisuje nebezpečí akumulace tohoto insekticidu v živočišných tkáních a v potravním řetězci, což ve svém důsledku vedlo k vymírání dravých ptáků, a to i v místech daleko vzdálených od místa použití DDT. Kniha vzbudila velký ohlas a v USA byl již v roce 1972 vydán zákaz používání DDT.

Od té doby přibývalo důkazů o neblahém vlivu různých chemických látek na endokrinní systém živočichů. V roce

1991 se sešla skupina vědců na konferenci ve Wingspredu. Předmětem diskuze byl dopad různých chemikálií na vývojové poruchy volně žijících zvířat. Konference navrhla pojem „endokrinní disruptor“ pro třídu chemických látek, které působí jako agonisté a antagonisté na receptorech pro estrogény, androgeny, hormony štítné žlázy a jiné hormony. V roce 2002 byl v rámci Mezinárodního programu chemické bezpečnosti (International Programme on Chemical Safety – IPCS), což je společný program Světové zdravotnické organizace (WHO) s UNEP (United Nations Environment Programme), vydán rozsáhlý dokument „Global Assessment of State of the Science of Endocrine Disruptors“. V roce 2009 vydává k této skupině látek své stanovisko americká Endokrinologická společnost [2]. V letošním roce publikuje opět WHO společně s UNEP velmi podrobnou zprávu „State of the Science of Endocrine Disrupting Chemicals – 2012“, která je aktualizovaným souhrnem vědeckých poznatků týkajících se endokrinních disruptorů, jejich vlivů na lidské zdraví a přírodu, zpráva vytyčuje i hlavní cíle dalších výzkumů [1].

Poznatků o vlivu a působení ED na organizmy, včetně člověka, rychle přibývá. Nejvíce prozkoumán je jejich vliv na funkci štítné žlázy, na poruchy reprodukce, onkogenní působení, vztah k nástupu a průběhu puberty a nejnověji pak jejich vliv na metabolismus kostí a tukové tkáně – v tomto směru jsou dokonce ED spojovány s pandemií obezity.

Jasně důkazy máme zejména z pozorování poruch u divokých zvířat exponovaných ED, z experimentů prováděných in vitro, případně in vivo na zvířecích modelech. Samozřejmě, že z etických důvodů není možné takové experimenty, které by měly ideální design, provádět na lidech. Nicméně existuje řada důkazů a indicií, které velmi silně hovoří pro negativní vliv ED na lidské zdraví. Konkrétním příkladem devastujících následků působení endo-

krinních disruptorů bylo užívání syntetického estrogenu diethylstilbestrolu (DES) jako léku. Ten byl před jeho zákazem v 70. letech minulého století předepsán více než 5 milionům těhotných žen jako prevence spontánního potratu a k podpoře vývoje plodu. U dětí těchto matek užívajících DES byly až v období puberty zjištěny poruchy pohlavního vývoje a vyšší riziko nádorových onemocnění pohlavních orgánů. Jiným extrémním příkladem je otrava ukrajinského prezidenta Viktora Juščenka, kdy mu byly naměřeny až 50 000krát vyšší koncentrace dioxinů v séru než u běžné populace. V paměti máme obraz jeho znetvořeného obličeje vlivem chlorakné, typického pro otravu polychlorovanými aromatickými látkami. Po 3,5 roku se tento stav značně zlepšil, je ale pravděpodobné, že se u něj v průběhu let budou objevovat další zdravotní komplikace.

Ostatní důkazy nejsou tak přímé, nicméně v posledních 20 letech se celosvětově prudce zvýšil výskyt hormonálních poruch. Alarmující je například, že za posledních 50 let byl u zdravých mužů zjištěn pokles počtu spermií o 50 %, každoročně významně klesá i kvalita spermií, u mužů je pozorován dlouhodobý trend poklesu hladin testosteronu vzhledem k věku, zvyšuje se incidence testikulárního karcinomu, vrozených malformací (kryptorchismus, hypospadie).

Podobně stoupá incidence poruch ovariální funkce, onemocnění prsu, včetně karcinomu prsu, a poruchy načasování puberty u žen. Nemluvě o stoupající incidenci mnoha výše zmíněných hormonálních, neuroendokrinních, imunitních a metabolických poruch, včetně obezity.

Cílem dalšího výzkumu je proto zdokonalit analytické metody pro stanovení velmi nízkých koncentrací ED v matrici, zaměřit se na hodnocení vztahu dávky a účinku, pokusit se monitorovat působení ED na organismus v různých vývojových stádiích, studovat interakce ED při působení na organismus, studovat vztah genotypu

a citlivosti k ED atd. Než získáme přesnější informace a další důkazy vlivu ED na zdraví člověka, měli bychom k této problematice přistupovat na základě **principu předběžné opatrnosti** a měli bychom se snažit, aby byly pokud možno tyto látky eliminovány z životního prostředí.

Dosud byly účinky polutantů z hlediska společenského a zdravotnického velmi podceňovány, právě pro jejich „zdnalivou neviditelnost“ a „nedostatek jasných důkazů“. Nicméně ve světě působí celá řada iniciativ, které na tato rizika upozorňují a snaží se situaci řešit.

Agentura **ECHA** (European Chemicals Agency; <http://echa.europa.eu>) je mezi regulačními orgány hlavním odborným aktérem při uplatňování a tvorbě zásadních právních předpisů EU o chemických látkách, které by měly sloužit ve prospěch lidského zdraví a životního prostředí. Agentura pomáhá podnikům tyto předpisy dodržovat, prosazuje bezpečné používání chemických látek, poskytuje o chemických látkách informace a zabývá se látkami, které vzbuzují obavy. ECHA monitoruje používání toxických látek ve výrobě a snaží se hledat jejich náhradu alternativními chemickými látkami s podobnými chemicko-fyzikálními vlastnostmi, které jsou však výrazně méně škodlivé pro organismus. Proces je však poněkud zdoluhavý, neboť řeší i ekonomicko-společenské důsledky těchto zásahů.

Zmíňme i novou evropskou chemickou politiku **REACH** (The Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals), která vznikla na základě nařízení Evropského parlamentu v roce 2007 (<http://www.reach.cz/>). Směrnice REACH stanoví povinnost poskytovat spotřebitelům informace o výskytu nejnebezpečnějších látek zařazených na kandidátní listinu („látek vzbuzujících mimořádné obavy“). Jde o látky karcinogenní, mutagenní, reprotoxické, perzistentní, bioakumulativní a toxické. Spotřebitelé tedy mohou od prosince roku 2008 požadovat informace o obsahu

látek vzbuzujících mimořádné obavy a při nákupu se pak vyhnout zboží obsahujícím některou z nebezpečných látek.

Problematika endokrinních disruptorů je v poslední době velmi diskutovaná. Dokonce na březnovém zasedání Evropského parlamentu přednesla švédská poslankyně A. Westlundová zprávu, ve které požaduje rychlé zavedení opatření chránících děti, mladé lidi a těhotné ženy. EU by měla vyvinout horizontální kritéria pro rozhodování, které látky patří mezi endokrinní disruptory, a přidat testy pro identifikaci endokrinních disruptorů do stávajících právních předpisů EU týkajících se chemických látek [5].

Určitě je to krok správným směrem. Čím méně rizikových látek bude v našem životním prostředí, tím zdravější budou lidé i příroda.

Je dobře, že se i na Slovensku a v České republice věnuje několik pracovišť této problematice. V Endokrino-logickém ústavu např. v rámci projektu IGA MZ ČR NT 13369-4 studujeme vliv ED na spermatogenezi a testikulární steroidogenezi [6].

Literatura

1. State of the Science of Endocrine disrupting chemicals – 2012. Ed. Bergman A, Heindel JJ, Jobling S, Kidd KA, Zoeller T. United Nations Environment Programme and World Health Organization 2013, 261 s.
2. Diamanti-Kandarakis E, Bourguignon JP, Giudice LC et al. Endocrine-disrupting chemicals: and Endocrine Society Scientific Statement. *Endocr Rev* 2009; 30: 293–342.
3. Casal-Casas C, Desvergne B. Endocrine disruptors: From endocrine to metabolic disruption. *Annu Rev Physiol* 2011; 73: 135–162.
4. Hrubá D. Endokrinní disruptory. *Hygiena* 2009; 54: 23–26.
5. Poslanci požadují lepší ochranu před látkami způsobujícími hormonální poruchy. Výbor pro životní prostředí, veřejné zdraví a bezpečnost potravin. Evropský parlament – Zpravodajství. 12. 3. 2013; www.europarl.europa.eu.
6. Kubátová J, Stárka L. Endokrinní disruptory a jejich vliv na spermatogenezi a testikulární steroidogenezi. *Diabetologie, metabolismus, endokrinologie, výživa* 2013; v tisku.

doc. RNDr. Běla Bendlová, CSc.

www.endo.cz

e-mail: bbendlova@endo.cz

Doručeno do redakce: 6. 5. 2013