

KEMIČNI MOTILCI ENDOKRINEGA SISTEMA

ENDOCRINE DISRUPTING CHEMICALS

AVTOR / AUTHOR:

Asist. dr. Darja Gramec Skledar, mag. farm.
Prof. dr. Lucija Peterlin Mašič, mag. farm.

*Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo,
Katedra za farmacevtsko kemijo,
Aškerčeva cesta 7, 1000 Ljubljana*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:
E-mail: lucija.peterlin@ffa.uni-lj.si

1 UVOD

Spojine, ki delujejo na endokrini sistem, poznamo že dolgo. Že v antičnih časih so poznali zeliščne pripravke, ki so vplivali na delovanje endokrinega sistema. Stoletja nazaj so kmetje opazili težave z reprodukcijo pri ovcah in kravah, ki so se pasle na pašnikih, bogatih z deteljo, za katero so kasneje ugotovili, da vsebuje spojine z estrogenim delovanjem, kot je na primer kumestrol (1). Leta 1962 je Rachel Carlson objavila knjigo *Silent Spring*, v kateri je opozorila na škodljive učinke pesticida dikloro-difenil-trikloroetana (DDT) na okolje in ljudi. Šele kasneje se je izkazalo, da je DDT motilec endokrinega sistema (2). Izraz kemični povzročitelj endokrinih motenj ali kemični motilec endokrinega

POVZETEK

Za številne spojine tako naravnega kot sinteznega izvora je znano, da motijo delovanje endokrinega sistema in imajo posledično škodljiv vpliv na zdravje posameznika. Izpostavljenost motilcem endokrinega sistema je povezana s številnimi boleznimi sodobnega časa, kot so debelost, sladkorna bolezen, srčno-žilne bolezni, neplodnost pri ženskah in moških ter rakave bolezni. Motilci endokrinega sistema delujejo po različnih mehanizmih: (i) motijo sintezo, metabolizem, transport ali izločanje endogenih hormonov, (ii) vežejo se na izbrane endokrine receptorje, na katerih so agonisti ali antagonisti, ali (iii) vežejo se na membranske receptorje in povzročijo negenomske učinke. V tem preglednem članku bomo predstavili delovanje motilcev endokrinega sistema, zlasti učinkovin, v estrogenem, androgenem, tiroidnem in glukokortikoidnem sistemu ter njihov vpliv na zdravje človeka.

KLJUČNE BESEDE:

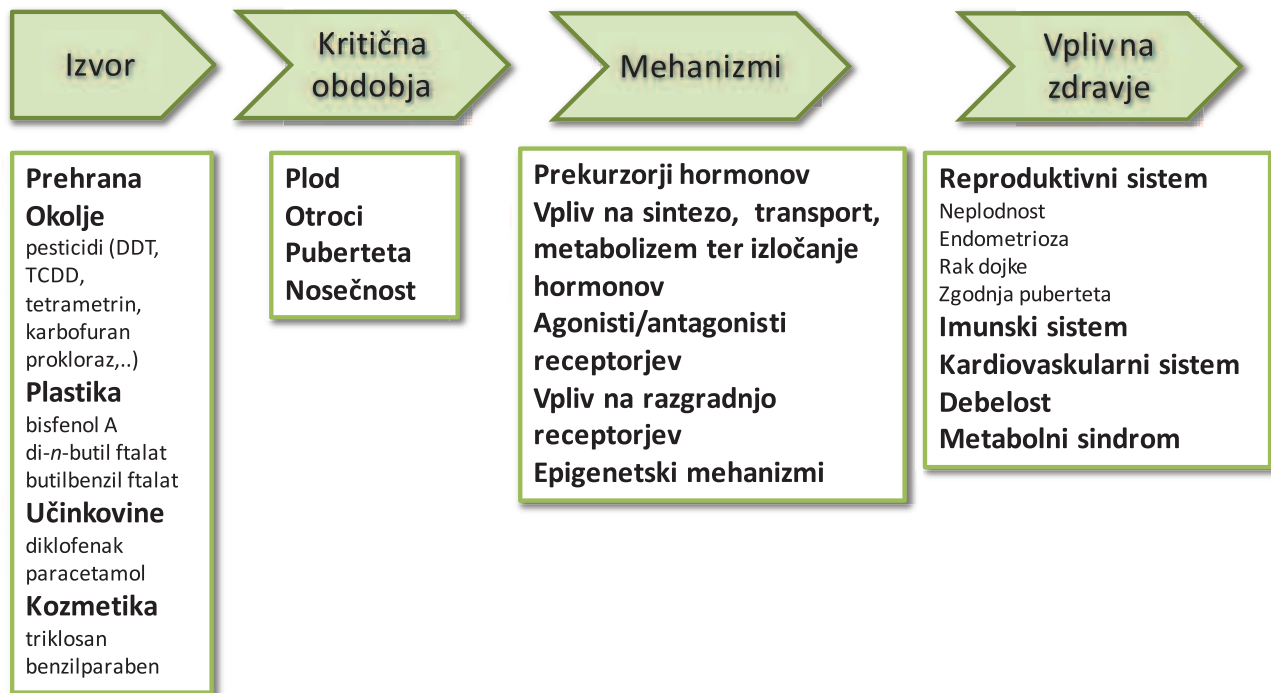
androgeni receptor, endokrini sistem, estrogenski receptor, motilci endokrinega sistema, učinkovine

ABSTRACT

Various compounds of both natural and synthetic origin can interfere with endocrine system and consequently adversely affect human health. Exposure to endocrine disruptors is associated with numerous common diseases, such as obesity, diabetes, cardiovascular diseases, infertility in women and men, and cancer. Endocrine disruptors can exert their effects through different mechanisms: (i) they interfere with synthesis, metabolism, transport or elimination of endogenous hormones; (ii) they are agonists or antagonists of selected endocrine receptors, or (iii) bind to membrane receptors and cause nongenomic effects. In this review article, influences of endocrine disruptors, predominantly active substances, on estrogen, androgen, thyroid and glucocorticoid systems will be presented together with their impact on human health.

KEY WORDS:

androgen receptor, active substances, endocrine system, endocrine disruptors, estrogen receptor



Slika 1: Ključne lastnosti kemičnih motilcev endokrinega sistema (16, 17). DDT, dikloro-difenil-trikloroetan; TCDD, tetraklorodibenzo-*p*-dioksin.

Figure 1: Key characteristics of endocrine disruptors (16, 17). DDT, dichloro-diphenyl-trichloroethane; TCDD, tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin.

sistema (EDC, *endocrine disrupting chemical*) je bil vseplošno sprejet trideset let kasneje, leta 1991, na konferenci v Wingspreadu, kjer se je na pobudo Theo Colborn zbrala skupina strokovnjakov, zaskrbljenih zaradi vplivov industrijskih onesnažil na reproduktivni razvoj pri živalih (3). Svetovna zdravstvena organizacija je leta 2002 podala definicijo kemičnih motilcev endokrinega sistema, ki jih opredeljuje kot od zunaj vnesene kemične snovi oziroma mešanice snovi, ki preko sprememb v delovanju hormonov povzročajo neželene učinke na zdravje posameznega organizma ali njegovega potomstva oziroma (sub)populacije (4). V zadnjih dveh desetletjih je področje kemičnih motilcev endokrinega sistema pritegnilo zanimanje številnih znanstvenikov, ki so želeli razjasniti mehanizem delovanja teh snovi in njihov vpliv na zdravje. Kemični motilci endokrinega sistema vzbujajo zaskrbljenost, saj so povezani z razvojem številnih bolezni sodobnega časa, kot so rak, srčno-žilne bolezni, metabolni sindrom in debelost. Vplivajo lahko na reproduktivno zdravje žensk in moških. Izpostavljenost kemičnim motilcem endokrinega sistema je povezana z večjo pojavnostjo raka dojke in testisov, prezgodnje pubertete, endometrijoze, z zmanjšano kakovostjo in količino semen ter posledično z moško neplodnostjo (slika 1).

2 IZPOSTAVLJENOST KEMIČNIM MOTILCEM ENDOKRINEGA SISTEMA

Ljudje smo hkrati izpostavljeni kompleksnim mešanici snovi, ki lahko vplivajo na delovanje endokrinega sistema in posledično na zdravje posameznika (5, 6). Kemični motilci endokrinega sistema so vsesplošno prisotni, najdemo jih v zraku, v vodi, v zemlji in se jim je nemogoče izogniti. Najdemo jih v izdelkih za vsakdanjo rabo, kot so na primer plastika (bisfenol A, dietil ftalat, dibutil ftalat, 4-nonifenol), kozmetični izdelki (triklosan, benzilparaben), zdravila (paracetamol), pesticidi (DDT, metoksiklor) in celo elektronske naprave (bromirani zaviralci gorenja) (7-10). V delovanje endokrinega sistema se lahko vpletajo tudi spojine naravnega izvora, kot so urolitini in flavonoidi, ki jih zaradi njihove estrogenske aktivnosti uvrščamo v skupino fitoestrogenov (11, 12).

V telo kemične motilce endokrinega sistema najpogosteje vnašamo s hrano ali pijačo, kot na primer bisfenol A (BPA) in ftalate, ki prehajajo iz vsebnikov za shranjevanje hrane/pijače, ali pesticide, ki so prisotni v zaužitih hrani. Na tak način

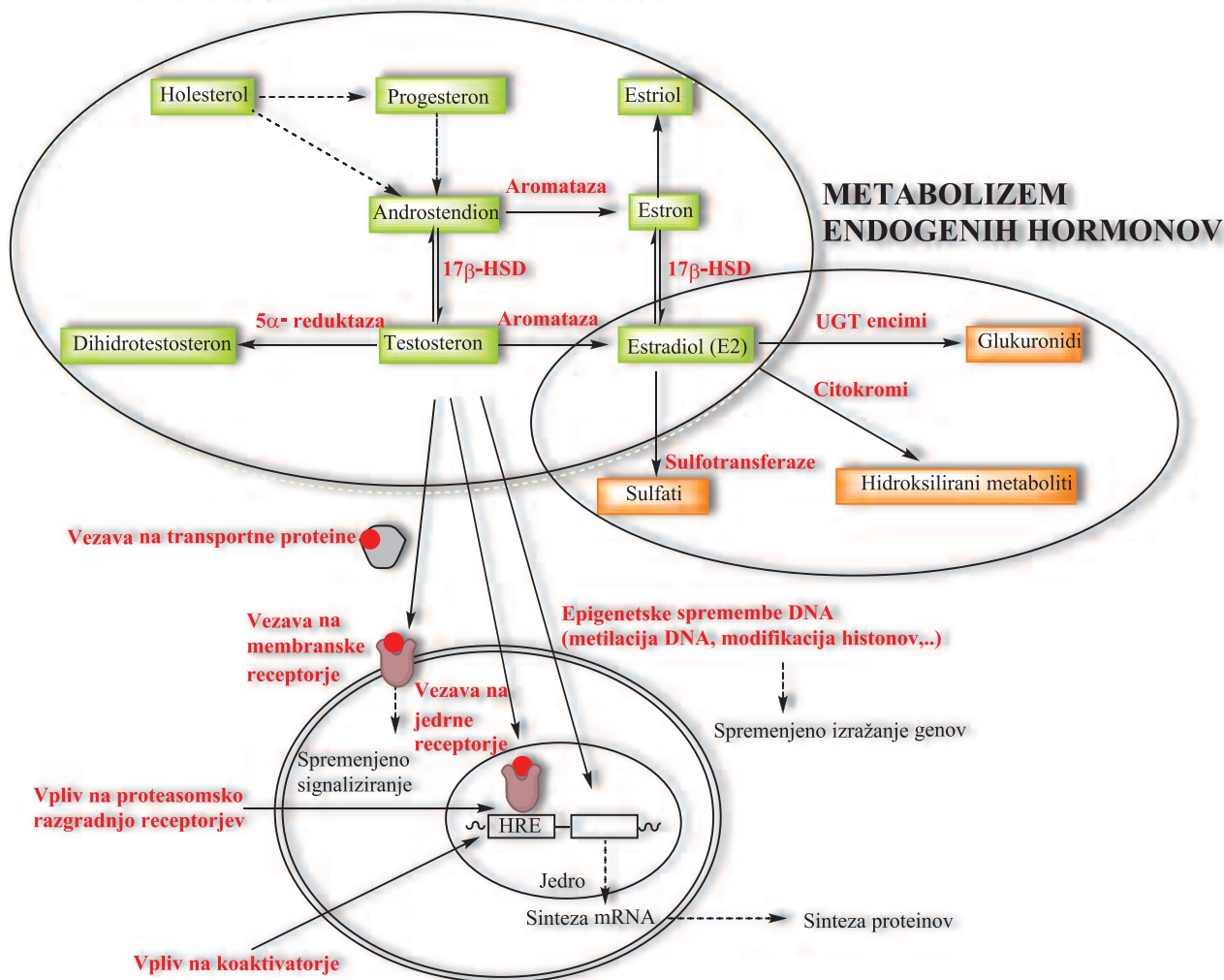
naj bi dnevno zaužili od 25 do 50 ng BPA na kilogram telesne mase in okoli 3 µg di-2-etilheksil ftalata (DEHP) na kilogram telesne mase (13, 14). Določena živila, npr. soja, že sama po sebi vsebujejo spojine, ki lahko delujejo na endokrini sistem (izoflavoni, kot sta daidzein in genistein). Peroralni vnos je najpogostejši vnos v telo tudi za učinkovine, ki niso namenjene terapevtskemu delovanju v endokrinem sistemu, kot je na primer diklofenak. Možen pa je tudi vnos kemičnih motilcev endokrinega sistema preko kože (pesticidi, spojine v kozmetičnih izdelkih) in preko dihal (bromirani zaviralci gorenja). Posebej sta problematična prehod teh snovi preko placente in prehod v materino

mleko ter posledično njihov vpliv v najbolj kritičnih obdobjih razvoja (15).

3 MEHANIZMI DELOVANJA KEMIČNIH MOTILCEV ENDOKRINEGA SISTEMA

Za kemične motilce endokrinega sistema je značilno, da se lahko vpletajo v številne procese v telesu (slika 2). Sprva so domnevali, da delujejo predvsem preko vezave na ustre-

SINTEZA ENDOGENIH HORMONOV



Slika 2: Mehanizmi delovanja kemičnih motilcev endokrinega sistema (19, 23, 24).

Figure 2: Molecular mechanisms of endocrine disruptors (19, 23, 24).

zne jedrne receptorje, kot so estrogenski (ER), androgeni (AR), tiroidni (TR) in glukokortikoidni (GR) receptor, ter posledično vplivajo na prepisovanje tarčnih genov (genomska pot) (18). Danes vemo, da je njihovo delovanje mnogo bolj kompleksno. Vežejo se tudi na receptorje v plazemski membrani in preko signalnih prenašalcev povzročijo hitre učinke (negenomska pot). Aktivacija membranskega ER povzroči sproščanje kalcijevih ionov, spremenjeno izločanje prolaktina, proliferacijo celic ter celični imunski odziv. Interakcija s citosolnim receptorjem aktivira molekule, vključene v prenos signala, npr. ciklični AMP, adenilat-ciklazo, kalcijeve ione, fosfatidilinozitol-3-kinazo, protein-kinazo B in G-proteine (18). Preko epigenetskih mehanizmov, kot so metilacija DNA, modifikacije histonov ali majhne nekodirajoče RNA, lahko kemični motilci endokrinega sistema povzročajo spremembe v izražanju genov (19). Kemični motilci endokrinega sistema se lahko prav tako vpletajo v sintezo hormonov, vplivajo na njihov transport, metabolizem in izločanje (15). Encimi, ki so njihove pogoste tarče, so aromataza, 5- α -reduktaza ter 3- in 11-hidroksisteroid-dehidrogenaza (20). Delujejo lahko v zelo nizkih koncentracijah in pogosto imajo pleiotropne učinke (21, 22).

4 SPOJINE Z DELOVANJEM V ESTROGENSKEM SISTEMU

Estrogeni so ženski spolni hormoni, ki se v največji meri sintetizirajo v jajčnikih. Med endogene estrogene sodijo estron (E1), estradiol (E2), estriol (E3) in estetrol (E4). Estradiol je najpomembnejši naravni estrogen z največjo jakostjo delovanja, estetrol pa je naravni estrogen, ki nastaja le v jetrih ploda. Estrogeni svoje učinke izkazujejo preko vezave na dve izoobliki jedrnega receptorja: ER α in ER β . Izooblika ER α je prisotna predvsem v mlečnih žlezah, maternici, jajčnikih, kosteh, modih, prostati, jetrih in maščobnem tkivu. ER β pa se nahaja predvsem v prostati, mehurju, jajčnikih, debelem črevesju, maščobnem tkivu in celicah imunskega sistema. Oba receptorja imata pomembno vlogo pri razvoju in delovanju jajčnikov ter zaščiti srčno-žilnega sistema. ER α ima pomembnejšo vlogo pri razvoju in delovanju mlečnih žlez in maternice, pri uravnavanju presnove ter pri remodelaciji kosti. ER β ima močnejši učinek na centralni živčni sistem in imunski sistem ter nasprotuje proliferativnim učinkom ER α v tkivih dojke in maternice (25).

Kemični motilci endokrinega sistema na različne načine motijo delovanje estrogenskega sistema. Vezava spojine

na ER povzroči prepisovanje tarčnih genov, spojine pa se lahko vežejo tudi na membranske ali citoplazemske receptorje in stimulirajo signalne proteine ter tako povzročijo hiter odziv (26). Spojine, ki delujejo na estrogenski sistem, najdemo v pesticidih (DDT), kozmetiki (določeni parabeni, npr. benzilparaben, propilparaben, butilparaben), plastiki (bisfenoli, di-*n*-butil ftalat, butilbenzil ftalat) in številnih drugih proizvodih za vsakdanjo rabo ter med zdravilnimi učinkovinami (diklofenak) (preglednica 1).

Endogeni estrogeni imajo ključno vlogo pri spolni diferenciaciji in razvoju možganov, dojke, prostate ter drugih tkiv in organov. Kemični motilci endokrinega sistema lahko preko različnih mehanizmov motijo navedene procese. Najnevarnejša je izpostavitve v kritičnih obdobjih razvoja, ki je povezana tudi s povečanim tveganjem za bolezn kasneje v življenju. Motilci endokrinega sistema, ki so povezani s spremembami v diferenciaciji in z razvojem celic, so genistein, medikarpin in resveratrol (estrogeno delovanje) ter androstenol in retinojska kislina (antiestrogeno delovanje) (26).

Endogeni estrogeni izkazujejo protivnetne in vazoprotektivne učinke z aktivacijo različnih signalnih poti, npr. preko dejavnika tumorske nekroze α (TNF- α), jedrnega faktorja kapa B (NF- κ B) in c-Jun N-terminalne kinaze (JNK). Spojine, ki delujejo na estrogenski sistem, lahko povečajo vnetno reakcijo ali jo zmanjšajo (26).

Med spojine naravnega izvora sodijo fitoestrogeni, ki jih najdemo v številnih rastlinah, npr. v soji (daidzein, genistein), oreščkih, stročnicah ter jagodičevju. Poglavitni mehanizem delovanja fitoestrogenov je vezava na ER, večjo afiniteto izkazujejo do ER β , vplivajo pa lahko tudi na steroidogenezo tako, da inhibirajo 7 β - in 3 β -hidroksisteroid-dehidrogenazo, aromatazo in 5 α -reduktazo (27). Fitoestrogenom pripisujejo ugodne učinke pri osteoporozi, srčno-žilnih boleznih, raku dojke in menopavzalnih simptomih. Prisotni so v številnih prehranskih dopolnilih ter se globalno tržijo kot alternativa za hormonsko nadomestno terapijo. A vendar je potrebna pri njihovi uporabi previdnost, saj so to kljub vsemu motilci endokrinega sistema in imajo lahko tudi škodljive učinke na zdravje (28).

5 SPOJINE Z DELOVANJEM V ANDROGENEM SISTEMU

Androgeni (testosteron in aktivnejši presnovek dihidrotestosteron) so moški spolni hormoni, ki imajo androgene in



anabolne učinke. Med androgene učinke sodijo razvoj moških spolnih organov, razvoj sekundarnih spolnih znakov in vpliv na spermatogenezo, med anabolne učinke pa sodijo vpliv na organe, ki niso povezani z reprodukcijo, androgeni npr. vplivajo na eritropoezo, večajo mišično maso ter kostno gostoto.

Nekatere spojine izkazujejo zaviralne učinke v androgenem sistemu bodisi kot antagonisti AR bodisi z inhibicijo sinteze steroidov. Med antagoniste AR sodijo pesticidi (npr. DDT), fungicidi (npr. vinklozolin), sestavine plastike (npr. bisfenoli A, AF, F in S), zdravilne učinkovine (ketoprofen, diklofenak) in mnogi drugi (29). V raziskavah *in vivo* so potrdili antiandrogeno delovanje dietilheksil ftalata in di-*n*-butil ftalata, ki zavirata 3 β - in 17 β -hidroksisteroid-dehidrogenazo 3 ter 17 α -hidroksilazo (CYP17A1), encime, vključene v sintezo spolnih hormonov, kar ima za posledico zmanjšano sintezo testosterona v Leydigovih celicah (24, 30). Določeni organotoksični pesticidi, npr. trifeniltin, dibutiltin in tributiltin, zavirajo 5 α -reduktazo, encim, odgovoren za metabolizem testosterona do dihidrotestosterona (31). Glavni učinek, ki ga pripisujejo tem spojinam, je zmanjšana kakovost semenske tekočine ter posledično manjša plodnost, erektilna disfunkcija, manjši libido ter povečana pojavnost raka na testisih (24). Posebej nevarna je izpostavljenost v obdobju razvoja spolnih organov pri zarodku, saj so androgeni nujno potrebni za normalen razvoj spolnih organov in lahko njihovo pomanjkanje vodi do številnih nepravilnosti, npr. do hipospadije (32).

6 SPOJINE Z DELOVANJEM V TIROIDNEM SISTEMU

Tiroidni sistem vpliva na številne procese v telesu, kot so celična diferenciacija, energijski metabolizem, termoregulacija, remodelacija kosti, srčna funkcija, razvoj možganov ter reprodukcija (33). Motilci tiroidnega sistema lahko delujejo na sintezo, skladiščenje in sproščanje tiroidnih hormonov iz ščitnice, vezavo hormonov na transportne proteine, privzem ščitničnih hormonov v celice, metabolizem ščitničnih hormonov ali pa so agonisti oz. antagonisti na TR (34).

Med spojine, ki se vpletajo v delovanje tiroidnega sistema, sodijo poliklorirani bifenili, bromirani zaviralci gorenja, BPA, ftalati ter polifluorirane površinsko aktivne snovi. Perklorati, tiocianati, fluoroborati in nitrati lahko vplivajo na encime in transporterje, ključne pri sintezi tiroidnih hormonov. Tran-

sport ščitničnih hormonov v plazmi poteka s tiroksin vezavnim globulinom in transtiretinom. Poliklorirani bifenili in njihovi hidroksilirani presnovki se vežejo na transportne proteine s celo večjo afiniteto kot tiroksin, kar vodi do spremenjenih koncentracij ščitničnih hormonov v plazmi. Spojine, ki vplivajo na metabolizem ščitničnih hormonov, so obstojna organska onesnažila (vpliv na deiodinazno aktivnost), polihalogenirani aromatski ogljikovodiki (vpliv na sulfatiranje) ter poliklorirani bifenili in bromirani zaviralci gorenja (vpliv na glukuronidacijo) (33).

Motnje v ravnovesju ščitničnih hormonov lahko vodijo do sprememb v rasti, duševnih in presnovnih motenj ter do poškodb možganov (35). Motilce tiroidnega sistema so detektirali v amnijski tekočini in popkovnični krvi. Lahko prehajajo do ploda, kar lahko vodi do neželenih učinkov predvsem pri razvoju živčevja (34). Tiroidni hormoni so ključni pri razvoju možganov pri plodu in v zgodnjem otroštvu. V mnogih epidemioloških raziskavah so pokazali povezavo med izpostavljenostjo motilcem tiroidnega sistema in motnjami v razvoju možganov, pojavom avtizma in nižjim inteligentnim kvocientom (36, 37).

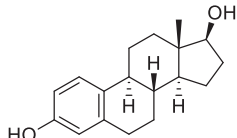
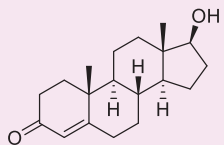
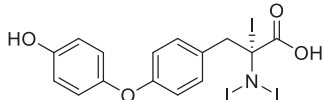
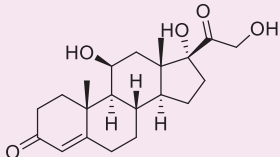
7 SPOJINE Z DELOVANJEM V GLUKOKORTIKOIDNEM SISTEMU

Glukokortikoidi so steroidni hormoni, ki se sproščajo iz skorje nadledvične žleze. Glavni predstavnik je kortizol. Sproščanje glukokortikoidov je natančno nadzorovano preko osi hipotalamus-hipofiza-nadledvična žleza. Razpoložljivost glukokortikoidov v tkivih regulirata nivo kortikosteroidne vezavnega globulina v serumu ter nivo lokalno izražene 11- β -hidroksisteroid-dehidrogenaze (38). Neravnovesje v serumskih koncentracijah glukokortikoidov lahko vodi do številnih bolezni, npr. do Cushingove ali Addisonove bolezni.

Spojine, ki modulirajo delovanje glukokortikoidnega sistema, so povezane z razvojem debelosti, sladkorne bolezni, osteoporoze in avtoimunskih bolezni. Eden izmed bolj raziskanih mehanizmov delovanja motilcev v glukokortikoidnem sistemu je inhibicija encima 11- β -hidroksisteroid-dehidrogenaze (11 β HSD), odgovorne za vzdrževanje ravnotežja med aktivnimi (kortizol) in neaktivnimi (kortizon) glukokortikoidi (39). Zaviranje 11 β HSD2 vodi do povečane serumske koncentracije glukokortikoidov ter do aterogeneze. Zaviranje 11 β HSD v testisih vodi do zmanjšane koncentracije testosterona. 11 β HSD v pla-

Preglednica 1: Izbrani kemični motilci endokrinega sistema v estrogenskem, androgenem, tiroidnem in glukokortikoidnem sistemu.

Table 1: Selected EDCs in estrogen, androgen, thyroid and glucocorticoid hormone systems.

Endokrini sistem	Najpomembnejši endogeni ligand	Motilci endokrinega sistema	Reference
Estrogenski	 estradiol	bisfenoli A, AF, F, S	(7, 40, 41)
		elagna kislina in urolitini A, B, D	(42)
		flavonoidi (genistein, daidzein, apigenin, naringenin, formononetin, kumestrol)	(43)
		učinkovine (paracetamol, acetilsalicilna kislina, fenofibrat, gemfibrozil, fluoksetin, ibuprofen)	(26)
		pesticidi (tributilin, glifosat, atrazin, metoksiklor ...)	(26)
		poliklorirani bifenili (PCB 104, 118, 126, 155)	(26)
		polibromiran difenil eter (BDE-47)	(26)
Androgeni	 testosteron	ftalati (dietilheksil ftalat, dibutil ftalat, dietil ftalat)	(44, 45)
		učinkovine (paracetamol, diklofenak, 4-hidroksidiklofenak, ibuprofen, indometacin, acetilsalicilna kislina)	(10, 46-49)
		pesticidi (vinklozolin, prokloraz, procimidon)	(45)
		bisfenol A	(50)
		zaviralci gorenja(2-etilheksil tetrabromobenzoat, bis(2-etilheksil)tetrabromoftalat	(51)
Tiroidni	 trijodtironin	bisfenol A	(52, 53)
		polibromiran difenil eter (BDE-47)	(54)
		nonifenol etoksilat, 4-n-nonifenol	(55)
		kadmij	(56)
		ftalati (monoetil ftalat, mono(2-etilheksil) ftalat)	(57)
		poliklorirani bifenili: agonisti TR β (PCB153, 101, 52, 110, 180, 44), antagonisti TR β (PCB99, 118, 126, 128, 138, 153, 163, 180, 187, 194 in 199)	(58)
		pesticidi (alaklor, klorpirifos, endosulfan, lindan, DDT)	(59)
Glukokortikoidni	 kortizol	pesticidi (bifentrin, λ -cihalotrin, cipermetrin, resmetrin, DDT, DDT, metoksiklor, toliifluanid)	(60)
		učinkovine (paracetamol, diklofenak, 4-hidroksidiklofenak)	(46)
		kadmij	(61)
		bisfenol A, bisfenol F, tetrabromobisfenol A	(62)



centi je nujna za normalen razvoj ploda, zato lahko zaviranje tega encima vodi do razvojnih nepravilnosti pri plodu (39). Selektivni zaviralci 11- β -hidroksisteroid-dehidrogenaze 1 pa so potencialno učinkoviti v zdravljenju debelosti, presnovnega sindroma ter Alzheimerjeve bolezni (39).

8 KEMIČNI MOTILCI ENDOKRINEGA SISTEMA V MEDICINI

8.1 ENDOKRINO DELOVANJE ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Pri številnih zdravilnih učinkovinah, ki niso namenjene terapevtskemu delovanju v endokrinem sistemu, so v raziskavah dokazali njihovo endokrino delovanje. Isidori in sodelavci so z uporabo testov *in vitro* na kvasovkah ter testa proliferacije na celični liniji MCF-7 ugotovili estrogensko aktivnost fibratov (bezafibrat, fenofibrat, gemfibrozil), furosemida in paracetamola (63). Antidepresiv fluoksetin je deloval estrogensko tako v uterotropnem testu *in vivo*, kot v testu *in vitro* s poročevalskim genom na celični liniji MCF-7 (64). Nesteroidni vnetni učinkovini diklofenak in ibuprofen ter antiaritmik amiodaron pa so vsi antagonisti ER (65). Vrednost IC_{50} diklofenaka, določena s testom *in vitro* na kvasovkah, je bila 9,45 μ M, kar je v območju dejanskih koncentracij, ki jih dosežemo po zaužitju 50 mg diklofenaka (65). Metformin, široko predpisovana antidiabetična učinkovina je značilno povečal izražanje vitelogenina (biološki označevalec izpostavljenosti okoljskim estrogenom) pri ribjih samcih (*Pimephales promelas*) (66). V nedavni raziskavi so z uporabo testov *in vitro* s poročevalskim genom potrdili endokrino aktivnost diklofenaka, njegovega metabolita 4-hidroksidiklofenaka in paracetamola (46). Diklofenak in 4-hidroksidiklofenak sta antagonist AR, TR in GR, paracetamol pa je agonist GR (46). Ketoprofen je prav tako antagonist AR, z vrednostjo IC_{50} 6,67 μ M, določeno s testom *in vitro* na kvasovkah (65). Analgetiki paracetamol, acetilsalicilna kislina in indometacin so v območju terapevtskih koncentracij povzročili merljive spremembe v testisih, kot so značilno zmanjšano nastajanje testosterona in inzulinu podobnega faktorja 3 (10). V raziskavi, izvedeni leta 2017, pa so pokazali, da lahko ibuprofen zmanjša nastajanje testosterona in inzulinu podobnega faktorja 3 v fetalnih testisih. Izpostavljenost terapevtskim odmerkom ibuprofena med osmim in desetim gestacijskim tednom

lahko vpliva na razvoj Sertolijevih, Leydigovih in zarodnih celic in posledično na funkcijo testisov (47).

8.2 ENDOKRINO DELOVANJE NEKATERIH SESTAVIN MEDICINSKIH PRIPOMOČKOV IN DRUGEGA MEDICINSKEGA MATERIALA

Polimerni materiali (plastika, zlasti polivinilklorid) so sestavni del medicinskih pripomočkov. BPA dodajamo kot aditiv plastiki, ki je sestavni del katetrov ter hemodializatorjev. Ftalate pogosto uporabljamo kot mehčalce plastike in so sestavine cevk različnih aparatov, infuzijskih vrečk in rokavic za enkratno uporabo. Medicinske pripomočke, ki vsebujejo BPA, so dokazali kot možne vire izpostavljenosti BPA pri različnih bolnikih. Primer so dializni bolniki, pri katerih lahko BPA prehaja iz dializatorja, ki vsebuje polikarbonatne kartuše, prisoten pa je lahko tudi v vodi, namenjeni za dializo (67). Najvišjo sistemsko izpostavljenost dializnih bolnikov BPA so ocenili na 140 ng na kg telesne mase dnevno (67). Bolniki na intenzivni enoti so prav tako izpostavljeni povišanim koncentracijam BPA in ftalatov, predvsem DEHP (68). Pooperativni pacienti na hemofiltraciji so imeli od 100- do 1000-krat višje koncentracije DEHP kot splošna populacija (68).

9 ZAKLJUČKI

Učinki spojin na endokrini sistem so lahko želeni (terapevtski) ali neželeni (škodljivi za ljudi, živali in okolje). Kemični motilci endokrinega sistema imajo neželene učinke in kljub številnim dosedanjim raziskavam še vedno predstavljajo tako raziskovalni kot regulatorni izziv. Glede endokrinih motilcev je še veliko negotovosti, npr. prag učinka, učinki pri majhnih odmerkih, različni mehanizmi delovanja ter hormonični odnos (bifazni odnos, v obliki črke U ali obrnjene črke U) med odmerkom in učinkom. Poleg tega je njihove učinke težko celovito ovrednotiti, saj smo ljudje vsakodnevno izpostavljeni kompleksnim mešanicam spojin, ki delujejo v endokrinem sistemu. Posebej je nevarno, če smo motilcem endokrinega sistema izpostavljeni v kritičnih obdobjih razvoja (razvijajoči se plod, otroštvo in puberteta), saj imajo lahko v teh obdobjih že majhne spremembe v ravni hormonov hude posledice v kasnejših življenjskih obdobjih.

10 LITERATURA

1. Marty MS, Carney EW, Rowlands JC. Endocrine disruption: historical perspectives and its impact on the future of toxicology testing. *Toxicol Sci.* 2011;120:93-108.
2. Epstein L. Fifty years since *Silent Spring*. *Annu Rev Phytopathol.* 2014;52:377-402.
3. Kwiatkowski CF, Bolden AL, Liroff RA, Rochester JR, Vandenberg JG. Twenty-five years of endocrine disruption science: Remembering Theo Colborn. *Environ Health Perspect.* 2016;124:151-4.
4. Damstra T, Barlow S, Bergman A, Kavlock R, Van Der Kraak G. Global assessment of the state-of-the-science of endocrine disruptors. Geneva: World Health Organisation; 2002. p. 1-180.
5. Vandenberg LN, Chahoud I, Heindel JJ, Padmanabhan V, Paumgarten FJ, Schoenfelder G. Urinary, circulating, and tissue biomonitoring studies indicate widespread exposure to bisphenol A. *Environ Health Perspect.* 2010;118(8):1055-70.
6. Asimakopoulos AG, Thomaidis NS, Kannan K. Widespread occurrence of bisphenol A diglycidyl ethers, *p*-hydroxybenzoic acid esters (parabens), benzophenone type-UV filters, triclosan, and triclocarban in human urine from Athens, Greece. *Sci Total Environ.* 2014;470-471:1243-9.
7. Gramec Skledar D, Peterlin Mašič L. Bisphenol A and its analogs: Do their metabolites have endocrine activity? *Environ Toxicol Pharmacol.* 2016;47:182-99.
8. Gramec Skledar D, Tomašič T, Carino A, Distrutti E, Fiorucci S, Peterlin Mašič L. New brominated flame retardants and their metabolites as activators of the pregnane X receptor. *Toxicol Lett.* 2016;259:116-23.
9. Golden R, Gandy J, Vollmer G. A review of the endocrine activity of parabens and implications for potential risks to human health. *Crit Rev Toxicol.* 2005;35(5):435-58.
10. Albert O, Desdoits-Lethimonier C, Lesné L, Legrand A, Guillé F, Bensalah K, et al. Paracetamol, aspirin and indomethacin display endocrine disrupting properties in the adult human testis in vitro. *Hum Reprod.* 2013;28(7):1890-8.
11. Larrosa M, González-Sarrías A, García-Conesa MT, Tomás-Barberán FA, Espín JC. Urolithins, ellagic acid-derived metabolites produced by human colonic microflora, exhibit estrogenic and antiestrogenic activities. *J Agric Food Chem.* 2006;54(5):1611-20.
12. Nordeen SK, Bona BJ, Jones DN, Lambert JR, Jackson TA. Endocrine disrupting activities of the flavonoid nutraceuticals luteolin and quercetin. *Horm Cancer.* 2013;4(5):293-300.
13. Lakind JS, Naiman DQ. Daily intake of bisphenol A and potential sources of exposure: 2005-2006 National Health and Nutrition Examination Survey. *J Expo Sci Environ Epidemiol.* 2011;21(3):272-9.
14. Fromme H, Gruber L, Schlummer M, Wolz G, Böhmer S, Angerer J, et al. Intake of phthalates and di(2-ethylhexyl)adipate: results of the Integrated Exposure Assessment Survey based on duplicate diet samples and biomonitoring data. *Environ Int.* 2007;33(8):1012-20.
15. Kabir ER, Rahman MS, Rahman I. A review on endocrine disruptors and their possible impacts on human health. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2015;40(1):241-58.
16. Oliveira E, Barata C, Piña B. Endocrine disruption in the omics era: New views, new hazards, new approaches. 2016;10:20-35.
17. Mnif W, Hassine AI, Bouaziz A, Bartegi A, Thomas O, Roig B. Effect of endocrine disruptor pesticides: a review. *Int J Environ Res Public Health.* 2011;8(6):2265-303.
18. Annamalai J, Namasivayam V. Endocrine disrupting chemicals in the atmosphere: Their effects on humans and wildlife. *Environ Int.* 2015;76:78-97.
19. Rosenfeld CS, Cooke PS. Endocrine disruption through membrane estrogen receptors and novel pathways leading to rapid toxicological and epigenetic effects. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2019;187:106-17.
20. Giulivo M, Lopez de Alda M, Capri E, Barceló D. Human exposure to endocrine disrupting compounds: Their role in reproductive systems, metabolic syndrome and breast cancer. A review. *Environ Res.* 2016;151:251-64.
21. Acconcia F, Pallottini V, Marino M. Molecular Mechanisms of Action of BPA. Dose Response. 2015;13(4):1559325815610582.
22. Usman A, Ahmad M. From BPA to its analogues: Is it a safe journey? *Chemosphere.* 2016;158:131-42.
23. Sharma RP, Schuhmacher M, Kumar V. Review on crosstalk and common mechanisms of endocrine disruptors: Scaffolding to improve PBPK/PD model of EDC mixture. *Environ Int.* 2017;99:1-14.
24. Sifakis S, Androutopoulos VP, Tsatsakis AM, Spandidos DA. Human exposure to endocrine disrupting chemicals: effects on the male and female reproductive systems. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2017;51:56-70.
25. Paterni I, Granchi C, Katzenellenbogen JA, Minutolo F. Estrogen receptors alpha (ERα) and beta (ERβ): subtype-selective ligands and clinical potential. *Steroids.* 2014;90:13-29.
26. Kiyama R, Wada-Kiyama Y. Estrogenic endocrine disruptors: Molecular mechanisms of action. *Environ Int.* 2015;83:11-40.
27. Sirotkin AV, Harrath AH. Phytoestrogens and their effects. *Eur J Pharmacol.* 2014;741:230-6.
28. Patisaul HB, Jefferson W. The pros and cons of phytoestrogens. *Front Neuroendocrinol.* 2010;31(4):400-19.
29. Sidorkiewicz I, Zaręba K, Wołczyński S, Czerniecki J. Endocrine-disrupting chemicals-Mechanisms of action on male reproductive system. *Toxicol Ind Health.* 2017;33(7):601-9.
30. Ye L, Su ZJ, Ge RS. Inhibitors of testosterone biosynthetic and metabolic activation enzymes. *Molecules.* 2011;16(12):9983-10001.
31. Lo S, King I, Alléra A, Klingmüller D. Effects of various pesticides on human 5α-reductase activity in prostate and LNCaP cells. *Toxicol In Vitro.* 2007;21(3):502-8.
32. Fisher JS. Environmental anti-androgens and male reproductive health: focus on phthalates and testicular dysgenesis syndrome. *Reproduction.* 2004;127(3):305-15.
33. Boas M, Feldt-Rasmussen U, Main KM. Thyroid effects of endocrine disrupting chemicals. *Mol Cell Endocrinol.* 2012;355(2):240-8.
34. Gutleb AC, Cambier S, Serchi T. Impact of Endocrine disruptors on the thyroid hormone system. *Horm Res Paediatr.* 2016;86(4):271-8.
35. Maqbool F, Mostafalou S, Bahadar H, Abdollahi M. Review of endocrine disorders associated with environmental toxicants and possible involved mechanisms. *Life Sci.* 2016;145:265-73.
36. Mughal BB, Fini JB, Demeneix BA. Thyroid-disrupting chemicals and brain development: an update. *Endocr Connect.* 2018;7(4):R160-R86.
37. Ghassabian A, Trasande L. Disruption in Thyroid Signaling Pathway: A mechanism for the effect of endocrine-disrupting chemicals on child neurodevelopment. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018;9:204.



38. Kadmiel M, Cidrowski JA. Glucocorticoid receptor signaling in health and disease. *Trends Pharmacol Sci.* 2013;34(9):518-30.
39. Vitku J, Starka L, Bicikova M, Hill M, Heracek J, Sosvorova L, et al. Endocrine disruptors and other inhibitors of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase 1 and 2: Tissue-specific consequences of enzyme inhibition. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2016;155(Pt B):207-16.
40. Skledar DG, Schmidt J, Fic A, Klopčič I, Trontelj J, Dolenc MS, et al. Influence of metabolism on endocrine activities of bisphenol S. *Chemosphere.* 2016;157:152-9.
41. Skledar DG, Carino A, Trontelj J, Troberg J, Distrutti E, Marchianò S, et al. Endocrine activities and adipogenic effects of bisphenol AF and its main metabolite. *Chemosphere.* 2019;215:870-80.
42. Gramec Skledar D, Tomašič T, Sollner Dolenc M, Peterlin Mašič L, Zega A. Evaluation of endocrine activities of ellagic acid and urolithins using reporter gene assays. *Chemosphere.* 2018;220:706-13.
43. Onoda A, Ueno T, Uchiyama S, Hayashi S, Kato K, Wake N. Effects of S-equal and natural S-equal supplement (SE5-OH) on the growth of MCF-7 in vitro and as tumors implanted into ovariectomized athymic mice. *Food Chem Toxicol.* 2011;49(9):2279-84.
44. Bissegger S, Pineda Castro MA, Yargeau V, Langlois VS. Phthalates modulate steroid 5-reductase transcripts in the Western clawed frog embryo. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol.* 2018;213:39-46.
45. Albert O, Jégou B. A critical assessment of the endocrine susceptibility of the human testis to phthalates from fetal life to adulthood. *Hum Reprod Update.* 2014;20(2):231-49.
46. Klopčič I, Markovič T, Mlinarič-Raščan I, Sollner Dolenc M. Endocrine disrupting activities and immunomodulatory effects in lymphoblastoid cell lines of diclofenac, 4-hydroxydiclofenac and paracetamol. *Toxicol Lett.* 2018;294:95-104.
47. Ben Maamar M, Lesné L, Hennig K, Desdoits-Lethimonier C, Kilcoyne KR, Coiffec I, et al. Ibuprofen results in alterations of human fetal testis development. *Sci Rep.* 2017;7:44184.
48. Mazaud-Guittot S, Nicolas Nicolaz C, Desdoits-Lethimonier C, Coiffec I, Ben Maamar M, Balaguer P, et al. Paracetamol, aspirin, and indomethacin induce endocrine disturbances in the human fetal testis capable of interfering with testicular descent. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(11):E1757-67.
49. Kristensen DM, Mazaud-Guittot S, Gaudriault P, Lesné L, Serrano T, Main KM, et al. Analgesic use - prevalence, biomonitoring and endocrine and reproductive effects. *Nat Rev Endocrinol.* 2016;12(7):381-93.
50. Fic A, Zegura B, Gramec D, Mašič LP. Estrogenic and androgenic activities of TBBA and TBMEPH, metabolites of novel brominated flame retardants, and selected bisphenols, using the XenoScreen XL YES/YAS assay. *Chemosphere.* 2014;112:362-9.
51. Klopčič I, Skledar DG, Mašič LP, Dolenc MS. Comparison of in vitro hormone activities of novel flame retardants TBB, TBPH and their metabolites TBBA and TBMEPH using reporter gene assays. *Chemosphere.* 2016;160:244-51.
52. Zhou Z, Zhang J, Jiang F, Xie Y, Zhang X, Jiang L. Higher urinary bisphenol A concentration and excessive iodine intake are associated with nodular goiter and papillary thyroid carcinoma. *Biosci Rep.* 2017;37(4).
53. Calsolaro V, Pasqualetti G, Niccolai F, Caraccio N, Monzani F. Thyroid disrupting chemicals. *Int J Mol Sci.* 2017;18(12).
54. Cowell W, Sjodin A, Jones RL, Wang Y, Wang S, Whyatt R, et al. Pre and postnatal polybrominated diphenyl ether concentrations in relation to thyroid parameters measured during early childhood. *Thyroid.* 2019. doi: 10.1089/thy.2018.0417
55. Ji X, Li N, Yuan S, Zhou X, Ding F, Rao K, et al. A comparison of endocrine disruption potential of nonylphenol ethoxylate, vanillin ethoxylate, 4-n-nonylphenol and vanillin in vitro. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2019;175:208-14.
56. Buha A, Matovic V, Antonijevec B, Bulat Z, Curcic M, Renieri EA, et al. overview of cadmium thyroid disrupting effects and mechanisms. *Int J Mol Sci.* 2018;19(5).
57. Gao H, Wu W, Xu Y, Jin Z, Bao H, Zhu P, et al. Effects of Prenatal phthalate exposure on thyroid hormone concentrations beginning at the embryonic stage. *Sci Rep.* 2017;7(1):13106.
58. Bai X, Yan L, Ji C, Zhang Q, Dong X, Chen A, et al. A combination of ternary classification models and reporter gene assays for the comprehensive thyroid hormone disruption profiles of 209 polychlorinated biphenyls. *Chemosphere.* 2018;210:312-9.
59. Duntas LH. Chemical contamination and the thyroid. *Endocrine.* 2015;48(1):53-64.
60. Zhang J, Liu R, Gan J, Liu J, Liu W. Endocrine-disrupting effects of pesticides through interference with human glucocorticoid receptor. *Environ Sci Technol.* 2016;50(1):435-43.
61. Liu XH, Xie BW, Wang ZJ, Jin L, Zhang YG. The secretion, synthesis, and metabolism of cortisol and its downstream genes in the H-P-I axis of rare minnows (*Gobiocypris rarus*) are disrupted by acute waterborne cadmium exposure. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol.* 2016;185-186:112-21.
62. Roelofs MJ, van den Berg M, Bovee TF, Piersma AH, van Duursen MB. Structural bisphenol analogues differentially target steroidogenesis in murine MA-10 Leydig cells as well as the glucocorticoid receptor. *Toxicology.* 2015;329:10-20.
63. Isidori M, Bellotta M, Cangiano M, Parrella A. Estrogenic activity of pharmaceuticals in the aquatic environment. *Environ Int.* 2009;35(5):826-9.
64. Müller JC, Imazaki PH, Boareto AC, Lourenço EL, Golin M, Vechi MF, et al. In vivo and in vitro estrogenic activity of the antidepressant fluoxetine. *Reprod Toxicol.* 2012;34(1):80-5.
65. Ezechiáš M, Janochová J, Filipová A, Křesinová Z, Cajthaml T. Widely used pharmaceuticals present in the environment revealed as in vitro antagonists for human estrogen and androgen receptors. *Chemosphere.* 2016;152:284-91.
66. Niemuth NJ, Jordan R, Crago J, Blanksma C, Johnson R, Klaper RD. Metformin exposure at environmentally relevant concentrations causes potential endocrine disruption in adult male fish. *Environ Toxicol Chem.* 2015;34(2):291-6.
67. Bacle A, Thevenot S, Grignon C, Belmouaz M, Bauwens M, Teychene B, et al. Determination of bisphenol A in water and the medical devices used in hemodialysis treatment. *Int J Pharm.* 2016;505(1-2):115-21.
68. Huygh J, Clotman K, Malarvannan G, Covaci A, Schepens T, Verbrugge W, et al. Considerable exposure to the endocrine disrupting chemicals phthalates and bisphenol-A in intensive care unit (ICU) patients. *Environment International.* 2015;81:64-72.