

HORMONSKI MOTILCI

Lucija Perharič

POVZETEK. Hormonski motilec oziroma kemični povzročitelj hormonskih motenj (KPHM) je od zunaj vnesena snov oziroma zmes snovi, ki prek sprememb v delovanju hormonskega sistema povzroči škodljive učinke na zdravje v intaktnem organizmu, njegovem potomstvu oziroma (sub)populaciji(jah). Za skoraj 200 kemikalij je bilo potrjeno, da prek hormonskega načina delovanja lahko škodijo zdravju v intaktnem organizmu. KPHM najdemo v živilih, zdravilih, predmetih splošne rabe, kemičnih pripravkih za zatiranje škodljivcev, gorivih, premazih, produktih gorenja. KPHM pripisujejo številne škodljive učinke na zdravje, od bolezni reproduktivnih organov in zmanjšane plodnosti, motenj delovanja ščitnice in razvoj živčevja, sladkorne bolezni in metabolnega sindroma do porasta hormonsko odzivnih rakov. Na razvoj hormonsko odvisnih rakov vplivajo številni nevarnostni dejavniki, vključno s KPHM. Slednjim pripisljivega deleža rakov trenutno ni mogoče določiti zaradi pomanjkanja verodostojnih raziskav pri izpostavljenih, predvsem v kritičnih razvojnih obdobjih. Pričakujemo, da se bo težišče prihodnjih raziskav premaknilo ravno v smeri posledic zaradi izpostavljenosti v razvojnih obdobjih, *in utero*, v otroštvu in adolescenci. Zaradi obširnosti in kompleksnosti teme se v prispevku osredotočamo na definicije, potrebne za razumevanje KPHM, ter pogloblitve negotovosti in kontroverznosti. Na seminarju bomo predstavili tudi nekaj konkretnih primerov povezav med KPHM in hormonsko odzivnimi raki.

UVOD

Izraz hormonski motilec (ang. *endocrine disruptor*) so prvič uporabili leta 1991 za hormonsko aktivne okoljske kemikalije, v zvezi s katerimi so povezovali škodljive vplive na spolni razvoj pri ljudeh in drugih organizmih [1]. Odtlej zavzemajo pomembno mesto med raziskovalnimi in javnozdravstvenimi prioritetami in so postale pogosta tema vnetih razprav v strokovnih in laičnih krogih.

V Sloveniji se poleg izraza hormonski motilec uporabljata tudi izraza *kemični povzročitelj hormonskih motenj* in *kemični hormonski motilec*. Oba sta natančnejša od izraza *hormonski motilec*, saj gre za kemične snovi, ki lahko motijo delovanje hormonskega (endokrinega) sistema. Neravnovesje hormonskega sistema lahko zmotijo tudi številni drugi dejavniki, kot so svetloba, hrup, čustva, bolezenska stanja itd. V nadaljevanju tega prispevka bomo uporabljali v javnozdravstvenih krogih udomačeni izraz *kemični povzročitelj hormonskih motenj* (KPHM).

Na Nacionalnem inštitutu za javno zdravje področje KPHM spremljamo v okviru toksikovigilance že dobrih petnajst let. Z epidemiološkega in kliničnega vidika se s KPHM ukvarjajo kolegi z Onkološkega inštituta in Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana. Temeljnimi raziskavam KPHM se posvečajo v akademskih krogih, predvsem na fakulteti za farmacijo, veterinarski, medicinski in biotehnični fakulteti ter na raziskovalnih inštitutih, kot so Nacionalni

inštitut za biologijo, Kemijski inštitut, Inštitut Jožef Stefan in drugi, medtem ko organi v sestavi ministrstev za zdravje, kmetijstvo in okolje skrbijo za zakonodajo in nadzor [2].

Zaradi obširnosti in kompleksnosti teme se v prispevku osredotočamo na definicije, potrebne za razumevanje, načine delovanja KPHM, ter na pogloblitve negotovosti in kontroverznosti, ki še vedno delijo stališča strokovnjakov, odločevalcev in splošne javnosti, medtem ko pogloblitve posledice izpostavljenosti KPHM le povzemamo.

KLJUČNE DEFINICIJE

Interpretacije podatkov o KPHM so pogosto preveč poenostavljene, površne, necelovite in zavajajoče ne le v medijih in v splošni javnosti, ampak tudi v strokovnih krogih. Zato za boljše razumevanje navajamo ključne definicije.

Kemični povzročitelj hormonskih motenj

Obstaja več definicij KPHM, vendar je najširše sprejeta definicija Svetovne zdravstvene organizacije (SZO) iz leta 2002: Kemični povzročitelj hormonskih motenj je od zunaj vnesena snov oziroma zmes snovi, ki prek sprememb v delovanju hormonskega sistema povzroči škodljive učinke na zdravje v intaktnem organizmu, njegovem potomstvu oziroma (sub)populaciji(jah). Morebitni KPHM je od zunaj vnesena snov oziroma zmes snovi, za katero se pričakuje, da bi zmogla povzročiti hormonske motnje v intaktnem organizmu, njegovem potomstvu oziroma (sub)populaciji(jah) [3].

V skladu z definicijo SZO je za umestitev eksogene kemikalije oz. zmesi med KPHM potrebna vzročna povezava med izpostavljenostjo intaktnega organizma kemikaliji in škodljivim učinkom po hormonskem načinu delovanja.

Hormonsko aktivna snov

Pomembno je, da razlikujemo med KPHM in hormonsko aktivnimi snovmi (HAS). Hormonsko aktivna snov (ang. *endocrine active substance*) je katera koli kemikalija, ki lahko z neposredno ali posredno interakcijo s hormonskim sistemom povzroči učinek na hormonski sistem, tarčne organe in tkiva. Vendar če so biološke spremembe tovrstne interakcije v okviru homeostatskih oziroma detoksifikacijskih kapacitet organizma, ni nujno, da bodo posledice škodljive [4].

Škodljivi učinek

Škodljivi učinek (ang. *adverse effect*) je sprememba v morfologiji, rasti, razvoju, razmnoževanju ali življenjski dobi organizma ali (sub)populacije, ki manjša funkcionalno kapaciteto ali kompenzacijsko rezervo ob dodatnem stresu ali večja občutljivost za druge vplive [5].

Način in mehanizem delovanja

Način delovanja (ang. *mode of action*) je z robustnimi eksperimentalnimi opazovanji in mehanističnimi podatki podprto biološko verjetno sosledje ključnih dogodkov, začenši z interakcijo kemikalije s celico, ki prek funkcionalnih in anatomskih sprememb vodi v opazovane učinke. Ključni dogodek (ang. *key event*) je definiran kot empirično opaženi prvi korak, ki je nujni element načina delovanja, oziroma je označevalce nujnega elementa [6].

Za razliko od načina delovanja implicira mehanizem delovanja (ang. *mechanism of action*) natančnejše razumevanje molekularnih osnov toksičnega učinka [7].

Hormonski (endokrini) sistem

Hormon je snov, ki izvira iz določenega tkiva in učinkuje na druga tkiva, do katerih prispe s krvjo. Hormonski (endokrini) sistem vključuje endokrine organe in tkiva, ki uravnavajo presnovo, rast, razvoj ter delovanje tkiv in organov in tako vpliva na praktično vsako celico organizma. Pri tem sodelujejo številne telesu lastne kemične snovi, medtem ko se fiziološko ravnovesje v večini primerov vzdržuje z negativnimi povratnimi zankami. Vezava na hormonske receptorje povzroči spremenjeno izražanje genov ali spremembe v beljakovinah, kar vpliva na delovanje celic. Če je hormonov preveč ali premalo, oziroma če ni dovolj receptorskih vezavnih mest, lahko nastanejo hormonsko neravnovesje in z njim povezane motnje in bolezni [8].

Tri pomembne endokrine osi so: hipotalamično-hipofizno-gonadna, hipotalamično-hipofizno-nadledvična in hipotalamično-hipofizno-ščitnična os, vzdolž katerih potekajo kompleksne vertikalne komunikacije kot tudi navzkrižne horizontalne komunikacije med endokrinimi žlezami in drugimi organskimi sistemi. V nekaterih primerih, kot so izločanje inzulina iz trebušne slinavke, mineralokortikoidov iz nadledvične žleze oziroma parathormona iz obščitničnih žlez, v homeostatskih zankah ne sodelujeta hipotalamus in hipofiza, ampak je raven naštetih hormonov odvisna od koncentracije glukoze, natrija in kalija, oziroma kalcija in fosforja v serumu [8]. Z vse večjim razumevanjem receptorskega signaliziranja in molekularne biologije se brišejo meje med hormonskim, živčnim in imunskim sistemom. Zato se v določenih kontekstih k endokrinemu sistemu poleg klasično definiranega prištevajo

tudi druge vrste signaliziranja, ki poteka prek receptorjev [9], kar dodatno zapleta interpretacijo vplivov KPHM in HAS.

NAČINI DELOVANJA KPHM IN HAS

Kemikalije imajo lahko različne načine delovanja na hormonski sistem. Z vezavo na hormonske receptorje lahko delujejo kot agonisti ali antagonist. Poleg tega lahko vplivajo na:

- dejavnike, ki posredujejo učinke aktiviranih hormonsko receptorskih kompleksov;
- celični privzem snovi, potrebnih za sintezo hormonov;
- delovanje encimov, vpletenih v sintezo, presnovo in očistek hormonov;
- izločanje hormonov iz endokrinih tkiv;
- vezavo hormonov na transportne beljakovine;
- nevro-endokrino signalizacijo in uravnavanje endokrinih funkcij [3, 9].

Ne glede na način delovanja je pomembno, da razlikujemo hormonsko aktivnost od hormonske motnje. Homeostatska kapaciteta, ki vzdržuje fiziološko dinamično ravnovesje, je pomembna značilnost hormonskega sistema. Če kakšna eksogena kemikalija začasno spremeni delovanje hormonskega sistema znotraj homeostatske kapacitete organizma, posledica ne bo škodljivi učinek, ampak zgolj sprememba znotraj fiziološkega razpona [4].

NAČINI IZPOSTAVLJENOSTI IN POSLEDICE

Pri ljudeh in drugih organizmih so raziskovalci v raznih predelih sveta ugotovili spremembe števila in kvalitete semenčic (ponekod so ugotovili upad, drugod porast), spremenjeno razmerje med spoloma (pri nekaterih vrstah v prid moških potomcev, pri drugih ženskih), porast pojavljanja anomalij spolnega trakta pri moških, porast bolezni reproduktivnega trakta pri ženskah, porast neplodnosti, motenj delovanja ščitnice, motenj nevrološkega razvoja in delovanja imunskega sistema ter porast hormonsko odvisnih rakov, kot so rak dojke, prostate, mod in ščitnice [3]. Zaradi ugotovljenih povezav med naštetimi učinki in izpostavljenostjo kemičnim snovem se je razmahnilo intenzivno raziskovanje z namenom, da se pojasnijo vzroki in pridobijo dodatni podatki in znanje o mehanizmih učinkov, da se izboljšajo metodološki pristopi, razširi in izboljša spremljanje, da se nadaljuje identifikacija KPHM, vzpostavijo mednarodni sezname in baze podatkov, oceni tveganje in sprejmejo ustrezni ukrepi za zmanjševanje tveganja.

Prvotne raziskave so se osredotočale na vplive na spolne in ščitnične hormone ter steroidogenezo [3, 9–14], medtem ko je v zadnjem desetletju vse več raziskav tudi o vplivu kemikalij na druge hormonske poti in z njimi

povezane motnje, kot so motnje delovanja nadledvične žleze, sladkorna bolezen tipa II, metabolni sindrom, učinki na kosti in zobe [9, 15–17].

Poleg številnih zdravil (dietilstilbestrol, peroralni kontraceptivi, hormonska nadomestna terapija v menopavzi, kortikosteroidi, zdravila za zvečano prostato, nekateri antiaritmiki, nekateri antipsihotiki, paracetamol itd.) lahko hormonsko ravnovesje motijo številne kemikalije, ki so bodisi v naravi od nekdaj bodisi namerno ali naključno dodane živilom, oziroma so sestavine številnih predmetov splošne rabe od tekstila, oblačil, električnih in elektronskih naprav, gradbenih materialov do papirja, otroških igrac, kozmetike in embalaže. Pojavljajo se med produkti zgorevanja in so sestavine številnih kemičnih izdelkov od razkužil do sredstev za zatiranje plesni, žuželk, glodavcev in plevla v domačem okolju in v kmetijstvu. Seznam KPHM in HAS je izjemno pester. Mednje spadajo vsakdanje sestavine živil, kot so namizni sladkor, kuhinjska sol, rastlinski estrogeni, kofein, etilni alkohol, glihirizin; sestavine plastike (npr. bisfenol A in ftalati), sestavine detergentov (npr. nonilfenol), sestavine goriv (npr. perklorat), konzervansi (npr. parabeni), obstojna organska onesnaževala (dioksini, furani, poliklorirani bifenili, polibromirani bifenil etri); kovine (arzen, kadmij, svinec, živo srebro); pesticidi (npr. atrazin, azolfungicidi, maneb, organoklorni pesticidi, prokloraz, organski stanati, vinklozolin); produkti gorenja (npr. poliaromatski ogljikovodiki) in številne druge kemikalije, ki smo jim izpostavljeni v vsakdanjem življenju. Podrobne izsledke in razprave o učinkih posameznih KPHM in HAS na ljudi in druge organizme, podatke o izpostavljenosti in načinih delovanja je možno prebrati v številnih znanstvenih, strokovnih in preglednih člankih ter monografijah [3, 9–38].

V zvezi z vsebino današnjega seminarja želimo posebej izpostaviti nedavni pregledni članek Zadnikove in Krajčeve o epidemioloških trendih hormonsko odvisnih rakov, to je raka dojke, endometrija, jajčnikov, prostate, mod in ščitnice, v Sloveniji. Delež primerov hormonsko odvisnih rakov dosega četrtno vseh rakov v Sloveniji in so – z izjemo raka jajčnikov – v porastu. Avtorici razpravljata o znanih nevarnostnih dejavnikih, vključno s KPHM, in zaključita, da slednjim pripisljivega deleža rakov trenutno ni mogoče določiti zaradi pomanjkanja verodostojnih raziskav pri izpostavljenih, predvsem v kritičnih razvojnih obdobjih [39].

KONTROVERZNOSTI IN NEGOTOVOSTI

Čeprav v nadaljevanju navedene kontroverznosti in negotovosti niso ekskluzivne za KPHM in HAS, se o njih najintenzivneje razpravlja ravno v povezavi s škodljivimi vplivi kemikalij na hormonsko ravnovesje, zato jih predstavljamo nekoliko podrobneje.

Prag učinka

Prag učinka je vodilna kontroverznost v zvezi s KPHM in HAS. Slob razlikuje biološki, eksperimentalni in matematični prag. Biološki prag je odmerek, pod katerim snov ne povzroči nobenih (škodljivih) učinkov. Eksperimentalni prag je odmerek, pod katerim učinki niso opaženi. Matematični prag je odmerek, pod katerim je učinek matematično nič. Vendar v živih sistemih odmerek, pri katerem je učinek matematično večji od nič, ni avtomatično biološko relevanten oziroma je biološka relevantnost prej izjema kot pravilo [40]. To potrjujejo bogate izkušnje z zdravili, živili in številnimi drugimi kemikalijami, pri katerih je za doseg želenih oziroma toksičnih učinkov treba vzdrževati dovolj veliko koncentracijo snovi dovolj dolgo. Tradicionalno se pristop določitve eksperimentalnega praga učinka uporablja za nerakotvorne snovi. V poskusih ugotovljeni odmerki brez škodljivega učinka ob uporabi ustreznih faktorjev ocenjevanja, ki upoštevajo negotovosti v zvezi z razlikami med poskusnimi živalmi in ljudmi, so izhodišče za kvantifikacijo nevarnosti kemikalije in določitev varnih odmerkov. Naraščajoča uporaba genomskih orodij je pokazala, da je prag za nastanek ključnega dogodka na ravni odmerka, pri katerem je možno opaziti tudi histološke spremembe ne samo pri nerakotvornih procesih, ampak tudi pri rakotvornih. Učinki pri nižjih odmerkih so najverjetneje prilagoditveni odzivi na splošne dejavnike stresa, ki pa se ne odražajo na ravni regulacije genov. Opazovani odzivi na spodnjem delu spektra eksperimentalnih odmerkov so pogosto enaki odzivom v primerjalnih skupinah in so verjetno posledica dejstva, da je eksperimentalni odmerek nižji od praznega ali pa posledica pomanjkljivosti eksperimentalnih protokolov [41].

V nasprotju s toksikologi zavzemajo endokrinologi stališče, da predpostavke o pragu v primeru KPHM in HAS niso na mestu zaradi posebnosti in zapletenosti hormonskega sistema. Endogeni hormoni integralno koordinirajo razvoj in delovanje tkiv in delujejo na specifične receptorje pri zelo nizkih odmerkih, to je v piko- in nanomolarnih koncentracijah. Afiniteta za receptorje je lahko drugačna od splošne moči kemikalije *in vivo*. Hormonski receptorji so najobčutljivejši na spodnjem delu krivulje odmerek-učinek in se pri različnih odmerkih vežejo na različne receptorje, kar se lahko odraža v različnih odzivih. Učinki so odvisni od razvojne stopnje izpostavljenega organizma; večjim potencial za razvoj trajnih učinkov imajo razvijajoči se organizmi [42].

Ekspertna svetovalna skupina (ESS), ki je v času 2011–2013 delovala kot strokovna podpora za določitev znanstvenih meril za KPHM pri Evropski komisiji, se je strinjala, da je odziv hormonskih receptorjev odvisen od koncentracije hormona in receptorja. To pomeni, da je za odziv potrebna določena zasedenost receptorjev. Teoretično bi lahko ena molekula od zunaj vnesenega agonista, dodana obstoječi koncentraciji endogenega hormona,

aktivirala določeni receptor, kar bi pomenilo, da v primeru HAS in KPHM praga učinka ni. Vendar to ne pomeni, da bi bil odziv škodljiv, čeprav dopuščajo možnost izjem. Večina ekspertov je menila, da KPHM imajo prag škodljivih učinkov, ki pa je pri nekaterih v posameznih primerih lahko zelo nizek, odvisno pač od načina delovanja in moči kemikalije. Prag učinka je lahko posebej nizek v času fetalnega razvoja, ko homeostatski in detoksifikacijski mehanizmi še niso dozoreli [43].

Učinki pri nizkih odmerkih

Učinki pri nizkih odmerkih, so učinki, ki se pokažejo pri odmerkih, ki smo jim ljudje izpostavljeni v vsakdanjem življenju, oziroma učinki odmerkov, ki so nižji od tistih, uporabljenih v toksikoloških raziskavah [44].

Vanderberg in sod. nizajo vrsto primerov učinkov endogenih hormonov, EAS in KPHM pri nizkih odmerkih in predlagajo, da je za ugotavljanje endokrinih učinkov treba izvajati testiranje pri več nizkih odmerkih, nameniti posebno pozornost izidom pri neizpostavljeni primerjalni skupini v luči historičnih kontrolnih podatkov in izvesti testiranje tudi z ustrezno pozitivno primerjalno skupino [33]. Vendar je bil zelo obširen pregled Vanderbergove in sod. deležen kritik, in sicer da so bile reference selektivno izbrane; presoja raziskav ni bila narejena uniformno, ampak so avtorji pripisali večji pomen raziskavam z učinki pri nizkih odmerkih kot tistim, kjer tovrstnih učinkov niso ugotovili; da odmerki niso vedno ustrezali definiciji nizkega odmerka in da so avtorji vzročnost poenostavljeno pripisali na podlagi statistično pomembnih povezav, ki pa niso nujno vzročno pogojene in niso posledica hormonskega načina delovanja [45].

Pomanjkanje konsenza med strokovnjaki glede učinkov nizkih odmerkov KPHM je bilo evidentno tudi v ESS. Nekateri eksperti so menili, da je dokazov dovolj, drugi, da so potrebne medlaboratorijske primerjave z uporabo občutljivih metod in ustrezno občutljivih izidov, kajti izidi raziskav pri nizkih odmerkih so pogosto težko ponovljivi [43].

Z globalnim humanim biomonitoringom [27] se do neke mere zapolnjuje vrzel v zvezi z dejanskimi izpostavljenostmi ljudi nizkim odmerkom kemikalij, vključno s KPHM. Humani biomonitoring (HBM) vse pogosteje vključuje tudi biomarkerje učinka in občutljivosti, zato pričakujemo, da bo s pomočjo rezultatov HBM možno pojasniti vsaj nekatere kontroverznosti v zvezi z učinki KPHM pri nizkih odmerkih, čeprav bo interpretacija rezultatov epidemioloških raziskav zaradi številnih begavih spremenljivk še naprej precejšen izziv.

Nemonotoni odnos med odmerkom in učinkom

Nemonotoni odnos (bifazični, v obliki črke U ali obrnjenega U) med odmerkom in učinkom pomeni, da krivulja učinka v odvisnosti od odmerka spreminja smer od pozitivne k negativni ali obratno. Nemonotoni odnos med odmerkom in učinkom je dobro poznan v fiziologiji, farmakologiji in toksikologiji in je bil opisan pri več kot 1600 substancah, med drugim pri antiepileptikih, anksiolitiki, bifosfonatih, endogenih hormonih, karotenoidih, mineralih, srčnih glikozidih, statinih, tropanskih alkaloidih, vitaminih, johimbinu ko tudi pri številnih KPHM. Nemonotoni odnos med odmerkom in učinkom ima lahko različne vzroke – od neposredne stimulacije, blage hiperkompensacije ob začetni motnji homeostaze do vpletenosti podtipov receptorjev na raznih ravneh organskega sistema [33, 46–48].

Morebitni nemonotoni odnos med odmerkom in učinkom ima lahko za posledico, da se pri konvencionalnem testiranju ne ugotovijo učinki pri odmerkih, nižjih od eksperimentalnega odmerka brez učinka. Posledično je izračun varnih odmerkov lahko manj zanesljiv. Vendar nemonotoni odnos ne izključuje obstoja biološkega praga [43].

Učinki zmesi

Ocena učinkov zmesi (popularno tudi »učinki koktejllov«) je vsekakor problem sodobne toksikologije. Vendar je bil navkljub vrzelim v znanju na tem področju v zadnjih letih dosežen precejšen napredek pri razvoju ustreznih metod in navodil [49–51].

Zapletenost presoje učinkov zmesi ni specifična za KPHM. Za napoved učinkov zmesi je potrebno poznavanje načina delovanja, škodljivih izidov, toksikokinetičnih in toksikodinamskih interakcij. Zaradi pestrosti načinov delovanja, možnosti zelo nizkih pragov učinka in nemonotonega odnosa med odmerkom in učinkom je napoved interakcij v zvezi s KPHM še bolj zahtevna [43].

Kritična okna izpostavljenosti in razvoja

Kritična okna izpostavljenosti in razvoja so od stopnje razvoja odvisna obdobja občutljivosti. Od spočetja do odraslosti označujejo posamezne razvojne stopnje organizma značilni dinamični procesi na ravni molekul, celic, tkiv, organskih sistemov in celega organizma. Razlike v teh procesih skupaj z izpostavljenostjo okoljskim nevarnostnim dejavnikom določajo naravo in stopnjo posledic [52].

Izpostavljenost KPHM v času kritičnih oken razvoja je lahko bistvena za učinke v kasnejših življenjskih obdobjih. Poleg tega se zaradi razlik v zrelosti in funkcionalnosti endokrinega sistema učinki lahko razlikujejo v odvisnosti od razvojnega oziroma življenjskega obdobja, v katerem je organizem izpostavljen KPHM. V zgodnjih obdobjih razvoja homeostatske povratne zanke še niso razvite, prav tako je nezrel presnovni sistem. Majhna sprememba ravni hormonov med razvojem ima lahko trajne in hude posledice [3, 43, 52].

Pomanjkljivosti testnih metod

Sedanje testne metode za ugotavljanje učinkov HAS in KPHM [54] se osredotočajo na steroidogenezo ter estrogensko, androgensko in tiroidno os pri sesalcih. Pomembne pomanjkljivosti so ugotavljanje vplivov sprememb *in utero* na kasnejša obdobja življenja, občutljivost metod in morebitno ne vključevanje izidov, specifičnih za hormonske motnje. Ker pa je za KPHM značilna pestrost načinov delovanja, vertikalnih in horizontalnih komunikacij ter škodljivih učinkov, se lahko pričakuje, da bodo ti učinki ugotovljeni, saj različne testne metode pokrivajo različne vidike ugotavljanja toksičnosti. Za zanesljivejšo presojo drugih modalitet bo treba metode ustrezno dopolniti [54].

ZAKLJUČEK

V zadnjem desetletju je bilo pridobljenih ogromno informacij, znanja in izkušenj v zvezi s KPHM in HAS. Za skoraj 200 kemikalij je bilo potrjeno, da lahko škodijo zdravju v intaktnem organizmu prek hormonskega načina delovanja, medtem ko je bilo za nekaj 100 ugotovljeno, da so hormonsko aktivne. Potrjene so bile škodljive posledice pri izpostavljenosti visokim in v nekaterih primerih tudi pri izpostavljenosti nizkim odmerkom. Vendar ostajajo številne pomanjkljivosti, negotovosti in kontroverznosti. Večina teh ni ekskluzivna za KPHM in HAS, ampak tudi za druge kemikalije, vendar se o njih najintenzivneje razpravlja prav v zvezi s KPHM. Fiziologija in patologija endokrinega sistema sta nedvomno specifični in precej zapleteni, kar je nedvomno dodaten izziv pri oceni nevarnosti in tveganja. Toda kljub temu preseneča razgretost razprav v zvezi s KPHM in HAS, ki jih morda lahko pripišemo podzavestnim impulzom zaradi strahu pred izumrtjem glede na to, da KPHM vplivajo na plodnost in razvoj. Pomembno je, da se pri oblikovanju zaključkov upošteva teža dokazov na podlagi sistematične presoje zanesljivosti raziskav, metodološkega pristopa, kvalitete podatkov, konsistentnosti, specifičnosti in ponovljivosti rezultatov, biološke verjetnosti ter ovrednotenja podatkov v luči postavljene hipoteze. KPHM ostajajo pomembna raziskovalna, javnozdravstvena in regulatorna prioriteta. Pričakujemo, da

se bo težišče raziskav premaknilo v smeri izpostavljenosti in posledic v razvojnih obdobjih, *in utero*, v otroštvu in adolescenci. Toksikologija postaja vse bolj mehanistična. Zato predvidevamo, da bo več pozornosti namenjene temu, kako za napoved škodljivega izida uporabiti podatke o zgodnjih dogodkih. Nadaljnja spoznanja zato ne bodo pripomogla le k izboljšanju presoj varnosti KPHM, ampak kemikalij na sploh.

LITERATURA

1. Colborn T, Corby C. Advances in modern environmental toxicology. Volume XXI. Chemicaly-induced alterations in sexual and functional development: The wildlife/human connection. New Jersey: Princeton Scientific Publishing, 1992.
2. Černe K, Kužner J, Perharič L, Sollner Dolenc M, Tišler T (editors). Zbornik izvlečkov 2. kongresa Slovenskega toksikološkega društva. Kemični povzročitelji hormonskih motenj – od molekule do človeka. Ljubljana: Slovensko toksikološko društvo, 2015: 1–76. Pridobljeno 11. 5. 2015 s spletne strani http://www.tox.si/attachments/article/189/merged_document.pdf.
3. Damstra T, Barlow S, Bergman A, Kavlock R, Van Der Kraak G (editors). Global assessment of the state-of-the-science of endocrine disruptors. Geneva: World health organization. International programme on chemical safety, 2002.
4. EFSA (European food safety authority) scientific committee. Scientific opinion on the hazard assessment of endocrine disruptors and appropriateness of existing test methods for assessing effects mediated by these substances on human health and the environment. EFSA J 2013; 11: 3132. Pridobljeno 14. 2. 2014 s spletne strani www.efsa.europa.eu/efsa_journal.
5. WHO/IPCS (World health organization/International programme on chemical safety). Principles and methods for the risk assessment of chemicals in food, EHC 240, Annex I, Glossary of terms. Geneva: World health organisation, 2009. Pridobljeno 14. 12. 2010 s spletne strani <http://www.who.int/foodsafety/publications/chemical-food/en/>.
6. Boobis AR, Datson GP, Preston RJ, Olin SS. Application of key events analysis to chemical carcinogens and noncarcinogens. Crit Rev Food Sci Nutr 2009; 49: 690–707.
7. Seed J, Carney EW, Corley RA, Crofton KM, DeSesso JM, Foster PM, et al. Overview: Using mode of action and life stage information to evaluate the human relevance of animal toxicity data. Crit Rev Toxicol 2005; 35: 663–72.
8. Howlett TA. Endocrine disease. In: Kumar P, Clark M (editors). Clinical medicine. 6th ed. London: Elsevier, 2005: 1035–100.
9. Kortenkamp A, Martin O, Faust M, Evans R, McKinlay R, Orton F, et al. State of the art assessment of endocrine disrupters. Final report 2011. Pridobljeno 1. 3. 2012 s spletne strani http://ec.europa.eu/environment/chemicals/endocrine/pdf/sota_edc_final_report.pdf.
10. Zorn B, Virant-Klun I, Verdenik I, Meden-Vrtovec H. Semen quality changes among 2343 healthy Slovenian men included in an IVF-ET programme from 1983 to 1996. Int J Androl 1999; 22: 178–83.
11. Walkowiak J, Wiener JA, Fastabend A, Heinzow B, Kramer U, Schmidt E, et al. Environmental exposure to polychlorinated biphenyls and quality of the home environment: Effects on psychodevelopment in early childhood. Lancet 2001; 358 (9293): 1602–7.
12. Langer P, Tatjakova M, Kocan A, Tmovec T, Sobokova E, Kliems I. From naturally occurring goitrogens to the effects of anthropogenic endocrine disruptors on the thyroid in Slovakia. Bratisl Lek Listy 2003; 104:101–7.

13. Pliškova M, Vondraček J, Fernandez Canton RF, Nera J, Kocan A, Petrik J, et al. Impact of polychlorinated biphenyls contamination on estrogenic activity in human male serum. *Environ Health Perspec* 2005; 113 (10): 1277–84.
14. Meeker JD, Calafat AM, Hauser R. Di(2-ethylhexyl) phthalate metabolites may alter thyroid hormone levels in men. *Environ Health Perspec* 2007; 115: 1029–234.
15. Jan J, Sovcikova E, Kočan A, Wsolova L, Trnovec T. Developmental dental defects in children exposed to PCBs in eastern Slovakia. *Chemosphere* 2007; 67: S350–4.
16. Harvey PW, Everett DJ, Springall J. Adrenal toxicology: A strategy for assessment of functional toxicity to the adrenal cortex and steroidogenesis. *J Appl Toxicol* 2007; 27: 103–15.
17. Giulivo M, Lopez de Alda M, Capri E, Barcelo 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.
18. Gill U, Chu I, Ryan JJ in Feely M. Polybrominated diphenyl ethers: Human tissue levels and toxicology. *Rev Environ Contam Toxicol* 2004; 183: 55–97.
19. Harvey PW, Everett DJ, Springall CJ. Adverse effects of prolactin in rodents and humans: breast and prostate cancer. *J Psychopharmacol* 2008; 22: 20–7.
20. Van der Ven LT, Van de Kuil T, Verhoef A, Verwer CM, Lillenthal H, Leonards PE, et al. Endocrine effects of tetrabromobisphenol-A (TBBPA) in Wistar rats as tested in a one-generation reproduction study and a subacute toxicity study. *Toxicol* 2007; 245: 76–89.
21. Leijds MM, Koppe JG, Olie K, van Aalderen WM, Voogt PD, Vulsma T, et al. Delayed initiation of breast development in girls with higher prenatal dioxin exposure; A longitudinal cohort study. *Chemosphere* 2008; 73: 999–1004.
22. Sonneborn D, Park HY, Petrik J, Kocan A, Palkovicova L, Trnovec T, et al. Prenatal polychlorinated biphenyl exposures in eastern Slovakia modify effects of social factors on birthweight. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2008; 22: 202–13.
23. Verhulst SL, Nelen V, Hond ED, Koppen G, Beunckens C, Vael C, et al. Intrauterine exposure to environmental pollutants and body mass index during the first 3 years of life. *Environ Hlth Perspec* 2009; 117 (1): 122–6.
24. Kristensen DM, Hass U, Lessne L, Lottrup G, Jacobsen PR, Desdoits-Lethimonier C, et al. Intrauterine exposure to mild analgesics is a risk factor for development of male reproductive disorders in human and rat. *Hum Rep* 2011; 26 (1): 235–44.
25. Kristensen DM, Skalkam ML, Audouze K, Lesne L, Desdoits-Lethimonier C, Frederiksen H, et al. Many putative endocrine disruptors inhibit prostaglandin synthesis. *Environ Hlth Perspec* 2011; 119 (4): 534–41.
26. Bergman A, Heindel JJ, Jobling S, Kidd KA, Zoeller T (editors). State of the science of endocrine disrupting chemicals. Geneva: World health organization/United nations environment programme 2012. Pridobljeno 1. 2. 2013 s spletne strani <http://www.who.int/ceh/publications/endocrine/en/>.
27. Calafat AM, Haines DA, Schulz C, Becker K. Kolossa-Gehring M (editors). Berlin international conference on human biomonitoring. *Int J Hyg Environ Hlth* 2012; 215: 91–254.
28. Geens T, Aerts D, Berthot C, Bourguignon JP, Goeyens L, Lecomte P, et al. A review of dietary and non-dietary exposure to bisphenol-A. *Food Chem Toxicol* 2012; 50 (10): 3725–40.
29. Vandenberg LN, Colborn T, Hayes TB, Heindel JJ, Jacobs DR Jr, Lee DH, et al. Hormones and endocrine-disrupting chemicals: low-dose effects and nonmonotonic dose responses. *Endocr Rev* 2012; 33 (3): 378–455.
30. Perharič L. Indikatorji okolja in zdravja v Sloveniji. Dioksini v človeškem mleku. Ljubljana: Agencija Republike Slovenije za okolje 2013. Pridobljeno 16. 5. 2013 s spletne strani http://kazalci.arso.gov.si/?data=indicator&ind_id=511.

31. Tinwell H, Colombel S, Blanck O, Bars R. The screening of everyday life chemicals in validated assays targeting the pituitary-gonadal axis. *Regul Toxicol Pharmacol* 2013; 66: 184–96.
32. Besbelli N, Zastenskaya I (editors). Identification of risks from exposure to endocrine-disrupting chemicals at the country level. Geneva: World health organization, 2014.
33. Fuglestad AJ, Boys CJ, Chang PN, Miller BS, Eckerle JK, Deling L, et al. Overweight and obesity among children and adolescents with fetal alcohol spectrum disorders. *Alcohol Clin Exp Res* 2014; 38 (9): 2502–8.
34. Jensen TK, Gottschau M, Madsen JO, Andersson AM, Lassen TH, Skakkebaek NE, et al. Habitual alcohol consumption associated with reduced semen quality and changes in reproductive hormones; a cross-sectional study among 1221 young Danish men. *BMJ Open* 2014; 4 (9): e005462.
35. Mazej D, Snoj Tratnik J, Šlejkovec Z, Jagodic M, Fajon V, Pavlin M, et al. Esencialni in neesencialni elementi pri slovenski populaciji: rezultati humanega biomonitoringa. In: Černe K, Kužner J, Perharič L, Sollner Dolenc M, Tišler T (editors). Zbornik izvlečkov 2. kongresa Slovenskega toksikološkega društva. Kemični povzročitelji hormonskih motenj – od molekule do človeka. Ljubljana; Slovensko toksikološko društvo 2015: 28. Pridobljeno 11. 5. 2015 s spletne strani http://www.tox.si/attachments/article/189/merged_document.pdf.
36. Wikoff D, Thompson C, Perry C, White M, Borghoff S, Fitzgerald L, et al. Development of toxicity values and exposure estimates for tetrabromobisphenol A: application in a margin of exposure assessment. *J Appl Toxicol* 2015; 35 (11): 1292–308.
37. WHO (World health organization). Human biomonitoring: facts and figures. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe, 2015. Pridobljeno 10. 3. 2016 s spletne strani http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0020/276311/Human-biomonitoring-facts-figures-en.pdf.
38. Gaberšček S, Zaletel K. Epidemiological trends of iodine-related thyroid disorders: an example from Slovenia. *Arh Hig Rada Toksikol* 2016; 67: 93–8.
39. Zadnik V, Krajc M. Epidemiologic trends of hormone-related cancers in Slovenia. *Arh Hig Rada Toksikol* 2016; 67 (2): 83–92.
40. Slob W. Thresholds in toxicology and risk assessment. *Int J Toxicol* 1999; 18: 259–68.
41. Rhomberg LR, Goodman JE, Haber LT, Dourson M, Andersen ME, Klaunig JE et al. Linear low-dose extrapolation for noncancer health effects is the exception, not the rule. *Crit Rev Toxicol* 2011; 41: 1–19.
42. Zoeller RT, Brown TR, Doan LL, Gore AC, Skakkebaek NE, Soto AM, et al. Endocrine-disrupting chemicals and public health protection: A statement of principles from The Endocrine Society. *Endocrinol* 2012; 153 (9): 4097–110.
43. Munn S, Goumenou M. Thresholds for endocrine disrupters and related uncertainties report of the endocrine disrupters. Expert advisory group, 2013. Ispra, Italy; European Commission. Joint research centre. Institute for health and consumer protection. Pridobljeno 10. 12. 2013 s spletne strani: <https://ec.europa.eu/jrc/sites/default/files/lb-na-26-068-en-n.pdf>.
44. NTP (National Toxicology Program). National toxicology program's report of the endocrine disruptors low dose peer review. Research Triangle Park, North Carolina; National institute of environmental health sciences, 2001.
45. Rhomberg LR, Goodman JE. Low-dose effects and nonmonotonic dose–responses of endocrine disrupting chemicals: Has the case been made? *Regulat Toxicol Pharmacol* 2012; 64: 130–3.

46. Connolly RB, Lutz WK. Nonmonotonic dose-response relationships: Mechanistic basis, kinetic modeling, and implications for risk assessment. *Toxicol Sci* 2004; 77: 151–7.
47. Calabrese EJ. Hormesis and medicine. *Br J Clin Pharmacol* 2008; 66: 594–617.
48. Perharič L, Ažman Juvan K, Stanovnik L. Acute effects of a low-dose atropine/scopolamine mixture as a food contaminant in human volunteers. *J Appl Toxicol* 2013; 33: 980–90.
49. Boobis AR, Ossendrop BC, Bansiak U, Hamy PY, Sebestyen I, Moetto A. Cumulative risk assessment of pesticide residues in food. *Toxicol Lett* 2008; 180: 137–50.
50. EFSA (European food safety authority). International framework dealing with human risk assessment of combined exposure to multiple chemicals. *EFSA J* 2013; 11 (7): 3313: 69 pp. Pridobljeno 14. 12. 2014 s spletne strani www.efsa.europa.eu/efsajournal.
51. SCCS (Scientific committee on consumer safety), SCHER (Scientific committee on health and environmental risks), SCENIHR (Scientific committee on emerging and newly identified health risks). Toxicity and assessment of chemical mixtures (Preliminary opinion approved for public consultation). Brussels: European Commission. Health and consumer protection directorate general 2011. Pridobljeno 25. 2. 2013 s spletne strani http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/environmental_risks/docs/scher_o_150.pdf.
52. UNEP/ILO/WHO/IOPSMC (United nations environment programme/International labour organization/World health organization/Inter-organization programme for the sound management of chemicals). Principles for evaluating health risks in children associated with exposure to chemicals. Environmental Health Criteria Series 237. Geneva: WHO, 2006.
53. OECD (Organization for economic cooperation and development) series on testing and assessment: Testing for endocrine disrupters. Paris: OECD. Pridobljeno 10. 2. 2013 s spletne strani <http://www.oecd.org/chemicalsafety/testing/seriesontestingandassessmenttestingforendocrinedisrupters.htm>.
54. Munn S, Goumenou M. Key scientific issues relevant to the identification and characterisation of endocrine disrupting substances. Report of the endocrine disrupters expert advisory group. Ispra. European Commission. Joint research centre. Institute for health and consumer protection. Pridobljeno 1. 6. 2013 s spletne strani <https://ec.europa.eu/jrc/sites/default/files/lbna25919enn.pdf>.