



## Polish Society of Endocrinology Position statement on endocrine disrupting chemicals (EDCs)

Stanowisko Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego dotyczące związków endokrynnie czynnych (EDC)

**Aleksandra Rutkowska<sup>1</sup>, Dominik Rachoń<sup>1</sup>, Andrzej Milewicz<sup>2</sup>, Marek Ruchała<sup>3</sup>, Marek Bolanowski<sup>2</sup>, Diana Jędrzejuk<sup>2</sup>, Tomasz Bednarczuk<sup>4</sup>, Maria Górska<sup>5</sup>, Alicja Hubalewska-Dydejczyk<sup>6</sup>, Beata Kos-Kudła<sup>7</sup>, Andrzej Lewiński<sup>8</sup>, Wojciech Zgliczyński<sup>9</sup>**

<sup>1</sup>Department of Clinical and Experimental Endocrinology, Medical University of Gdansk

<sup>2</sup>Department of Endocrinology and Diabetology, Medical University of Wrocław

<sup>3</sup>Department of Endocrinology, Metabolism, and Internal Medicine, Poznan University of Medical Sciences

<sup>4</sup>Department of Endocrinology, Medical University of Warsaw

<sup>5</sup>Department of Endocrinology, Diabetology, and Internal Medicine, Medical University of Białystok

<sup>6</sup>Department of Endocrinology, Jagiellonian University, Krakow

<sup>7</sup>Department of Pathophysiology and Endocrinology, Medical University of Silesia, Katowice

<sup>8</sup>Department of Endocrinology and Metabolic Diseases, Medical University of Lodz, Lodz

<sup>9</sup>Department of Endocrinology, Centre for Postgraduate Medical Education, Warsaw

### Abstract

With the reference to the position statements of the Endocrine Society, the Paediatric Endocrine Society, and the European Society of Paediatric Endocrinology, the Polish Society of Endocrinology points out the adverse health effects caused by endocrine disrupting chemicals (EDCs) commonly used in daily life as components of plastics, food containers, pharmaceuticals, and cosmetics.

The statement is based on the alarming data about the increase of the prevalence of many endocrine disorders such as: cryptorchidism, precocious puberty in girls and boys, and hormone-dependent cancers (endometrium, breast, prostate).

In our opinion, it is of human benefit to conduct epidemiological studies that will enable the estimation of the risk factors of exposure to EDCs and the probability of endocrine disorders. Increasing consumerism and the industrial boom has led to severe pollution of the environment with a corresponding negative impact on human health; thus, there is great necessity for the biomonitoring of EDCs in Poland. (*Endokrynol Pol* 2015; 66 (3): 276–285)

**Key words:** endocrine disrupting chemicals; EDC; bisphenol; BPA; phthalate

### Streszczenie

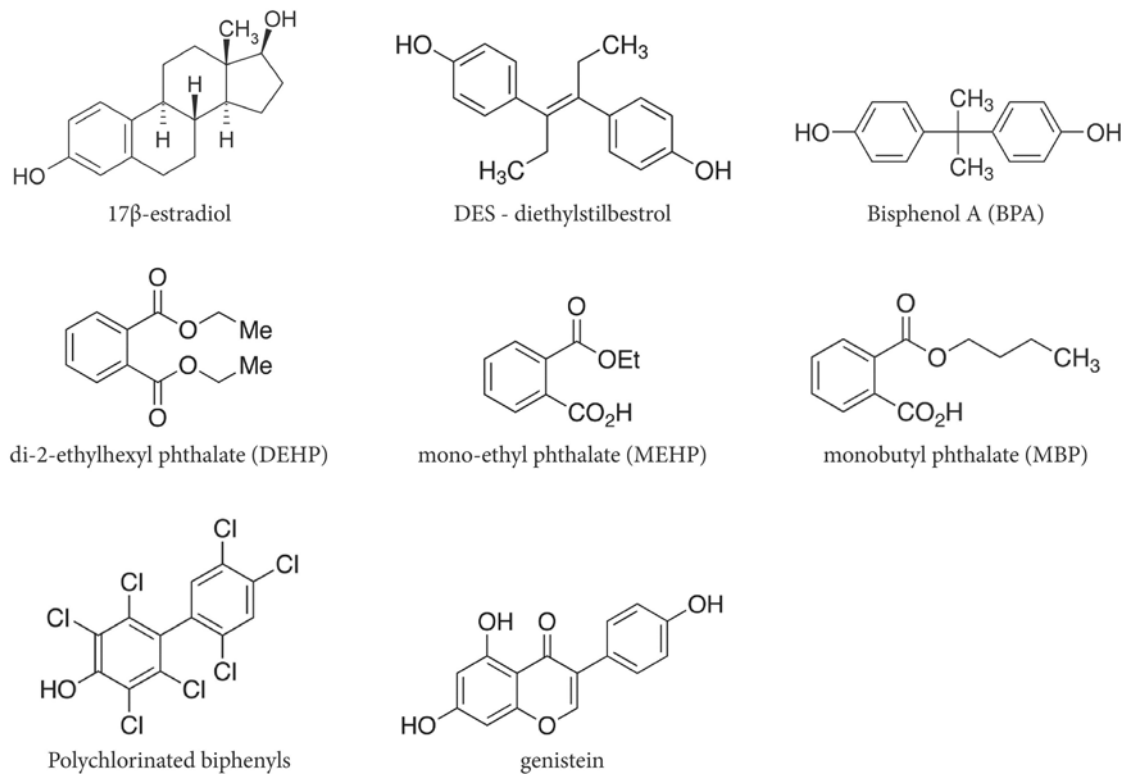
W nawiązaniu do opublikowanych ostatnio stanowisk Towarzystwa Endokrynologicznego (*Endocrine Society*), Towarzystwa Endokrynologii Pediatricznej (*Pediatric Endocrine Society*) oraz Europejskiego Towarzystwa Endokrynologii Pediatricznej (*European Society of Pediatric Endocrinology*), Polskie Towarzystwo Endokrynologiczne (PTE) zwraca uwagę na negatywne skutki zdrowotne spowodowane ekspozycją na związki endokrynnie czynne (EDC, endocrine disrupting chemicals) używane w przemyśle jako składowe plastików, opakowań żywności, leków oraz kosmetyków. Postępująca urbanizacja, industrializacja i konsumpcjonizm prowadzą do zwiększonego skażenia środowiska, które wpływa negatywnie na organizmy żywe, w tym również na ludzkie zdrowie. Obecnie znanych jest ponad 800 związków, które wykazują zdolność zaburzania czynności układu dokrewnego. Narastająca częstość występowania przypadków zaburzeń endokrynnych, zaburzeń rozwoju narządów płciowych, zaburzeń metabolicznych zwraca szczególną uwagę na potencjalną rolę czynników środowiskowych. Stanowisko PTE zostało sformułowane alarmującymi danymi o wzroście częstości występowania: zaburzeń płodności, wnetrostwa, przedwczesnego dojrzewania płciowego dziewcząt i chłopców, nowotworów hormonozależnych, w tym raka endometrium, sutka, gruczołu krokowego, jajnika i jąder.

W opinii autorów konieczne jest przeprowadzenie w Polsce reprezentatywnych, długoterminowych badań epidemiologicznych pozwalających na ocenę związku pomiędzy ekspozycją na EDC a występowaniem zaburzeń czynności gruczołów wydzielania wewnętrznego. Niezwykle ważne wydaje się stworzenie wielodyscyplinarnej grupy badawczej. Uzyskane wyniki po przedstawieniu przedstawicielom rządu, mogłyby umożliwić wprowadzenie stosownych rozporządzeń prawnych. (*Endokrynol Pol* 2015; 66 (3): 276–285)

**Słowa kluczowe:** związki endokrynnie czynne; EDC; bisfenol; BPA; ftalany



Aleksandra Rutkowska Ph.D., Department of Clinical and Experimental Endocrinology, Medical University of Gdansk, Debinki St. 7, 80-211 Gdansk, tel.: 784-342-128, e-mail: [olarynio@gumed.edu.pl](mailto:olarynio@gumed.edu.pl)



**Figure 1.** Chemical structure of 17β-oestradiol and the most common endocrine disrupting chemicals (EDCs)

## Definitions of the Endocrine Disrupting Chemicals (EDCs)

Progressive urbanization, industrialization and consumerism have led to an increased pollution of the environment, which can affect wildlife and human health. Endocrine disrupting chemicals (EDC) are compounds present in the environment and food naturally or as contaminants. During recent ten years, several definitions of these chemicals have been proposed.

**Environmental Protection Agency Definition (EPA, USA):** “EDCs are exogenous agents that interfere with the synthesis, secretion, transport, metabolism, binding action, or elimination of natural blood-borne hormones that are present in the body and are responsible for homeostasis, reproduction, and developmental processes” [1].

**European Union Definition:** “EDCs are exogenous substances that cause adverse health effects in an intact organism, or its progeny, secondary to changes in endocrine function. A potential EDC is a substance that possesses properties that might be expected to lead to endocrine disruption in an intact organism” [2].

**World Health Organisation (WHO) Definition:** “EDCs are exogenous substances or mixtures that alter the function(s) of the endocrine system and consequently cause adverse effects in an intact organism, its progeny, or (sub)populations [3].

**Endocrine Society Definition Proposal:** “EDCs are exogenous chemicals, or mixtures of chemicals, that interfere with any aspect of hormone action” [4].

## Characteristics of the selected EDCs

EDCs are a heterogeneous group of molecules — natural and synthetic. Most of them have phenolic moiety, thus they interact with steroid hormone synthesis and bind hormone receptors. Many of them are organochlorines and possess halogen group substitution by chlorine and bromine. Their similarity to the steroid hormone structure explains their ability to interact with the oestrogen, androgen, and progesterone receptors in animals and humans. This in turn may lead to the development of many metabolic disorders and hormone dependent neoplasms (*i.e.* breast, uterine, or prostate cancer). EDCs encompass a variety of chemical classes, including pesticides, plasticisers, industrial by-products, and pollutants. The most common contaminators are bisphenol A, phthalates, dioxins, pesticides, and polychlorinated biphenyls, to which we are exposed daily during eating, breathing polluted air, and drinking contaminated water. The most common EDCs are shown in Figure 1. These compounds tend to bioaccumulate in the adipose tissue of all organisms. Humans are at the end of the food chain, thus they are exposed to the highest doses of these compounds.

EDCs have been detected in human adipose tissue and biological fluids such as: sera [5], urine [6], milk [7], and amniotic fluid [8].

Studies on EDCs in recent years have identified several important aspects that need to be taken into account when estimating human risk of exposure. Firstly, the age at exposure - younger organisms are more susceptible to the EDCs' biological effects. Currently, it is believed that exposure of the foetus is crucial and may affect developmental disorders and epigenetic changes. EDCs exhibit biological effects at low concentrations, typically at doses lower than those for which a toxic effect is calculated. Also, often lower, not higher, as so far considered, EDC doses show stronger biological effects [9]. A strong modulatory impact on the endocrine system and lack of evident toxic effects may promote the lag phase between the time of exposure and the time of the first symptoms of disease. What is more, organisms are never exposed to a single chemical. A mixture of EDCs in different concentrations and compositions may cause synergistic or antagonistic effects [10]. Recently, the hypothesis of transgenerational epigenetic effects of EDCs has been proposed, based on differences in methylation of CpG regions in DNA and histone acetylation. Animal studies have confirmed this theory. Exposure of pregnant women (generation F0) to EDCs also causes biological effects in the foetus (generation F1), foetal gametes (generation F2), and, due to transgenerational effects, also in the F3 generation [11].

People are exposed to a number of known and unknown EDCs with different properties and mechanisms of action. The biological effects of their actions and possible effects on the mechanism of drug action appear to be dependent on the sex of the patient, their metabolism, and body composition (body fat amount and distribution).

### ***Bisphenol A (BPA) — 2,2-bis(p-hydroxyphenyl) propane***

Bisphenol A (BPA) is one of the most abundant chemicals produced worldwide [12]. It is composed of two phenol groups (benzene rings) and two (4,4')-OH substituents. Its specific molecular structure allows it to interact with oestrogen receptor (ER) binding pockets, and thus BPA and its metabolites are regarded as xenoestrogens [13, 14]. It seems that there are several pathways of BPA endocrine disrupting actions. Biochemical assays have confirmed BPA binding ability with the classical ER: ER $\alpha$  and ER $\beta$ ; however, the affinity is 1000–10,000-fold lower than that of 17 $\beta$ -oestradiol (E2) [15]. BPA shows an approximately 10-fold higher affinity to ER $\beta$  [15, 16]. There are also suggestions of non-classical pathways of BPA estrogenic actions through its interaction with the membrane-bound form of the ER and the

transmembrane ER (G protein coupled receptor 30, GPR30) [17–19]. Biochemical analyses point out that BPA may downregulate gene expression in cells that express ER $\beta$  and ER $\alpha$ , and TIF 2 and the coactivator-1a may be involved in this mechanism [20].

BPA is commonly used as a plasticiser in food containers, bottles (in the past including baby bottles), CDs, DVDs, electronic equipment, dental sealing, carbonless receipts, eye lenses, and water pipes [21]. Maternal exposure to BPA also leads to foetal exposure (BPA was detected in the placenta) and neonatal exposure (via contaminated milk). Daily exposure and easiness of BPA leakage in acidic or alkaline conditions of food or when exposed to high temperatures explain the detectable BPA levels in the majority of examined individuals (95% of the human population) [22].

According to the American Food and Drug Administration (FDA) the safe daily exposure dose of BPA is 50  $\mu\text{g}/\text{kg}$  of body weight per day. However, there is evidence that even low doses of BPA may be harmful [23], due to its bioaccumulation in living organisms and longer half-life in biological fluids [24].

### ***Phthalates (PAEs)***

PAEs are the esters of phthalic acid, which are used in a large variety of products, such as enteric coatings of pharmaceutical pills and nutritional supplements, building materials, personal-care products, medical devices, detergents, children's toys, modelling clay, waxes, printing inks, and textiles. They are widely used to improve the flexibility of the polyvinyl chloride (PVC). However, they are not covalently bound to the plastic and thus leak into the environment [25]. Food seems to be a major source of PAE [26]. Therefore, daily exposure to these compounds is very common. Animal studies have shown that PAE may act via ER and PPAR $\gamma$  (peroxisome proliferator-activated receptors) [27]. There is evidence for their disrupting potential on oogenesis [28]. What is more, the environmental contaminant DEHP (di-2-ethylhexyl phthalate), through its metabolite MEHP (mono-2-ethylhexyl phthalate), acts through a receptor-mediated signalling pathway (PPAR $\gamma$ ) to suppress oestradiol production in the ovary, leading to anovulation [29]. They could act also via PPAR $\alpha$  and PPAR $\alpha$ -independent pathways [30]. PAE also seem to be involved in the pathogenesis of insulin resistance [31], obesity [32], and T2DM [33].

### ***Polychlorinated biphenyls (PCB)***

Polychlorinated biphenyls (PCB) are used in industrial chemistry for the production of transformers, capacitors, and cooling fluids. PCB congeners are odourless, tasteless, clear to pale yellow, viscous liquids, which are looked upon as persistent organic pollutants. The

environmental transport of PCBs is complex and nearly global in scale. These lipophilic, halogenated agents can bioaccumulate in the food chain, and therefore humans are mostly exposed to them by eating contaminated foods (fish, meat). The deleterious impact of PCBs on the mature female reproductive tract has already been well documented [34]. Animal studies have also shown their impact on the maturation of the ovarian follicles [35]. PCB153 congener (2,2',4,4',5,5'-hexachlorobiphenyl) could accumulate in the antral follicles and as a consequence reduce oestradiol secretion [36]. Similar to dioxin, the toxicity of coplanar PCBs and mono-ortho-PCBs is thought to be primarily mediated via binding to the aryl hydrocarbon receptor (AhR) [37], but they may also act via ER. They may also interact with PPAR $\gamma$  and be involved in the pathogenesis of obesity and atherosclerosis [38]. What is more, there is an evidence of their role in the impairment of glucose homeostasis [39].

### **Role of the EDCs in the pathogenesis of selected endocrine disorders**

#### *Female reproductive system disorders*

The first reports on the deleterious effects of the EDCs appeared about 40 years ago, when diethylstilbestrol (DES, a non-steroidal synthetic oestrogen) was administered to pregnant women to reduce the risk of pregnancy loss. Children exposed to DES in utero suffered from sub/infertility and cancer of the reproductive tissues [40, 41]. Currently, there is growing evidence on the role of EDCs in the pathogenesis of polycystic ovary syndrome (PCOS) [42], premature ovarian failure (POF), endometriosis, malformation of the reproductive organs, and infertility [43–46]. There are also reports on the potential role of BPA in the pathogenesis of breast cancer [47, 48].

#### *Male reproductive system disorders*

Carlsen et al. showed that during the last 50 years mean sperm counts have declined by nearly 50%. They reported also an increase in testicular cancer, hypospadias, and cryptorchidism [49]. It has been speculated that this phenomenon may be associated with exposure to the EDCs at the maturity and/or foetal development and/or transgenerational epigenetic effects [50]. The relationship between the concentrations of two phthalates MBP (monobutyl phthalate) and MBzP (monobenzyl phthalate) and the amount of semen and sperm motility has already been shown [51, 52]. Similar relationships were observed for the selected PCBs [53–55]. BPA may be one of the factors that contribute to the development of prostate cancer [56].

#### *Thyroid function*

EDCs also have a negative impact on the hypothalamic-pituitary-thyroid (PPT) axis. PCB congeners can modulate the axis by reducing the response of pituitary cells to TRH [57]. Higher concentrations of organochlorines in the adipose tissue of grey seals correlated with the lower levels of total and free thyroxin [58]. Brucker-Davis and Howdeshell published data on the effects of environmental chemicals on thyroid function [59, 60]. It seems that some of the EDC can modulate the production, secretion, transport, and the metabolism of the thyroid hormones. One example is the well-known interaction of perchlorates with Na<sup>+</sup>/I<sup>-</sup> symporter, which significantly reduces the uptake of iodine by the thyroid cells [61]. The perchlorates are commonly used as oxidants in solid rocket fuels, fireworks, and airbag systems and are common as food and water contaminants [62]. Elevated concentrations of perchlorates detected in breast milk may therefore be associated with a decrease in thyroid hormone concentrations in neonates [63]. Isoflavones (such as a genistein) in the diet of infants (soy milk) are correlated with more frequent occurrence of autoimmune thyroid disease in adolescents, which may be related to the inhibition of thyroid peroxidase (TPO) [64]. PCBs have also been shown to decrease the concentrations of thyroxin in the blood stream [65] and as a consequence promote the development of hypothyroidism, thus impairing proper central nervous system (CNS) development [66]. The selected PCB congeners have also been shown to mimic the ability of triiodothyronine to upregulate differentiation of the oligodendrocytes [67]. PCBs can directly act via thyroid hormone receptor (TR). However, the biological effects of these interactions are extremely divergent and depend on the structure of the receptors or the presence of cofactors.

#### *Obesity*

Overweight and obesity are major medical problems worldwide [68]. It has already been documented that EDCs may also play a role in the pathogenesis of obesity. They may have an impact on lipogenesis, lipolysis, adipogenesis, as well as food intake [69]. There is a complex relationship between prenatal exposure to oestrogen and offspring weight at maturity [70]. BPA has been found to stimulate lipid accumulation and the differentiation of preadipocytes into mature cells [71]. It seems that PPAR may be a link to explain the molecular mechanisms of EDC impact on the pathogenesis of obesity. This group of nuclear receptor proteins plays a key function as transcription factors regulating the cellular differentiation, development, and metabolism (carbohydrate, lipid, protein). They are activated by

broad range of ligands among which several are qualified as EDCs (*i.e.* phthalates, perfluorocarboxylic acids, and herbicides) [72].

Phytoestrogens may also be involved in the modulation of weight. Genistein, at low concentrations, exhibits estrogenic activity and inhibits lipogenesis [73, 74]. However, high concentrations of genistein may act through PPAR receptors and promote lipogenesis [75].

### Diabetes mellitus

The prevalence of type 2 diabetes is significantly increasing in the population. Recent studies have shown the importance of oestradiol for energy balance and glucose homeostasis [76]. Therefore, EDCs may also play a key role in this pathophysiology. Widespread EDCs, such as dioxins, pesticides, and BPA, cause insulin resistance and alter  $\beta$ -cell function in animal models [77]. Epidemiological data have pointed to a relationship between exposure to dioxins, impaired tissue glucose transport and utilisation, as well as diabetes [78]. BPA may affect the pancreatic cells [76]. It has been demonstrated that long exposure to BPA leads to tissue insulin resistance [79]. BPA can also inhibit the secretion of adiponectin, but the molecular mechanisms have not yet been explained [80]. The role of BPA as a diabetogenic factor was reviewed in detail by Alonso-Magdalena et al. [81] Urinary levels of several phthalate metabolites also showed significant positive associations with fasting blood glucose, fasting insulin, and HOMA-IR (Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance) [82].

### Conclusions

Human health depends strictly on the homeostasis of the endocrine system. An increasing number of endocrine-related diseases, genital malformations, and metabolic disorders point to the potential role of environmental factors. Close to 800 chemicals are known or suspected to have endocrine disrupting potential. Day after day, more data are being collected to support the hypothesis of their negative impact on wildlife and humans. Therefore, it is of great importance to fill the gaps in the knowledge on the mechanisms of EDCs action, to be able to predict the medical consequences of past exposure, and finally to reduce human exposure to the most common EDCs in daily life in the future. It is of human benefit to develop multidisciplinary studies between analytical chemists, endocrinologists, gynaecologists, andrologists, oncologists, and molecular biologists and to discuss all the scientific results with the representatives of the government to introduce the proper law regulations.

### References

- Kavlock RJ, Daston GP, DeRosa C et al. Research needs for the risk assessment of health and environmental effects of endocrine disruptors: A report of the U.S. EPA-sponsored workshop. *Environ Health Perspect* 1996; 104: 715–740.
- EC. European workshop on the impact of endocrine disruptors on human health and wildlife. Environment and climate research programme DX, Brussels: European Commission 1996.
- Damstra T, Barlow S, Bergman A et al. Global assessment of the state-of-the-science of endocrine disruptors. Geneva: World Health Organization 2002.
- Zoeller RT, Brown TR, Doan LL et al. Endocrine-disrupting chemicals and public health protection: A statement of principles from the endocrine society. *Endocrinology* 2012; 153: 4097–4110.
- Cobellis L, Latini G, De Felice C et al. High plasma concentrations of di-(2-ethylhexyl)-phthalate in women with endometriosis. *Hum Reprod* 2003; 18: 1512–1515.
- Yokota H, Iwano H, Endo M et al. Glucuronidation of the environmental oestrogen bisphenol A by an isoform of UDP-glucuronosyltransferase, UGT2b1, in the rat liver. *Biochem J* 1999; 340: 405–409.
- Vandenberg LN, Hauser R, Marcus M et al. Human exposure to bisphenol A (BPA). *Reprod Toxicol* 2007; 24: 139–177.
- Ikezaki Y, Tsutsumi O, Takai Y et al. Determination of bisphenol A concentrations in human biological fluids reveals significant early prenatal exposure. *Hum Reprod* 2002; 17: 2839–2841.
- vom Saal FS, Akingbemi BT, Belcher SM et al. Chapel hill bisphenol A expert panel consensus statement: Integration of mechanisms, effects in animals and potential to impact human health at current levels of exposure. *Reprod Toxicol* 2007; 24: 131–138.
- Crews D PO, Thomas P, Hayes T et al. Animal models for the study of the effects of mixtures, low doses, and the embryonic environment on the action of endocrine disrupting chemicals. *Pure and Applied Chemistry, SCOPE/IUPAC Project Implications of Endocrine Active Substances for Humans and Wildlife* 2003; 75: 2305–2320.
- Nilsson E, Larsen G, Manikkam M et al. Environmentally induced epigenetic transgenerational inheritance of ovarian disease. *PLoS One* 2012; 7: 36129.
- Vandenberg LN, Chahoud I, Heindel JJ et al. Urinary, circulating, and tissue biomonitoring studies indicate widespread exposure to bisphenol A. *Environ Health Perspect* 2010; 118: 1055–1070.
- Mulani N, Brandon D, Barron B et al. The standard uptake value (suv). Is it necessary for diagnosing malignant tissue by f-18-fdg pet? *Clin Positron Imaging* 1998; 1: 243.
- Reilly JD, Hopegood L, Gould L et al. Effect of a supplementary dietary evening primrose oil mixture on hoof growth, hoof growth rate and hoof lipid fractions in horses: A controlled and blinded trial. *Equine Vet J* 1998; 58–65.
- Kuiper GG, Lemmen JG, Carlsson B et al. Interaction of estrogenic chemicals and phytoestrogens with estrogen receptor beta. *Endocrinology* 1998; 139: 4252–4263.
- Gould JC, Leonard LS, Maness SC et al. Bisphenol A interacts with the estrogen receptor alpha in a distinct manner from estradiol. *Mol Cell Endocrinol* 1998; 142: 203–214.
- Thomas P, Dong J. Binding and activation of the seven-transmembrane estrogen receptor GPR30 by environmental estrogens: A potential novel mechanism of endocrine disruption. *The J Steroid Biochem Mol Biol* 2006; 102: 175–179.
- Gould LE. Update in glaucoma: The new pharmacotherapies. *Dorzolamide hydrochloride. Canadian journal of ophthalmology. Can J Ophthalmol* 1998; 33: 253–254.
- Gould L. Nursing education accepts new challenges. *Nursing Connections* 1998; 11: 29–34.
- Tetaud E, Hall DR, Gourley DG et al. Crystallization and preliminary x-ray diffraction studies of 6-phosphogluconate dehydrogenase from *Lactococcus lactis*. *Acta Crystallogr D* 1998; 54: 1422–1424.
- Cooter MS, Eisma RJ, Burleson JA et al. Transforming growth factor-beta expression in otitis media with effusion. *Laryngoscope* 1998; 108: 1066–1070.
- Welshons WV, Nagel SC, vom Saal FS. Large effects from small exposures. Endocrine mechanisms mediating effects of bisphenol A at levels of human exposure. *Endocrinology* 2006; 147: S56–69.
- Lang IA, Galloway TS, Scarlett A et al. Association of urinary bisphenol A concentration with medical disorders and laboratory abnormalities in adults. *JAMA* 2008; 300: 1303–1310.
- Fernandez MF, Arrebola JP, Taoufik J et al. Bisphenol-A and chlorinated derivatives in adipose tissue of women. *Reprod Toxicol* 2007; 24: 259–264.
- Wittassek M, Koch HM, Angerer J et al. Assessing exposure to phthalates — the human biomonitoring approach. *Mol Nutr Food Res* 2011; 55: 7–31.
- Wormuth M, Scheringer M, Vollenweider M et al. What are the sources of exposure to eight frequently used phthalic acid esters in europeans? *Risk anal* 2006; 26: 803–824.

27. Maradonna F, Evangelisti M, Gioacchini G et al. Assay of VTG, ERS and PPARs as endpoint for the rapid in vitro screening of the harmful effect of di-(2-ethylhexyl)-phthalate (DEHP) and phthalic acid (PA) in zebrafish primary hepatocyte cultures. *Toxicol In vitro* 2013; 27: 84–91.
28. Carnevali O, Tosti L, Speciale C et al. DEHP impairs zebrafish reproduction by affecting critical factors in oogenesis. *PLoS One* 2010; 5: e10201.
29. Lovekamp-Swan T, Davis BJ. Mechanisms of phthalate ester toxicity in the female reproductive system. *Environ Health Perspect* 2003; 111: 139–145.
30. Ward JM, Peters JM, Perella CM et al. Receptor and nonreceptor-mediated organ-specific toxicity of di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) in peroxisome proliferator-activated receptor alpha-null mice. *Toxicol Pathol* 1998; 26: 240–246.
31. Lind PM, Zethelius B, Lind L. Circulating levels of phthalate metabolites are associated with prevalent diabetes in the elderly. *Diabetes Care* 2012; 35: 1519–1524.
32. Lind PM, Roos V, Ronn M et al. Serum concentrations of phthalate metabolites are related to abdominal fat distribution two years later in elderly women. *Environ Health* 2012; 11: 21.
33. James-Todd T, Stahlhut R, Meeker JD et al. Urinary phthalate metabolite concentrations and diabetes among women in the national health and nutrition examination survey (NHANES) 2001–2008. *Environ Health Perspect* 2012; 120: 1307–1313.
34. Lindenau A, Fischer B. Embryotoxicity of polychlorinated biphenyls (PCBs) for preimplantation embryos. *Reprod Toxicol* 1996; 10: 227–230.
35. Baldridge MG, Stahl RL, Gerstenberger SL et al. Modulation of ovarian follicle maturation in long-evans rats exposed to polychlorinated biphenyls (PCBs) in-utero and lactationally. *Reprod Toxicol* 2003; 17: 567–573.
36. Gregoraszcuk EL, Ptak A. Endocrine-disrupting chemicals: Some actions of POPs on female reproduction. *Int J Endocrinol* 2013; 2013: 828532.
37. Safe S. Polychlorinated biphenyls (PCBs) and polybrominated biphenyls (PBBs): Biochemistry, toxicology, and mechanism of action. *Crit Rev Toxicol* 1984; 13: 319–395.
38. Arsenescu V, Arsenescu RJ, King V et al. Polychlorinated biphenyl-77 induces adipocyte differentiation and proinflammatory adipokines and promotes obesity and atherosclerosis. *Environ Health Perspect* 2008; 116: 761–768.
39. Baker NA, Karounos M, English V et al. Coplanar polychlorinated biphenyls impair glucose homeostasis in lean c57bl/6 mice and mitigate beneficial effects of weight loss on glucose homeostasis in obese mice. *Environ Health Perspect* 2013; 121: 105–110.
40. Herbst AL, Ulfelder H, Poskanzer DC. Adenocarcinoma of the vagina. Association of maternal stilbestrol therapy with tumor appearance in young women. *New Engl J Med* 1971; 284: 878–881.
41. Hoover RN, Hyer M, Pfeiffer RM et al. Adverse health outcomes in women exposed in utero to diethylstilbestrol. *New Engl J Med* 2011; 365: 1304–1314.
42. Rutkowska A, Rachon D. Bisphenol A (BPA) and its potential role in the pathogenesis of the polycystic ovary syndrome (PCOS). *Gynecol Endocrinol* 2014; 30: 260–265.
43. Caserta D, Maranghi L, Mantovani A et al. Impact of endocrine disruptor chemicals in gynaecology. *Hum Reprod Update* 2008; 14: 59–72.
44. Foster WG, Neal MS, Han MS et al. Environmental contaminants and human infertility: Hypothesis or cause for concern? *J Toxicol Environ Health B* 2008; 11: 162–176.
45. Mendola P, Messer LC, Rappazzo K. Science linking environmental contaminant exposures with fertility and reproductive health impacts in the adult female. *Fertil Steril* 2008; 89: e81–94.
46. Woodruff TK, Walker CL. Fetal and early postnatal environmental exposures and reproductive health effects in the female. *Fertil Steril* 2008; 89: e47–51.
47. Wetherill YB, Akingbemi BT, Kanno J et al. In vitro molecular mechanisms of bisphenol A action. *Reprod Toxicol* 2007; 24: 178–198.
48. Sprague BL, Trentham-Dietz A, Hedman CJ et al. Circulating serum xenoestrogens and mammographic breast density. *Breast Cancer Res* 2013; 15: R45.
49. Carlsen E, Giwercman A, Keiding N et al. Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years. *BMJ*. 1992; 305: 609–613.
50. Anway MD, Skinner MK. Epigenetic transgenerational actions of endocrine disruptors. *Endocrinology* 2006; 147: S43–49.
51. Duty SM, Silva MJ, Barr DB et al. Phthalate exposure and human semen parameters. *Epidemiology* 2003; 14: 269–277.
52. Hauser R, Meeker JD, Duty S et al. Altered semen quality in relation to urinary concentrations of phthalate monoester and oxidative metabolites. *Epidemiology* 2006; 17: 682–691.
53. Dallinga JW, Moonen EJ, Dumoulin JC et al. Decreased human semen quality and organochlorine compounds in blood. *Hum Reprod*. 2002; 17: 1973–1979.
54. Hauser R, Chen Z, Pothier L et al. The relationship between human semen parameters and environmental exposure to polychlorinated biphenyls and p,p'-DDE. *Environ Health Perspect*. 2003; 111: 1505–1511.
55. Richthoff J, Rylander L, Jonsson BA et al. Serum levels of 2,2',4,4',5,5'-hexachlorobiphenyl (PCB-153) in relation to markers of reproductive function in young males from the general Swedish population. *Environ Health Perspect* 2003; 111: 409–413.
56. Tarapore P, Ying J, Ouyang B et al. Exposure to bisphenol A correlates with early-onset prostate cancer and promotes centrosome amplification and anchorage-independent growth in vitro. *PLoS One* 2014; 9: e90332.
57. Khan MA, Hansen LG. Ortho-substituted polychlorinated biphenyl (PCB) congeners (95 or 101) decrease pituitary response to thyrotropin releasing hormone. *Toxicol Lett* 2003; 144: 173–182.
58. Sormo EG, Jussi I, Jussi M et al. Thyroid hormone status in gray seal (*halichoerus grypus*) pups from the baltic sea and the atlantic ocean in relation to organochlorine pollutants. *Environ Toxicol Chem* 2005; 24: 610–616.
59. Brucker-Davis F. Effects of environmental synthetic chemicals on thyroid function. *Thyroid* 1998; 8: 827–856.
60. Howdeshell KL. A model of the development of the brain as a construct of the thyroid system. *Environ Health Perspect* 2002; 110 3: 337–348.
61. Greer MA, Goodman G, Pleus RC et al. Health effects assessment for environmental perchlorate contamination: The dose response for inhibition of thyroidal radioiodine uptake in humans. *Environ Health Perspect* 2002; 110: 927–937.
62. Murray CW, Egan SK, Kim H et al. US food and drug administration's total diet study: Dietary intake of perchlorate and iodine. *J Exp Sci Environ Epidemiol* 2008; 18: 571–580.
63. Pearce EN LA, Blount BC, Bazrafshan HR et al. Breast milk iodine and perchlorate concentrations in lactating boston-area women. *J Clin Epidemiol Metab* 2007; 92: 1673–1677.
64. Doerge DR, Sheehan DM. Goitrogenic and estrogenic activity of soy isoflavones. *Environ Health Perspect* 2002; 110: 349–353.
65. Goldey ES, Kehn LS, Lau C et al. Developmental exposure to polychlorinated biphenyls (Aroclor 1254) reduces circulating thyroid hormone concentrations and causes hearing deficits in rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1995; 135: 77–88.
66. Crofton. Developmental disruption of thyroid hormone: Correlations with hearing dysfunction in rats. *Risk Anal* 2002; 24: 1665–1671.
67. Fritsche E, Cline JE, Nguyen NH et al. Polychlorinated biphenyls disturb differentiation of normal human neural progenitor cells: Clue for involvement of thyroid hormone receptors. *Environ Health Perspect* 2005; 113: 871–876.
68. Ogden CL, Yanovski SZ, Carroll MD et al. The epidemiology of obesity. *Gastroenterology* 2007; 132: 2087–2102.
69. Cooke PS, Naaz A. Role of estrogens in adipocyte development and function. *Exp Biol Med* 2004; 229: 1127–1135.
70. Newbold RR, Padilla-Banks E, Snyder RJ et al. Perinatal exposure to environmental estrogens and the development of obesity. *Mol Nutr Food Res* 2007; 51: 912–917.
71. Wada K, Sakamoto H, Nishikawa K et al. Life style-related diseases of the digestive system: Endocrine disruptors stimulate lipid accumulation in target cells related to metabolic syndrome. *J Pharmacol Sci* 2007; 105: 133–137.
72. Desvergne B, Feige JN, Casals-Casas C. PPAR-mediated activity of phthalates: A link to the obesity epidemic? *Mol Cell Endocrinol* 2009; 304: 43–48.
73. Rachon D, Vortherms T, Seidlova-Wuttke D et al. Effects of black cohosh extract on body weight gain, intra-abdominal fat accumulation, plasma lipids and glucose tolerance in ovariectomized sprague-dawley rats. *Maturitas* 2008; 60: 209–215.
74. Rachon D, Vortherms T, Seidlova-Wuttke D et al. Effects of dietary equol on body weight gain, intra-abdominal fat accumulation, plasma lipids, and glucose tolerance in ovariectomized sprague-dawley rats. *Menopause* 2007; 14: 925–932.
75. Dang ZC, Audinot V, Papapoulos SE et al. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARgamma) as a molecular target for the soy phytoestrogen genistein. *The J Biol Chem* 2003; 278: 962–967.
76. Nadal A, Alonso-Magdalena P, Soriano S et al. The pancreatic beta-cell as a target of estrogens and xenoestrogens: Implications for blood glucose homeostasis and diabetes. *Mol Cell Endocrinol* 2009; 304: 63–68.
77. Alonso-Magdalena P, Quesada I, Nadal A. Endocrine disruptors in the etiology of type 2 diabetes mellitus. *Nature rev. Endocrinol* 2011; 7: 346–353.
78. Remillard RB, Bunce NJ. Linking dioxins to diabetes: Epidemiology and biologic plausibility. *Environ Health Perspect* 2002; 110: 853–858.
79. Alonso-Magdalena P, Laribi O, Ropero AB et al. Low doses of bisphenol A and diethylstilbestrol impair Ca<sup>2+</sup> signals in pancreatic alpha-cells through a nonclassical membrane estrogen receptor within intact islets of Langerhans. *Environ Health Perspect* 2005; 113: 969–977.
80. Hugo ER, Brandebourg TD, Woo JG et al. Bisphenol A at environmentally relevant doses inhibits adiponectin release from human adipose tissue explants and adipocytes. *Environ Health Perspect* 2008; 116: 1642–1647.
81. Alonso-Magdalena P, Ropero AB, Soriano S et al. Bisphenol-A: A new diabetogenic factor? *Hormones* 2010; 9: 118–126.
82. Huang T, Saxena AR, Isganaitis E et al. Gender and racial/ethnic differences in the associations of urinary phthalate metabolites with markers of diabetes risk: National health and nutrition examination survey 2001–2008. *Environ Health* 2014; 13: 6.

## Polish version

### Definicje związków endokrynnie czynnych (EDC)

Postępująca urbanizacja, industrializacja i konsumpcjonizm prowadzą do zwiększonego skażenia środowiska, które wpływa negatywnie na organizmy żywe, w tym również na ludzkie zdrowie. Związki endokrynnie czynne (EDC, *endocrine disrupting chemicals*) to substancje obecne naturalnie lub jako zanieczyszczenia w środowisku i żywności. W ciągu ostatnich lat zaproponowano kilka definicji tych związków.

**Agencja ds. Ochrony Środowiska, Stany Zjednoczone (EPA, *Environmental Protection Agency*)** — „Związek egzogeny, który wpływa na produkcję, uwalnianie, transport, metabolizm, wiązanie, działanie naturalnych hormonów odpowiedzialnych za utrzymanie homeostazy i regulację procesów rozwoju” [1].

**Unia Europejska** — „Związek egzogeny, który powoduje niekorzystne efekty zdrowotne w organizmie lub u jego potomstwa, wtórne do zaburzeń w układzie dokrewnym. Potencjalny EDC to substancja o właściwościach, które mogą prowadzić do zaburzeń endokrynnych w zdrowym organizmie” [2].

**Światowa Organizacja Zdrowia (WHO, *World Health Organization*)** — „Egzogenna substancja lub mieszanina, która zaburza funkcję(e) układu dokrewnego i w konsekwencji powoduje niekorzystne efekty w zdrowym organizmie, lub jego potomstwie oraz (sub)populacjach” [3].

### Propozycja uproszczenia definicji EDC według Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego

„Egzogenna substancja chemiczna lub mieszanina substancji chemicznych, która ingeruje w każdy mechanizm działania hormonów” [4].

### Charakterystyka wybranych EDC

Jest to bardzo złożona i zróżnicowana grupa związków, zarówno syntetycznych, jak i pochodzenia naturalnego. Ogromna większość związków endokrynnie czynnych należy do grupy organochlorynów i zawiera podstawniki jonów chloru lub bromu.

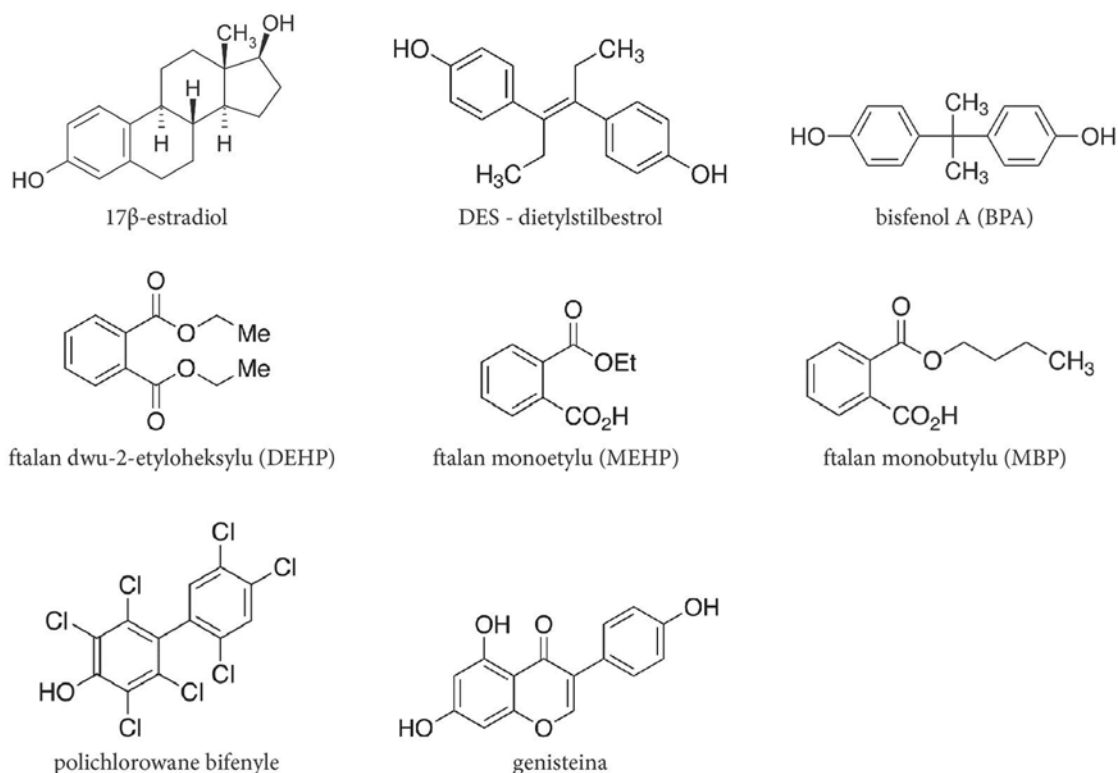
Podobieństwo w budowie do hormonów steroidowych tłumaczy ich zdolność do wchodzenia w interakcje z receptorami dla estrogenów, androgenów, progesteronu zarówno u zwierząt, jak i człowieka. Prowadzi to do rozwoju zaburzeń przemiany materii oraz nowotworów hormonozależnych (raka sutka, endometrium, jajnika oraz gruczołu krokowego).

Związki należące do grupy EDC są powszechnie używane jako pestycydy, plastyfikatory i półprodukty

przemysłowe. Jednymi z najbardziej znanych i groźnych dla zdrowia EDC są bisfenol A (BPA), ftalany, dioksyny czy polichlorowane bifenyle (PCB), na które ludzie są narażeni codziennie podczas spożywania posiłków, picia skażonej wody (m.in. wodociągowej i butelkowanej), oddychania skażonym powietrzem. Najczęściej występujące EDC przedstawiono w rycinie 1. Związki te wykazują tendencję do biokumulacji w tkance tłuszczowej zwierząt, a człowiek jako ostatnie ogniwo łańcucha pokarmowego jest narażony na ekspozycję na najwyższe ich dawki. U ludzi wykryto obecność EDC zarówno w tkance tłuszczowej, jak i płynach ustrojowych: surowicy [5], moczu [6], mleku [7] oraz płynie owodniowym [8].

Analizy wyników badań nad EDC w ostatnich latach wskazały na kilka ważnych aspektów, które trzeba wziąć pod uwagę podczas szacowania ryzyka ekspozycji u ludzi. Po pierwsze wiek ekspozycji, młodsze organizmy wydają się bardziej wrażliwe na efekty biologiczne działania EDC. Obecnie uważa się, że kluczowe znaczenie ma ekspozycja płodu, ponieważ może wpływać na zaburzenia rozwojowe i zmiany epigenetyczne. Związki endokrynnie czynne wykazują efekty biologiczne przy niskich stężeniach (zwykle w dawkach mniejszych, niż te dla których wyliczone jest działanie toksyczne). Co więcej, wydaje się, że to ekspozycja na mniejsze, a nie większe, jak dotąd uważano, dawki EDC może wykazywać silniejszy efekt biologiczny w komórkach [9]. Brak efektów toksycznych, przy jednoczesnym silnym modulującym wpływie EDC na układ dokrewny sprzyja powstawaniu długiego okresu utajenia efektów działania EDC pomiędzy okresem ekspozycji a pojawieniem się objawów choroby. Organizm nigdy nie jest narażony na ekspozycję na pojedyncze związki chemiczne. Mieszanina EDC o różnym składzie i stężeniach może wywoływać efekty synergistyczne lub antagonistyczne [10]. Najbardziej niepokojące są obserwacje dotyczące teorii „transpokoleniowego dziedziczenia efektów biologicznych działania EDC”, które opierają się prawdopodobnie na zmianach epigenetycznych, czyli zmianach w stopniu metylacji regionów CpG i acetylacji histonów. Badania na zwierzętach potwierdzają tę koncepcję, która zakłada, że ekspozycja ciężarnej matki na EDC (pokolenie F0) powoduje również efekty biologiczne u płodu (F1), w komórkach gamet płodu (efekty biologiczne ekspozycji będą widoczne w pokoleniu F2) i w pokoleniu F3 [11].

Człowiek jest narażony na ekspozycję na liczne EDC, o różnych właściwościach i mechanizmach działania. Efekty biologiczne ich działania, potencjalny wpływ na farmakokinetykę leków wydaje się być



Rycina 1. Struktura chemiczna 17β-estradiolu i najbardziej powszechnych związków endokrynnie czynnych (EDC)

zależny od płci osoby narażonej, metabolizmu oraz składu ciała (ilość i rozmieszczenie tkanki tłuszczowej).

### Bisfenol A (BPA) — 2,2-bis(*p*-hydroksyfenylo)propan

Bisfenol A jest powszechnie produkowanym związkiem chemicznym na świecie [12]. Składa się z dwóch grup fenolowych i dwóch grup hydroksylowych. Jego specyficzna struktura molekularna umożliwia wiązanie się z receptorem estrogenowym i dlatego też BPA i produkty jego przemian uznawane są za związki zaburzające czynność gruczołów wydzielania wewnętrznego [13, 14]. Wydaje się, że istnieje kilka możliwych mechanizmów działania BPA. Testy biochemiczne potwierdziły zdolność BPA do wiązania się z klasycznymi receptorami estrogenowymi: ERα i ERβ, jednak jego powinowactwo jest 1000–10 000-krotnie niższe w porównaniu z 17β-estradiolu (E2) [15]. Bisfenol A wykazuje około 10-krotnie wyższe powinowactwo do ER-β [15, 16]. Istnieją również przesłanki o nieklasycznych mechanizmach działania BPA poprzez oddziaływanie z receptorami estrogenowymi związanymi z błoną, jak również przez błonową formą tego receptora (GPR30) [17–19]. Analizy biochemiczne potwierdzają, że BPA może obniżyć ekspresję genów w tych komórkach, które wykazują ekspresję ER-α i ER-β oraz, że czynnik transkrypcyjny TIF2 i koaktywator 1a mogą być zaangażowane w ten mechanizm [20].

Bisfenol A jest powszechnie wykorzystywany jako plastyfikator w opakowaniach do żywności, butelkach (do niedawna także dla niemowląt), opakowaniach do płyt CD i DVD, sprzęcie elektronicznym, plombach dentystrycznych, soczewkach kontaktowych, rurach wodociągowych [21]. Ekspozycja matki na BPA wpływa również na zwiększoną ekspozycję płodu (BPA wykrywany jest w łożysku) i noworodka (skażone mleko). Monomery BPA są uwalniane w przedmiotów codziennego użytku zarówno pod wpływem kwaśnego i zasadowego pH, jak i pod wpływem wysokiej temperatury, dlatego stężenia tego związku wykrywa się w płynach ustrojowych nawet u 95% populacji [22].

Zgodnie z wytycznymi Amerykańskiej Agencji Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) bezpieczna dawka ekspozycji na BPA wynosi 50 μg/kg mc./dzień. Jednak pojawia się coraz więcej doniesień wskazujących, że nawet stężenia BPA poniżej dopuszczalnej normy [23] ze względu na zdolność tego związku do biokumulacji w żywych organizmach i dłuższym czasie półtrwania mogą odgrywać negatywną rolę.

### Ftalany (PAE)

Ftalany są estrami kwasu ftalowego, wykorzystywanymi w wielu różnych produktach, takich jak osłonki leków i suplementów diety, materiały budowlane, środki higieny, urządzenia medyczne, detergenty, zabawki, kleje modelarskie, woski, tusze drukarskie i tekstylia. Są szeroko



wykorzystywane do poprawy elastyczności chlorku poliwinyli (PCW). Nie są one jednak połączone kowalennie z plastikiem i w efekcie są uwalniane do środowiska [25]. Głównym źródłem ftalanów wydaje się być żywność [26], dlatego dzienna ekspozycja na te związki jest bardzo powszechna. Badania na zwierzętach wykazały, że ftalany mogą działać poprzez ER oraz receptory aktywowane przez proliferatory peroksyosomów (PPAR $\gamma$ ) [27]. Pojawiły się doniesienia o ich negatywnym wpływie na oogenezę [28]. Występujący powszechnie w środowisku ftalan dwu-2 etyloheksylu (DEHP) ulega przemianie we ftalan mono-2 etyloheksylu (MEHP) i poprzez oddziaływanie z receptorami PPAR $\gamma$  w efekcie hamuje produkcję estradiolu w jajniku, prowadząc do braku owulacji [29]. Co więcej, ftalany mogą działać zarówno poprzez ścieżki sygnałów zależne i niezależne od PPAR $\alpha$  [30]. Istnieją przesłanki, że mogą być zaangażowane w patogenezę insulinooporności [31], otyłości [32] i cukrzycy typu 2 [33].

### **Polichlorowane bifenyle (PCB)**

Polichlorowane bifenyle (PCB) wykorzystuje się w chemii przemysłowej do produkcji transformatorów, kondensatorów i płynów chłodzących. Kongenery PCB są bezwonny, niewyczuwalnymi w smaku płynami w kolorze od blado-żółtego po przezroczyste. Należą do grupy trwałych zanieczyszczeń organicznych. Te lipofilne, halogenowane związki organiczne wykazują zdolność do biokumulacji w kolejnych ogniach łańcucha troficznego i dlatego ludzie narażeni są na ekspozycję głównie poprzez spożywanie skażonego pokarmu (mięsa, ryb). Istnieje wiele doniesień na temat negatywnej roli tego związku na organizmy żywe. Wykazano między innymi jego wpływ na zaburzenia funkcji rozrodczych [34]. Badania na zwierzętach wykazały ich wpływ na zahamowanie dojrzewania pęcherzyków Graafa [35]. Kongener PCB153 (2,2',4,4',5,5'-heksachlorobifenyl) może kumulować się w pęcherzykach jajnikowych i w konsekwencji hamować wydzielanie 17 $\beta$ -estradiolu [36]. Toksyczność zarówno koplarnych PCB, jak i mono-orto-PCB wydaje się być głównie mediowana poprzez receptory aryłowęgłowodorowe (AhR) [37] lub poprzez receptory estrogenowe (ER). Mogą również oddziaływać poprzez PPAR $\gamma$  i brać udział w patogenezie otyłości i miażdżycy [38]. Co więcej, istnieją również dowody, że mogą odgrywać rolę w patogenezie zaburzeń gospodarki węglowodanowej [39].

## **Rola związków endokrynnie czynnych w patogenezie wybranych zaburzeń endokrynnych**

**Zaburzenia czynności żeńskiego układu rozrodczego**  
Pierwsze doniesienia o szkodliwym działaniu EDC pojawiły się już około 40 lat temu po zastosowaniu

dietylostilbestrolu (DES) u ciężarnych kobiet celem podtrzymania ciąży. Dzieci eksponowane na DES w łonie matki wykazywały zaburzenia płodności oraz chorowały na nowotwory układu moczowo-płciowego [40, 41]. Obecnie pojawia się coraz więcej dowodów na rolę EDC w patogenezie zespołu wielotorbielowatych jajników [42], przedwczesnego wygasania czynności jajników (POF), endometriozy, zaburzeń rozwoju narządów płciowych oraz płodności [43–46]. Pojawiają się doniesienia o potencjalnej roli BPA w patogenezie raka gruczołu piersiowego [47, 48].

### **Zaburzenia czynności męskiego układu rozrodczego**

Carlsen i wsp. wykazali, że w okresie ostatnich 50 lat u mężczyzn znacząco, o niemal 50%, zawartość plemników w nasieniu. Jednocześnie wskazali na wzrost częstości występowania nowotworów jądra, spodziewaństwa oraz wnetrostwa [49]. Wydaje się, że obserwowane zaburzenia mogą być związane z ekspozycją na EDC w okresie dojrzewania i/lub rozwoju płodowym oraz/lub transpokoleniowym dziedziczeniem efektów epigenetycznych [50]. Wykazano zależność pomiędzy stężeniem dwóch ftalanów MBP (ftalan monobutyli) i MBzP (ftalan monobezylu) a liczbą plemników (mln/ml) w nasieniu oraz ich ruchliwością [51, 52]. Podobne zależności zaobserwowano dla wybranych kongenerów PCB [53–55]. Bisfenol A może być jednym z czynników biorących udział w rozwoju raka gruczołu krokowego [56].

### **Choroby tarczycy**

Związki endokrynnie czynne mogą wywierać negatywne efekty na działanie osi podwzgórze–przysadka–tarczyca. Kongenery PCB mogą modulować działanie osi między innymi poprzez obniżenie odpowiedzi komórek przysadki na TRH [57]. Wyższe stężenie organochlorynów w tłuszczu fok szarych korelowało z niższym stężeniem całkowitej i wolnej tyroksyny [58]. Brucker-Davis i Howdeshell opublikowali dane dotyczące wpływu związków chemicznych pochodzących ze środowiska na czynność tarczycy [59, 60]. Wydaje się, że EDC mogą modulować produkcję, wydzielanie, transport i metabolizm hormonów tarczycy. Jednym z przykładów jest interakcja nadchloranów z symporterem Na/I, co prowadzi do upośledzenia transportu jodu do komórek tarczycy [61]. Nadchlorany są powszechnie stosowane jako utleniacze w stałych paliwach rakietowych, sztucznych ogniach, fajerwerkach, systemach poduszek powietrznych i stanowią częste zanieczyszczenie wody i pożywienia [62]. Podwyższone stężenie nadchloranów wykrywa się w mleku kobiet, co może prowadzić do zaburzeń w produkcji hormonów tarczycy u noworodków [63]. Ekspozycja na izoflawony

(m.in. genisteina) w diecie niemowląt (modyfikowane mleko sojowe) może przyczyniać się do częstszych zaburzeń czynności tarczycy o podłożu autoimmunizacyjnym u nastolatków [64]. Istnieją przesłanki, że PCB mogą obniżać stężenie tyroksyny we krwi [65], a w konsekwencji prowadzić do niedoczynności tarczycy i zaburzeń w rozwoju ośrodkowego układu nerwowego [66]. Wybrane kongenery PCB wykazywały zdolność naśladowania działania trójiodotyroniny do zwiększania różnicowania oligodendrocytów [67]. Wykazano bezpośrednie oddziaływanie PCB z receptorami dla hormonów tarczycy (TR, triiodothyronine receptors), jednak efekt ich działania jest bardzo różnorodny. Interakcję z TR wykazuje również BPA, który działa antagonistycznie do hormonów tarczycy.

### Otyłość

Nadwaga i otyłość stały się ogromnym problemem medycznym na świecie [68]. Pojawiło się wiele doniesień o roli EDC w ich patogenezie. Wydaje się, że mogą wpływać na modulowanie procesów lipogenezy, lipolizy, adipogenezy oraz na liczbę przyjmowanych pokarmów [69]. Istnieje zależność pomiędzy prenatalną ekspozycją na estrogeny a masą ciała potomstwa w okresie dojrzałości [70]. Wykazano, że BPA również wykazuje zdolność do stymulacji odkładania lipidów w adipocytach oraz wpływa na dojrzewanie preadipocytów [71]. Wydaje się, że molekularny mechanizm działania EDC poprzez receptory PPAR może tłumaczyć ich negatywną rolę w patogenezie otyłości. Ta grupa jądrowych receptorów odgrywa kluczową rolę jako czynniki transkrypcyjne regulujące różnicowanie komórek i metabolizm (węglowodanów, lipidów, białek). Mogą być aktywowane poprzez wiele różnych ligandów, w tym także tych, które uznane są za EDC (ftalany, kwasy perfluorokarboksyłowe, herbicydy) [72].

Rolę w patogenezie otyłości mogą również odgrywać również fitoestrogeny. Genisteina, w niskich stężeniach wykazuje działanie estrogenne i hamuje lipogenezę [73, 74]. Jednakże w wysokich stężeniach genisteina może, działając poprzez receptory PPARy, promować lipogenezę [75].

### Cukrzyca

Częstość występowania cukrzycy typu 2 dramatycznie rośnie. Estradiol może odgrywać kluczową rolę

w utrzymaniu homeostazy gospodarki węglowodanowej i równowagi energetycznej [76]. Związki endokrynie czynne mogą więc również odgrywać rolę w jej patofizjologii. Na modelach zwierzęcych udowodniono, że najbardziej powszechne EDC, między innymi dioksyny, pestycydy czy BPA, mogą powodować insulinooporność i zaburzać czynność komórek  $\beta$  trzustki [77].

Analizy epidemiologiczne wykazały zależność pomiędzy wysokim stężeniem dioksyn a zwiększonym ryzykiem występowania zaburzeń gospodarki węglowodanowej i cukrzycy [78]. Bisfenol A może wpływać na komórki  $\beta$  trzustki [76]. Wykazano również, że długotrwała ekspozycja na BPA może prowadzić do insulinooporności [79]. Bisfenol A może hamować również wydzielanie adiponektyny, choć mechanizm tego działania nie został jeszcze wyjaśniony [80]. Alonso-Magdalena i wsp. opublikowali szczegółowy przegląd literatury dotyczący BPA jako czynnika diabetogennego [81]. Stężenie niektórych produktów przemian ftalanów w moczu korelowało ze stężeniem glukozy i insuliny na czczo oraz współczynnikiem HOMA [82].

### Podsumowanie

Prawidłowa czynność wydzielnicza układu dokrewnego ma ogromny wpływ na ludzkie zdrowie. Narastająca częstość występowania przypadków zaburzeń endokrynych, zaburzeń rozwoju narządów płciowych, zaburzeń metabolicznych zwraca szczególną uwagę na potencjalną rolę czynników środowiskowych. Obecnie znanych jest ponad 800 związków, które wykazują zdolność zaburzania czynności układu dokrewnego. Z dnia na dzień, coraz więcej danych potwierdza hipotezę o ich negatywnym wpływie na zwierzęta i ludzi. Niezwykle istotne jest poszerzenie wiedzy na temat mechanizmów działania EDC. Pozwoli to przewidywać konsekwencje medyczne u ludzi po ekspozycji na EDC, która wystąpiła w przeszłości oraz umożliwi ograniczenie stopnia narażenia ludzi na najbardziej powszechne w życiu codziennym EDC w przyszłości. Niezwykle ważne wydaje się stworzenie wielodyscyplinarnej grupy badawczej pomiędzy chemikami analitycznymi, endokrynologami, ginekologami, andrologami, onkologami, biologami molekularnymi. Uzyskane wyniki po przedstawieniu przedstawicielom rządu mogłyby umożliwić wprowadzenie stosownych rozporządzeń prawnych.