

Moguće posljedice rane izloženosti endokrinim disruptorima

Slavica Dodig¹, Daniela Čepelak Dodig², Ivan Pavić³

Endokrini disruptori (ED) egzogene su kemikalije koje mijenjaju funkciju endokrinog sustava, čime dovode do štetnih učinaka na zdravlje životinja i ljudi. U skupinu trajno prisutnih štetnih spojeva ubrajaju se sintetizirani pesticidi, industrijske kemikalije i njihovi nusproizvodi, prirodni mikotoksini i fitoestrogeni. Drugu skupinu ED-a čine proizvodi s kojima se u kontakt dolazi povremeno (proizvodi široke potrošnje, farmaceutski agensi). Štetno djelovanje ED-a ispituje se na životinjama koje obitavaju u prirodi, na laboratorijskim životinjama, staničnim kulturama te u humanim epidemiološkim i kliničkim istraživanjima. Posljedice rane izloženosti ED-u dokazane su u poremećajima reproduktivnog i endokrinog sustava, pojavi metaboličkih poremećaja i bolesti, neurološkim poremećajima. Neke od posljedica prenose se na sljedeće generacije.

U ranoj dječjoj dobi važno je otkriti i istražiti indikatore fetalne izloženosti, identificirati skupine velikog i malog rizika izloženosti ED-u, kako bi se mogla provesti prospektivna istraživanja korelacije izloženosti s kliničkim posljedicama tijekom novorođenačkog i dojenačkog razdoblja, djetinjstva i adolescencije.

Ključne riječi: ENDOKRINI DISRUPTORI; PRENATALNA IZLOŽENOST; ENDOKRINI SUSTAV; PUBERTET

UVOD

Već više desetljeća znanstvenici provode istraživanja o brojnim kemikalijama iz okoliša koje štetno djeluju na organizam životinja i ljudi. Colborn i sur. opisuju ih pod pojmom endogeni disruptori (ED)/prekidači (1). Prema definiciji Svjetske zdravstvene organizacije ED-i podrazumijevaju egzogene kemijske spojeve, češće njihovu smjesu, koji mijenjaju funkciju endokrinog sustava, čime dovode do štetnih učinaka na zdravlje organizma, njegova potomstva te time i na zdravlje određene populacije ili subpopulacije. Riječ je o heterogenoj skupini spojeva, od kojih su neki, npr. pesticidi (insekticidi, herbicidi, fungicidi), trajno prisutni u okolišu (engl. *persistent organic pollutants*), a s drugima se u kontakt dolazi povremeno (proizvodi široke potrošnje, farmaceutski agensi, npr. dietilstilbestrol - DES). Budući da imaju dugo poluvrijeme života, trajno prisutni ED-i su postojani, mogu se prenositi na velike udaljenosti preko državnih granica, tako da ih ima u gotovo svim svjetskim područjima. Toj se skupini mogu pribrojiti i prirodni spojevi, npr. mikotoksini i fitoestrogeni, npr. genistein (2). Nalazi ih se u vodama (kišnici, bunarskoj vodi, jezerima, morima), prašini te u biljnim i animalnim

prehrambenim proizvodima, jer su biljke i životinje u svom životnom ciklusu dolazile u doticaj s tim kemikalijama (1).

Skupini ED-a pripadaju također industrijske kemikalije koje se upotrebljavaju u industriji plastike (bisfenol A – BPA), plastifikatorima ili omekšivačima (ftalati), otapalima i lubrikantima te njihovim bioproduktima (poliklorirani bifenili – PCB, polibromirani bifenili - PBB) te u nusproizvodima industrijske proizvodnje, npr. dioksini (poliklorirani dibenzo-p-dioksini – PCDD, poliklorirani dibenzofurani – PCDF).

U organizam ulaze putem ingestije, inhalacije ili preko kože (Slika 1), pa je čovjek istodobno izložen djelovanju brojnih ED-a (3). Prisutni su u hranidbenom lancu (4), a utječu na

¹ Umirovljena naslovna izvanredna profesorica, Zavod za medicinsku biokemiju i hematologiju, Farmaceutsko-biokemijski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

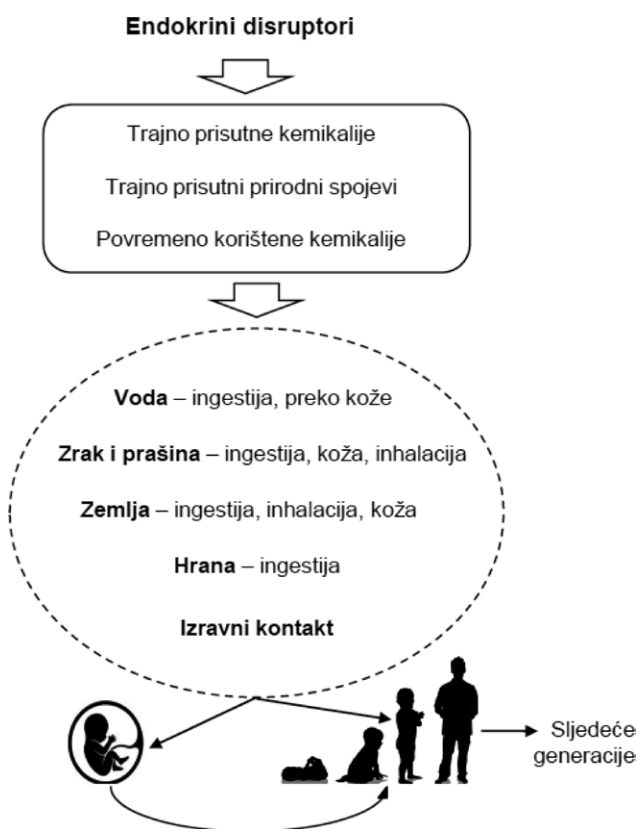
² Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Služba za toksikologiju, Odjel za biocide, Zagreb

³ Klinika za pedijatriju, Klinika za dječje bolesti, Zagreb

Adresa za dopisivanje:

Slavica Dodig, specijalistica medicinske biokemije,
e-mail: slavica.dodig@zg.t-com.hr

Primljeno/Received: 09. 11. 2019., Prihvaćeno/Accepted: 12. 12. 2019.



SLIKA 1. Izloženost organizma endokrinim disruptorima

čovjekovo zdravlje čak i ako im nije bio izložen dugi niz godina.

Neki se od tih spojeva brzo razgrađuju u okolini ili u ljudskom tijelu te stoga djeluju kratkotrajno, no katkad u najkritičnijim razdobljima razvoja pojedinog organizma.

Najveći broj znanstvenih istraživanja štetnog djelovanja ED-a provodi se iz opravdanih razloga samo u laboratorijskim uvjetima na životinjskim modelima (5) ili kulturama stanica (6) s pojedinačnim agensima, dok je epidemiološkim i manjim dijelom kliničkim istraživanjima moguće proučavati djelovanje smjese ED-a na ljudski organizam. Rezultate dobivene na životinjskim modelima *in vivo*, *in vitro* ili *ex vivo* stoga je teško ekstrapolirati na ljudski organizam, kako zbog činjenice da je riječ o različitim organizmima i različitim biokemijskim procesima, tako i zbog toga što su organizmi u prirodi izloženi smjesi različitih ED-a, a u laboratorijskoj praksi najčešće se ispituju učinci pojedinih štetnih spojeva (2). Ipak, laboratorijska istraživanja jedini su način da se dobiju rezultati koji bi mogli objasniti ili predvidjeti neke učinke ED-a na ljudskom organizmu, koje su uočene u kliničkoj praksi ili u epidemiološkim istraživanjima, s napomenom da se razlike ispitivanih modela moraju uzeti u obzir. *In vitro* i *in vivo* istraživanja usmjerena su na proučavanje utjecaja ED-a na smanjivanje fertilitnosti (7), utjecaja na štitnjaču (8), pojavu debljine (9), na progresiju nekih bolesti, primjeri-

ce šećerne bolesti (10), endometrioze (11), nekih karcinoma (12) ili imunskih bolesti (3).

Cilj je ovog preglednog rada ukratko prikazati osnovne spoznaje, odnosno postojeće dokaze, ali i nepoznanice o ED-u s naglaskom na njihov mogući utjecaj na zdravlje djece i mladih te tako pomoći stručnjacima područja zdravstvene skrbi u prepoznavanju izloženosti ED-u. Podatci su uglavnom prikupljeni pretraživanjem tražilice *PubMed*, a dodatna pretraživanja obavljena su u skladu s nazivima određenih pojmova. Budući da *PubMed* sadrži više od 9000 naslova o ED-u, učinjen je izbor prema sljedećim izrazima: endokrini disruptori, mehanizmi djelovanja, animalni modeli, kulture stanica, sinteza spolnih hormona, bolesti, prenatalno i neonatalno razdoblje, pubertet.

Mehanizam djelovanja endogenih disruptora

Endokrini disruptori prekidaju hormonsku signalizaciju, odnosno interferiraju s biosintezom, skladištenjem i sekrecijom, transportom, metabolizmom i uklanjanjem prirodnih hormona koji imaju glavnu ulogu u homeostazi, razvojnim procesima i reprodukciji organizama (2). Osobito utječu na androgene, estrogene i na hormone štitnjače. Endokrini disruptori djeluju kao agonisti ili antagonisti nuklearnih receptora (npr. estrogenskih receptora, androgenskih receptora, tireoidnih receptora, nenuklearnih receptora (npr. arilhidrokarbon receptor), nesteroidnih receptora (npr. neurotransitorskih receptora: serotoninških, dopaminskih, norepinefrinskih receptora), PPAR receptora (engl. *peroxisome proliferator-activated receptors*) (13), enzimskih putova uključenih u biosintezu i metabolizam steroida i ostalih mehanizama usmjerenih prema endokrinom i reproduktivnom sustavu (2). Većina spomenutih receptora prisutna je i u mitohondriju, a za mnoge je ED-e nađeno da prelaze u mitohondrij i narušavaju mitohondrijsku funkciju. ED-i su uglavnom lipofilni, mogu se akumulirati u masnom tkivu i djelovati kao bazen toksičnosti (npr. diklorodifeniltrikloroetan-DDT, poliklorinirani bifenili, polbromirani difenol eteri) (14).

ED-i općenito djeluju preko tri različita mehanizma: mogu djelovati poput prirodnih hormona na svome receptoru, mogu ometati prirodno djelovanje hormona na receptoru ili mogu djelovati mimo hormonskih receptora (15), tako da postoje tri vrste ED-a: oni koji sprječavaju sintezu hormona, oni koji se izravno vežu na hormonske receptore i one koji interferiraju s razgradnjom hormona (16). Znači da neki djeluju kao mimetici prirodnih spolnih hormona estrogena, androgena, hormona štitnjače ili kortikosteroidnih hormona, što dovodi do povećane stimulacije hormona. Neki djeluju kao antagonisti endogenih hormona (antiestrogeni, antiandrogeni) ako se vežu na stanični receptor i tako onemogućuju vezanje, odnosno djelovanje prirodnog hormo-

na. Jedan od načina djelovanja ED-a je i interferencija ili blokiranje sinteze i metabolizma endogenih hormona ili njihovih receptora (17, 18).

Istraživanja na životinjama

Utjecaj endokrinih disruptora proučava se na životinjama koje obitavaju u prirodi i na laboratorijskim životinjama, primjerice štakorima, miševima, žabama. Istraživanja na laboratorijskim životinjama usmjerena su i na ispitivanje djelovanja ED-a u tijeku fetalnog razvoja, koji nakon vezanja za hormonske receptore utječu na signalne putove i u konačnici dovode do mutacije DNA-a. Te epigenetičke promjene ne utječu samo na fetus nego i na potomke u sljedećim generacijama (transgeneracijski efekt), do kojeg dolazi zbog prekomjerne mutacije ili suptilne modifikacije ekspresije gena (17, 19, 20).

Neželjeni specifični učinci nakon djelovanja pojedinih ED-a potvrđeni su uglavnom na štakorima i miševima. Ti učinci uključuju poremećaj funkcije reproduktivnog i endokrinog sustava, pojavu metaboličkih i imunskih bolesti (Tablica 1) (2, 3, 5, 21). Posljedica subkroničnog i kroničnog izlaganja različitim dozama ED-a može u muških štakora izazvati oštećenje tkiva testisa, promjene u kvalitativnim i kvantitativnim karakteristikama spermatozoida, smanjenu koncentraciju testosterona, pojavu neplodnosti, a u ženki morfološke promjene ovarija, promjenu serumske koncentracije folikul-stimulirajućeg hormona, luteinizirajućeg hormona i progesterona (21). Povećana lipidna peroksidacija, smanjena aktivnost superoksid dismutaze, katalaze, glutation peroksidaze i glutationa u testisima i ovarijima uputila je na postojanje oksidacijskog stresa u spolnim organima ispitivanih životinja.

TABLICA 1. Neke posljedice izloženosti životinja endokrinim disruptorima

Djelovanje	Kemikalija	Primjer
Ženski reproduktivni sustav	Insekticidi	Preuranjen pubertet
	PCB, ftalati, dioksini	Utjecaj na plodnost
	Pesticidi	Abnormalnosti spolovila
	DES, pesticidi	Kriptorhidizam
Muški reproduktivni sustav	Dioksini	Kvaliteta spermatozoida
	Pesticidi	Hipospadija
	Agonisti estrogena	Feminizacija
Štitnjača	PCB, BPA, ftalati	Funkcija štitnjače
Nadbubrežne žlijezde	PCB	Razvoj fetalne kore nadbubrežne žlijezde
Metaboličke bolesti	BPA, PCB, dioksini	Debljina, dijabetes
Imunološke bolesti	BPA	Alergijska preosjetljivost
	Ftalati, PCB, POP	Astma

PCB – poliklorirani bifenili; DES – dietilstilbestrol; BPA – bisfenol A; POP – pesticidi trajno prisutni u okolišu (engl. *persistent organic pollutants*)

nja. Potomci ženki koje su u gestacijskom razdoblju dobivale ispitivane kemikalije imali su manju tjelesnu masu, pokazivali su promjene u ponašanju, a promjene u reproduktivnom sustavu protezale su se kroz dvije generacije (21). Neki ED-i mogu uzrokovati smanjenje anusno-genitalnog razmaka kod mužjaka (22), a kod ženki produženje anusno-genitalnog razmaka, odnosno maskulinizaciju ženskog ploda. Mjerenje anusno-genitalnog razmaka moglo bi se upotrijebiti kao marker utjecaja ED-a na reproduktivni sustav mužjaka i ženki nakon okota. Djelovanje nekih herbicida na žablje larve očituju se njihovom demaskulinizacijom te pojavom hermafrodita, vjerojatno zbog konverzije testosterona u progesteron (23). Poznato je i da BPA može utjecati na pojavu alergijske preosjetljivosti, odnosno na indukciju imunskog odgovora preko pomagačkih limfocita Th2, a ftalati, PCB i pesticidi trajno prisutni u okolišu mogu izazvati astmu, zasad nepoznatim mehanizmima (3).

Istraživanja na staničnim kulturama

Posljednjih se godina za ispitivanje djelovanja ED-a upotrebljavaju različite kulture stanica, npr. stanice hipofize, folikula ovarija i ribljih testisa (24), matične testikularne i spermatogonalne stanice (25). Dobiveni rezultati uputili su na smanjenje funkcija ispitivanih stanica. Na kulturama primarnih adipocita štakora potvrđeno je djelovanje BPA-a na proliferaciju adipocita, što upućuje na rizik pojave debljine (26), na indukciju sinteze estradiola (27). U fokusu znanstvenika također je ispitivanje utjecaja BPA-a na neurone, a jedno od istraživanja uputilo je na to da je njegovo djelovanje utjecalo na promjenu homeostaze intracelularnog kalcija, ključnog parametra u kontroli funkcije neuroendokrinih stanica (28).

Kratki pregled epidemioloških i kliničkih istraživanja u djece

Čovjek je izložen ED-u od začeća do kraja života, a posljedice njihova štetnog djelovanja ovise o tome u kojem im je životnom razdoblju osoba bila izložena. To može biti embrionalno i fetalno (intraplacentarni prijenos), neonatalno razdoblje (dojenje), razdoblje prije puberteta, u vrijeme puberteta ili u odrasloj dobi (29-32).

Najosjetljivija razdoblja su embrionalno i fetalno, jer tada i manje doze štetnih kemikalija mogu imati posljedice koje se u odrasloj dobi pojavljuju nakon djelovanja većih doza. Posljedice izloženosti organizma u razvoju, uključujući prenatalno i rano postnatalno razdoblje, mogu se očitovati pojavom različitih disfunkcija i bolesti poslije u životu, sve do srednje dobi, dakle dugo vremena nakon izloženosti (1, 17, 33). Za tu se pojavu može upotrijebiti pojam fetalna/razvojna osnova bolesti odraslih.

Često se štetni utjecaj ED-a može vidjeti odmah nakon porođaja; pokazalo se da novorođenčad majki koje su bile u kontaktu sa štetnim kemikalijama (npr. ftalatima) mogu biti manja (4), te da novorođenčad majki koje su pušile u trudnoći imaju manji indeks tjelesne mase od novorođenčadi nepušačica (34). Neki pesticidi mogu prouzročiti preuranjeni porođaj (4). Mnogi ED-i prelaze placentalnu barijeru i mogu se dokazati određenim metodama u krvi pupkovine (35). U nastavku slijedi kratki pregled spoznaja o povezanosti učinaka ED-a s poremećajima nekih organskih sustava.

Reproduktivni sustav i endokrini disruptori

Neki ED-i, npr. BPA, mogu i u malim dozama u prenatalnom i ranom postnatalnom životu usmjeravati steroidogenezu kod oba spola (17). Izuzetno štetne posljedice mogu nastati u razvoju reproduktivnog sustava fetusa, kad se u kratkom vremenu odvijaju strukturni i funkcionalni procesi koji utječu na spolnu diferencijaciju mladog organizma (Tablica 2).

TABLICA 2. Mogući utjecaj endokrinih disruptora na reproduktivni sustav (prema 2)

	Utjecaj na muški spol	Utjecaj na ženski spol
Fetalno / neonatalno razdoblje	Intrauterini zastoj u rastu, kriptorhidizam, hipospadija, manji spolni organ	Intrauterini zastoj u rastu
Predpubertet	Adrenarha (pubarha)	Adrenarha (pubarha, telarha, prerani periferni pubertet)
Pubertet	Gonadarha Pojava premalih testisa, Povećana koncentracija folikul-stimulirajućeg hormona, Preuranjen / odgođen pubertet	Gonadarha Prerani sekundarni centralni pubertet, sindrom policističnih jajnika, odgođeni ovulacijski ciklusi
Odrasla dob	Oligospermija, hiperplazija prostate, karcinom testisa	Poremećaj laktacije, vaginalni adenokarcinoma, poremećaja ovulacije, benignih bolesti dojke, karcinoma dojke, fibroidne promjene uterusa

Može doći do pojave sindroma testikularne disgenezije (kriptorhidizam, hipospadija, manji spolni organ), smanjenog anogenitalnog razmaka kod dječaka (36, 37), a u muške dojenčadi opisana je smanjena koncentracija testosterona u serumu (4). U dojenačkoj dobi treba imati u vidu i mogućnost utjecaja fitoestrogena iz hidroliziranog mlijeka na reproduktivni sustav (38).

Ako je dijete izloženo djelovanju ED-a prije puberteta, prvih 6 - 8 godina života, može doći do ranijeg spolnog sazrijevanja, odnosno do prijedobnog puberteta (39). Ako se doticaj s ED-om smanji, doći će do zaustavljanja razvoja, odnosno

do regresije znakova preuranjenog puberteta (40). Izloženost ED-u u vrijeme puberteta utječe na razvoj spolnih organa i sintezu spolnih hormona, a kod nekih dječaka opisana je ginekomastija (2). Izloženost ED-u u odrasloj dobi utječe na spermatogenezu, ovulaciju, hormonsku kontrolu rada prostate, mliječnih žlijezda, maternice (3).

Neuroendokrini sustav i endokrini disruptori

Budući da su spolni steroidni hormoni odgovorni i za razvoj središnjeg živčanog sustava, može se zaključiti da rana izloženost nekom ED-u (npr. PCB-u) te nekim metalima (olovo, živa) utječe na razvoj neuroendokrinih sustava (3, 41), što su pokazala istraživanja na životinjama. Kod djece se također povezuje izloženost ED-u s poremećajima kognitivnih sposobnosti i poremećajima ponašanja, primjerice smanjenim kvocijentom inteligencije, smanjenim pamćenjem, pojavom poremećaja iz autističnog spektra ili poremećaja pozornosti s hiperaktivnošću (4, 8, 42). Fitoestrogeni iz soje ili iz sojinog mlijeka mogu utjecati na neuroendokrini razvoj (38).

Funkcija štitnjače i endokrini disruptori

Istraživanja na životinjama dokazala su izravnu povezanost utjecaja PCB-a na smanjenje koncentracije hormona štitnjače (3). Epidemiološke studije su pokazale da PCB, polibromirani difenil-eteri, ftalati, BPA i perfluorirane kemikalije mogu izravno utjecati na koncentraciju hormona odgovornih za funkciju štitnjače u trudnica, što za posljedicu ima negativan utjecaj na fetalni razvoj; promjene koncentracije hormona dokazane su u krvi pupkovine. Postoje i mehanizmi koji posredno djeluju na osovinu hipotalamus – hipofiza – ciljni organi, npr. pojava reproduktivne disfunkcije zbog oštećenja štitnjače ili nespecifičnog smanjenja unosa energije (17, 18).

Šećerna bolest i endokrini disruptori

Rana pojava šećerne bolesti tipa 1 upućuje na to da bi jedan od uzroka bolesti mogao biti povezan s prenatalnim, odnosno ranim kontaktom s ED-om (43). Iako malobrojna, eksperimentalna istraživanja su potvrdila utjecaj ED-a u prenatalnom životu na razvoj beta-stanica gušterače, te posljedično smanjeno izlučivanje inzulina i njegov metabolizam, pojavu bolesti u djetinjstvu. Štoviše, potvrđen je i prijenos utjecaja na sljedeće generacije.

Debljina i endokrini disruptori

Debljina/pretilost je, kako je poznato, temeljni faktor rizika za mnoge bolesti, uključujući metabolički sindrom, dijabetes, hipertenziju, kardiovaskularne bolesti i rak. S druge strane i razvoj većine ovih bolesti povezan je s izlaganjem štet-

nim kemikalijama, ali i s debljinom (44), što je važno imati na umu radi prevencije tih bolesti.

Osim što je adipozno tkivo prvenstveno mjesto skladištenja viška energije, ono je i metabolički dinamičan endokrini/parakrini organ sposoban izlučivati hormone te sintetizirati niz biološki aktivnih spojeva koji reguliraju metaboličku homeostazu. Smetnja u hormonskoj kontroli funkcije masnog tkiva može tako rezultirati neprimjerenim naslagama masti, odnosno debljinom/pretilošću. Podložno je djelovanju ED-a (tzv. obezogeni, npr. BPA, tributilina, organobromina, ftalata i dr.) koji ometaju normalni lipidni metabolizam i adipogenezu te potiču nakupljanje lipida, hipertrofiju i hiperplaziju adipocita, osobito ako se izloženost odvija u tijeku ranog razvoja organizma (9, 45). Debljina djeteta započinje tijekom intrauterinog rasta i razvoja, bilo kao posljedica djelovanja endogenih (majčina prehrana, stres, šećerna bolest majke) ili egzogenih (ED) čimbenika (46). Djelovanje obezogeni uključuje povećanje broja i veličine adipocita, promjenu endokrinih putova odgovornih za kontrolu razvoja masnog tkiva, izmjenu hormona koji reguliraju tek, sitost i preferencije prema hrani, mijenjanje bazalne metaboličke brzine, promjene osjetljivosti na inzulin i metabolizam lipida u endokrinih tkivima (gušterača, masno tkivo, jetra, gastrointestinalni trakt, mozak ili mišići), regulacijske procese u metabolizmu i u kontroli funkcija adipocita, što rezultira neravnotežama u regulaciji tjelesne mase i u konačnici pretilosti (47). Zbog, najvećim dijelom lipofilne strukture obezogeni, odnosno povećanja taloženja masti, dodatna posljedica je njihovo zadržavanje. Time se oblikuje „začarani ciklus“ ne samo povećanja pretilosti nego i zadržavanja drugih lipofilnih kemikalija – zagađivača, uz još širi spektar štetnih djelovanja. Time se objašnjava pretilost kao temeljni čimbenik rizika za mnoge bolesti.

Endokrini disruptori i javnost

Pouzdana informacije o rizicima i posljedicama izloženosti ED-u trebale bi biti dostupne građanima. Stoga je važno podići svijest javnosti i uskladiti mjere koje će pridonijeti zdravlju građana i smanjiti troškove zdravstvenog sustava povezanih s upotrebom ED-a. U interesu brige o zdravstvenoj skrbi čovjeka važno je pripremiti propise o primjeni kemikalija, o trajnoj, dugotrajnoj, povremenoj izloženosti, profesionalnoj izloženosti i utjecaju na zdravlje, odnosno o djelovanju cjelokupne zajednice, kako bi se prevenirao njihov štetan utjecaj. Zakon o kemikalijama Republike Hrvatske poziva se na provođenje određenih uredbi Europske unije o puštanju u promet kemikalija koje imaju potencijalno svojstva ED-a (48). No nije jednostavno dati preporuke kako to učiniti, jer su potrebna dugotrajna istraživanja, kako na životinjama (kroz nekoliko generacija) tako i na ljudima, u različitim razdobljima života. Ako se i uspije otkriti izloženost osobe

štetnim kemikalijama tijekom života i dokazati uzročno-posljedična veza, gotovo je nemoguće identificirati kemikalije kojima je osoba bila izložena *in utero*.

PREPORUKE ZA BUDUĆA ISTRAŽIVANJA

Može se zaključiti da učinci ED-a nisu ograničeni na stanice ili organizme samo dok su prisutni u tijelu, već se mogu nalaziti u nekoliko generacija nakon izlaganja. Postoje čvrsti dokazi da ED-i mogu imati štetne učinke na zdravlje ljudi, pogotovo oni koji djeluju kao obezogeni, jer debljina utječe na pojavu mnogih bolesti. Mogu uzrokovati disfunkciju mitohondrija, mijenjati staničnu metaboličku energiju i povećati tjelesnu masu, pri čemu je razdoblje razvoja najosjetljivije za djelovanje ED-a, što može ostaviti ozbiljne posljedice na zdravlje potomstva. Znanstveni dokazi su dovoljno čvrsti i opravdavaju poduzimanje mjera za kontrolu izloženosti ovim spojevima.

Stručnjaci upućuju na potrebu provođenja kliničkih, znanstvenih, epidemioloških istraživanja, koja bi olakšala identifikaciju štetnih agensa i donošenje interventnih mjera. Bazična istraživanja na animalnim modelima i staničnim kulturama i dalje trebaju biti usmjerena na ispitivanje patomehanizama djelovanja ED-a, na utjecaj malih doza, transgeneracijska i epigenetska istraživanja, te posebice pronalaženje pouzdanih biomarkera izloženosti. Potrebno je provesti prospektivna epidemiološka istraživanja kojima bi se ispitalo odnos između izloženosti disruptorima, osobito agensima s estrogenskom i androgenskom aktivnošću, identificirati populaciju ili podskupine osoba koje su u osobitom riziku izloženosti smjesi štetnih kemikalija. Temeljem tih istraživanja donijeli bi se odgovarajući propisi stavljanja u promet različitih kemikalija, kako bi se prevenirali mogući poremećaji. I na kraju, klinička istraživanja potrebno je usmjeriti na ispitivanje učinaka u novorođenčadi s intrauterinim zastojem u rastu, anomalijama spolne diferencijacije, na određivanje ED-a u serumu i mlijeku majke, u krvi pupkovine te arhiviranje bioloških uzoraka za daljnja istraživanja. U ranoj dječjoj dobi važno je otkriti i istražiti biomarkere utjecaja ED-a i rane indikatore izloženosti koji su se zbivali za vrijeme fetalnog života. Potrebno je identificirati skupine velikog i malog rizika izloženosti disruptorima, kako bi se mogla provesti prospektivna istraživanja korelacije izloženosti s kliničkim posljedicama tijekom novorođenačkog i dojenačkog razdoblja, djetinjstva i adolescencije.

Kratice:

ED – endokrini disruptori
BPA – bisfenol A
PCB – poliklorirani bifenili
PBB – polibromirani

LITERATURA

1. Colborn T, vom Saal FS, Soto AM. Developmental effects of endocrine-disrupting chemicals in wildlife and humans. *Environ Health Perspect.* 1993;101:378-84.
2. Diamanti-Kandarakis E, Bourguignon JP, Giudice LC, Hauser R, Prins GS, Soto AM, Zoeller RT, Gore AC. Endocrine-disrupting chemicals: an Endocrine Society scientific statement. *Endocr Rev.* 2009;30:293-342.
3. Bergman Å, Heindel JJ, Jobling S i sur. Endocrine Disrupting Chemicals – 2012. An assessment of the state of the science of endocrine disruptors prepared by a group of experts for the United Nations Environment Programme and World Health Organisation. Ženeva: WHO Press, 2013;1-260.
4. Meeker JD. Exposure to environmental endocrine disruptors and child development. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2012;166:E1-E7.
5. Crews D, Putz O, Thomas PS i sur. Animal models for the study of the effects of mixtures, low doses, and the embryonic environment on the action of endocrine disrupting chemicals. SCOPE/IUPAC Project Implications of Endocrine Active Substances for Humans and Wildlife. *Pure Appl Chem.* 2003;75:2305-20.
6. Kitamura S, Jinno N, Suzuki T i sur. Thyroid hormone-like and estrogenic activity of hydroxylated PCBs in cell culture. *Toxicology.* 2005;208:377-87.
7. Marques-Pinto A, Carvalho D. Human infertility: are endocrine disruptors to blame? *Endocr Connect.* 2013;2:R15-R29.
8. Calsolaro V, Pasqualetti G, Niccolai F i sur. Thyroid disrupting chemicals. *Int J Mol Sci.* 2017;18:2583.
9. Čurić M, Klobučar Majanović S i sur. Endokrini disruptori i debljina. *Liječ Vjesn.* 2017;139:230-4.
10. Lind PM, Lind L. Endocrine-disrupting chemicals and risk of diabetes: an evidence-based review. *Diabetologia.* 2018;61:1495-502.
11. Smarr MM, Kannan K, Buck Louis GM. Endocrine disrupting chemicals and endometriosis. *Fertil Steril.* 2016;106:959-66.
12. Yang O, Kim HL, Weon JI i sur. Endocrine-disrupting chemicals: review of toxicological mechanisms using molecular pathway analysis. *J Cancer Prev.* 2015;20:12-24.
13. Kim JT, Lee. HK Childhood obesity and endocrine disrupting chemicals. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2017;22:219-25.
14. Yang C, Lee HK, Kong APS i sur. Early-life exposure to endocrine disrupting chemicals associates with childhood obesity. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2018;23:182-95.
15. Sheehan DM, vom Saal FS. Low Dose Effects of Endocrine Disruptors – A Challenge For Risk Assessment. Washington, DC, SAD: Inside Washington Publishers, 1997; str. 31-33.
16. EPA Fact Sheet: EPA Special Report on Endocrine Disruption. Washington, DC, SAD: U.S. Environmental Protection Agency, 1997.
17. Lauretta R, Sansone A, Sansone i sur. Endocrine disrupting chemicals: effects on endocrine glands. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;10:178.
18. De Coster S, van Larebeke N. Endocrine-disrupting chemicals: associated disorders and mechanisms of action. *J Environ Public Health.* 2012;2012:713696.
19. Xin F, Susiarjo M, Bartolomei MS. Multigenerational and transgenerational effects of endocrine disrupting chemicals: a role for altered epigenetic regulation? *Semin Cell Dev Biol.* 2015;43:66-75.
20. Skinner MK. Epigenetic transgenerational inheritance. *Nat Rev Endocrinol.* 2016;12:68-70.
21. Mikolić A, Brčić Karačonji I. Imidacloprid reproductive toxicity and endocrine disruption in lab animals. *Arh Hig Rada Toksikol.* 2018;69:103-8.
22. Schwartz CL, Christiansen S, Vinggaard AM i sur. Anogenital distance as a toxicological or clinical marker for fetal androgen action and risk for reproductive disorders. *Arch Toxicol.* 2019;93:25372.
23. Hayes TB, Collins A, Lee M i sur. Hermaphroditic, demasculinized frogs after exposure to the herbicide atrazine at low ecologically relevant doses. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002;99:5476-80.
24. Tse ACK, Lau KYT, Rudolf WG, Wu SS. A rapid screening test for endocrine disrupting chemicals using primary cell culture of the marine medaka. *Aquatic Toxicol.* 2013;144-145:50-8.
25. Karmakar PC, Kang HG, Kim YH i sur. Bisphenol A affects on the functional properties and proteome of testicular germ cells and spermatogonial stem cells *in vitro* culture model. *Sci Rep.* 2017;7:11858.
26. Desai M, Ferrini MG, Jellyman JK i sur. *In vivo* and *in vitro* bisphenol A exposure effects on adiposity. *J Dev Orig Health Dis.* 2018;9:678-87.
27. Campen KA, Lavallee M, Combelles SMH. The impact of bisphenol S (BPS) on bovine granulosa and theca cells. *Reprod Domest Anim.* 2018;53:450-7.
28. Ruffinatti FA, Gilardino A, Secchi V i sur. Bisphenol A activates calcium influx in immortalized GnRH neurons. *Int J Mol Sci.* 2019;20:E2160.
29. Bommarito PA, Martin E, Fry RC. Effects of prenatal exposure to endocrine disruptors and toxic metals on the fetal epigenome. *Epigenomics.* 2017;9:333-50.
30. Bonde JP, Flachs EM, Rimborg S i sur. The epidemiologic evidence linking prenatal and postnatal exposure to endocrine disrupting chemicals with male reproductive disorders: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2016;23:104-25.
31. Endocrine disrupters and child health. Possible developmental early effects of endocrine disrupters on child health. Ženeva: World Health Organisation – WHO Document Production Services, 2012; str. 1-84.
32. Thomsen C, Haug LS, Stigum H i sur. Changes in concentrations of perfluorinated compounds, polybrominated biphenyl ethers, and polychlorinated biphenyls in Norwegian breast-milk during twelve months of lactation. *Environ Sci Technol.* 2010;44:9550-6.
33. Calkins K, Devaskar SU. Fetal origins of adult disease. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care.* 2011;41:158-76.
34. Pavić I, Dodig S, Jurković M i sur. The influence of mother's active smoking during pregnancy on body mass index of newborns. *Coll Antropol.* 2011;35:1149-54.
35. Needham LL, Grandjean P, Heinzow B. Partition of environmental chemicals between maternal and fetal blood. *Environ Sci Technol.* 2011;45:1121-6.
36. Thankamony A, Pasterski V, Ong KK i sur. Anogenital distance as a marker of androgen exposure in humans. *Andrology.* 2016;4:616-25.
37. Mammadov E, Uncu M, Dalkan C. High prenatal exposure to bisphenol A reduces anogenital distance in healthy male newborns. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2018;10:25-9.
38. Patisaul HB. Endocrine disruption by dietary phyto-oestrogens: impact on dimorphic sexual systems and behaviours. *Proc Nutr Soc.* 2017;76:130-44.
39. Tena-Sempere M. Kisspeptin/GPR54 system as potential target for endocrine disruption of reproductive development and function. *Int J Androl.* 2010;33:360-7.
40. Henley DV, Lipson N, Korach KS i sur. Brief report – Prepubertal gynecomastia linked to lavender and tea tree oils. *N Engl J Med.* 2007;356:479-85.
41. Parent AS, Naveau E, Gerard A i sur. Early developmental actions of endocrine disruptors on the hypothalamus, hippocampus, and cerebral cortex. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev.* 2011;14:328-45.
42. 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.
43. Howard SG. Developmental exposure to endocrine disrupting chemicals and type 1 diabetes mellitus. *Front Endocrinol.* 2018;9:513.
44. Street ME, Angelini S, Bernasconi S i sur. Current knowledge on endocrine disrupting chemicals (EDCs) from animal biology to humans, from pregnancy to adulthood: highlights from a National Italian Meeting. *Int J Mol Sci.* 2018;19:1647.
45. Janesick AS, Blumberg B. Obesogens: an emerging threat to public health. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;214:559-65.
46. Heindel JJ, Blumberg B. Environmental obesogens: mechanisms and controversies. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2019;59:89-106.
47. Darbre PD. Endocrine disruptors and obesity. *Curr Obes Rep.* 2017;6:18-27.
48. Zakon o kemikalijama. *Narodne novine* 2013;18/13:115-8.

SUMMARY

Possible consequences of early exposure to endocrine disruptors

Slavica Dodig, Daniela Čepelak Dodig, Ivan Pavić

Endocrine disruptors (EDs) are exogenous chemicals that alter the endocrine system function and have adverse effects on animal and human health. Synthesized compounds such as pesticides, industrial chemicals and their by-products, natural mycotoxins and phyto-oestrogens are included in the group of permanently present harmful compounds. The second group contains occasionally used chemicals (personal care products, pharmaceutical agents).

The harmful effects of ED are tested in wildlife and laboratory animals, in cell cultures, and in human epidemiological and clinical research. The consequences of early exposure to ED have been demonstrated in disorders of the reproductive and endocrine systems, the occurrence of metabolic disorders and diseases, and neurological disorders. Some of the consequences are passed onto the next generations. In early childhood, it is important to detect and investigate the indicators of foetal exposure to harmful chemicals, to identify high- and low-risk groups for ED exposure, and to conduct prospective studies of the correlation of exposure with clinical outcomes throughout childhood and adolescence.

Key words: ENDOCRINE DISRUPTORS; PRENATAL EXPOSURE DELAYED EFFECTS; ENDOCRINE SYSTEM; PUBERTY