

Ryzyko zdrowotne wynikające z narażenia na substancje endokrynnie aktywne

Materiały informacyjne

Jolanta Gromadzińska, Małgorzata Szewczyńska, Małgorzat Pośniak, Marta Wiszniewska

Materiały przygotowano na podstawie wyników prac II. N.05A i II N.05B uzyskanych w ramach IV etapu programu wieloletniego pn. „Poprawa bezpieczeństwa i warunków pracy” finansowanego w latach 2017-2019 w zakresie badań naukowych i prac rozwojowych ze środków Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego/Narodowe Centrum Badań i Rozwoju.

*Koordinator programu: Centralny Instytut Ochrony Pracy-Państwowy Instytut Badawczy. Koordynator programu:
Wykonawca: Instytut Medycyny Pracy im. prof. dr J. Nofera, Łódź*

II.N.05A Badanie rozkładu stężeń wybranych substancji chemicznych endokrynnie aktywnych we frakcjach cząstek emitowanych do środowiska pracy

II.N.05B Biomarkery narażenia zawodowego na substancje endokrynnie aktywne

Substancje endokrynnie aktywne

Substancje chemiczne zaburzające gospodarkę hormonalną organizmu i wywołujące niekorzystne skutki rozwojowe, reprodukcyjne, neurologiczne i immunologiczne u ludzi i dzikich zwierząt nazwano substancjami endokrynnie aktywnymi w skrócie EDCs (ang. endocrine disrupting compounds).

Definicje substancji zaburzającej gospodarkę hormonalną EDC

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

Wg Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego

„Egzogenna substancja lub mieszanina, która zaburza funkcję(e) układu dokrewnego i w konsekwencji powoduje niekorzystne efekty w zdrowym organizmie, lub jego potomstwie oraz (sub)populacji.”

Wg Światowej Organizacji Zdrowia (World Health Organization-WHO)

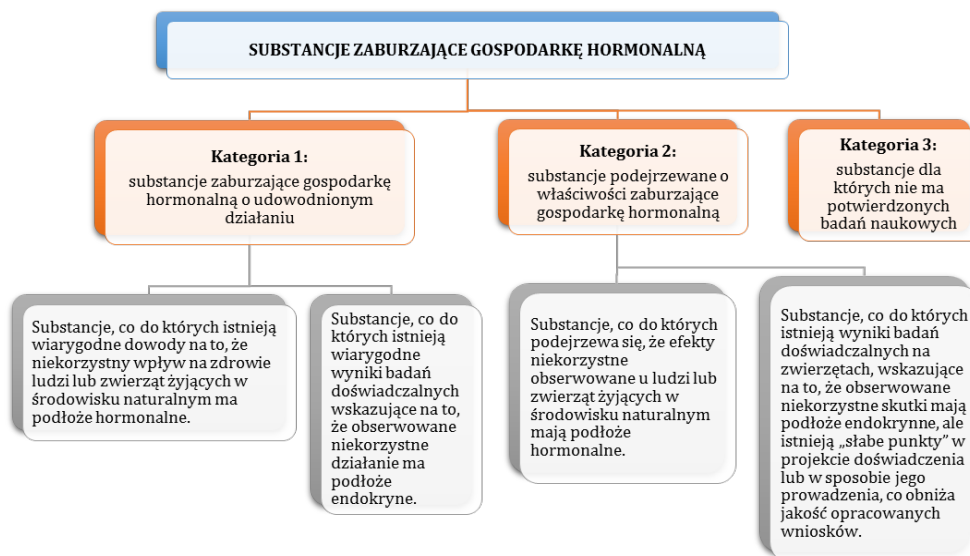
„Związek egzogenny, który powoduje niekorzystne efekty zdrowotne w organizmie lub u jego potomstwa, wtórne do zaburzeń w układzie dokrewnym. Potencjalny EDC to substancja o właściwościach, które mogą prowadzić do zaburzeń endokrynnych w zdrowym organizmie.”

Wg Unii Europejskiej (UE)

Klasyfikacja EDCs

Komisja Europejska pracuje nad ustaleniem kryteriów klasyfikacji EDCs. Jednym z nich jest propozycja, aby w kategorii 1. znalazły się substancje zaburzające gospodarkę hormonalną o udowodnionym działaniu, w kategorii 2. - substancje podejrzewane o właściwości zaburzające gospodarkę hormonalną, a w kategorii 3 - substancje, dla których nie ma potwierdzonych badań naukowych. W 2007 roku Komisja Europejska podała listę 564 substancji (podzielonych na odpowiednie kategorie), które wykazały działanie zaburzające prawidłowe funkcjonowanie układu hormonalnego. W kategorii 1. znalazły się 194 substancje.

Klasyfikacja substancji zaburzających gospodarkę hormonalną

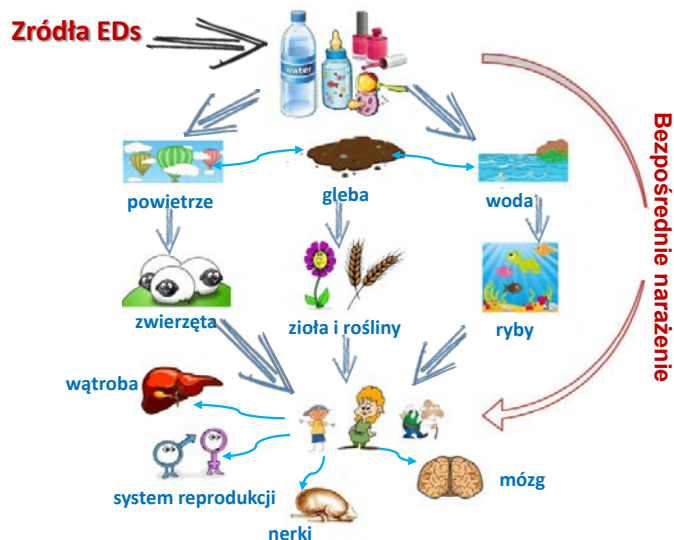


Występowanie i narażenie na substancje EDCs

Ponieważ EDC pochodzą z wielu różnych źródeł, narażenie na te substancje związane jest z powietrzem, którym oddychamy, żywnością, którą spożywamy i wodą, którą pijemy. EDC mogą również przedostawać się do organizmu przez skórę. Wiele substancji, zarówno naturalnych, jak i wytwarzanych przez człowieka, może powodować zaburzenia endokrynologiczne.

Niektóre znane EDCs to:

- ✓ Dioksyny i związki dioksynopodobne,
- ✓ Polichlorowane bifenyle,
- ✓ Dichlorodifenylotrichloroetan (DDT) i inne pestycydy
- ✓ Ftalany i inne plastyfikatory,
- ✓ Bisfenol A (BPA)
- ✓ Metale ciężkie (kadm, rtęć, ołów)
- ✓ Środki konserwujące, w tym parabeny,



Substancje zaburzające gospodarkę hormonalną można znaleźć w wielu produktach codziennego użytku - w tym w plastikowych naczyniach, metalowych puszkach do żywności, detergentach, środkach zmniejszających palność obecnych w tkaninach, wykładzinach, tapetach, żywności, zabawkach, kosmetykach i pestycydach. Ponadto niektóre naturalne składniki naszej diety, np. izoflawony sojowe czy flawonoidy, a także niektóre leki mogą wpływać na funkcjonowanie układu hormonalnego u ludzi. Substancje te łatwo wnikają do żywych komórek i kumulują się w tkankach i narządach.

Działanie substancji zaburzające gospodarkę hormonalną

EDCs to substancje chemiczne lub mieszaniny substancji chemicznych, które mogą interferować z działaniem hormonów w organizmie.

Niektóre EDCs naśladując działanie hormonów modyfikują metabolizm komórek docelowych, podczas gdy inne EDCs blokują naturalne hormony w ich aktywności biologicznej. EDCs mogą zwiększać lub zmniejszać poziom hormonów we krwi, wpływając na sposób ich wytwarzania, rozkładu lub przechowywania w naszym organizmie. Ponadto EDCs mogą zmienić wrażliwość organizmu na działanie hormonów.

Szczególne zainteresowanie budzą EDCs wpływające na regulację metabolizmu, w tym na wydzielanie hormonów tarczycy regulujących wiele procesów w organizmie. Przypuszcza się, że EDC mogą zaburzać funkcjonowanie wielu różnych hormonów, dlatego też mogą powodować liczne niekorzystne skutki dla zdrowia człowieka, w tym:

- ✓ zaburzenia płodności i rozrodu u kobiet i u mężczyzn,
- ✓ przedwczesne dojrzewanie dziewczynek i chłopców,
- ✓ zwiększone ryzyko zaburzeń neurologicznych,
- ✓ zwiększone ryzyko rozwoju alergii,
- ✓ zwiększone ryzyko rozwoju niektórych nowotworów,
- ✓ problemy z układem oddechowym (astma, niedrożność dróg oddechowych),
- ✓ zwiększone ryzyko chorób metabolicznych (otyłość, cukrzyca, schorzenia układu sercowo-naczyniowego),

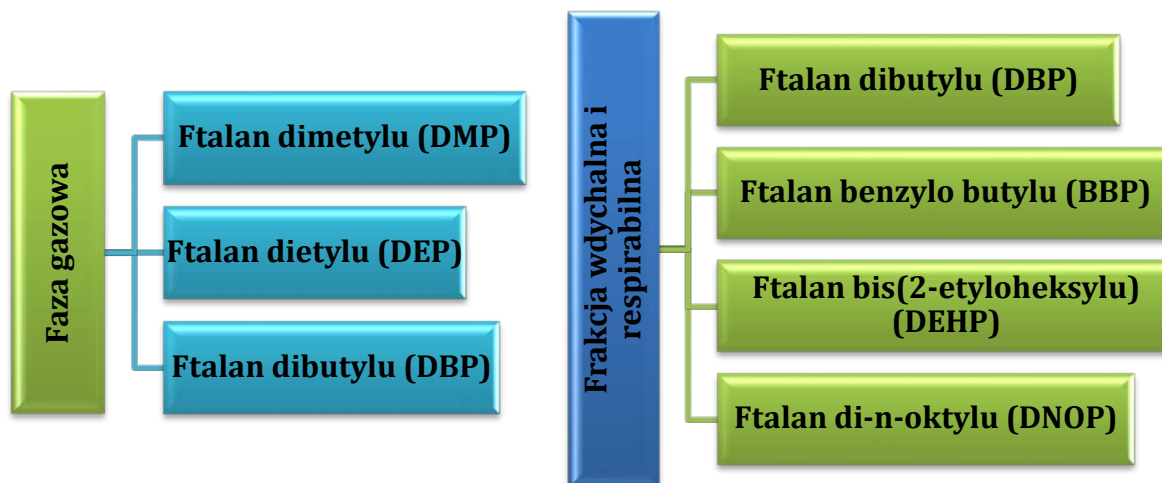
Ftalany - narażenie zawodowe

Narażenie ludzi na działanie EDCs jest szeroko rozpowszechnione ze względu na ich zastosowanie w wielu produktach konsumpcyjnych oraz w przemyśle spożywczym i w rolnictwie. Narażenie na EDCs niezwiązane z pracą obejmuje dietę, spożycie niedożywieniowe i wdychanie pyłu i powietrza w pomieszczeniach oraz kontakt z produktami zawierającymi EDCs (np. do pielęgnacji ciała). Narażenie na działanie EDCs może wystąpić w wielu zawodach ze względu na dużą różnorodność substancji uznawanych za EDCs. Niektóre substancje nie są już stosowane w większości krajów, chociaż narażenie może nadal występować poprzez rekultywację, usuwanie lub prace renowacyjne. Zanieczyszczenia te mogą być zanieczyszczeniami naturalnymi lub wytworzonymi przez człowieka i mogą występować, jako gazy, krople cieczy lub cząstki stałe.

Estry ftalowe to grupa związków organicznych, które są powszechnie stosowane, jako dodatki do tworzyw sztucznych w celu zmiany właściwości fizycznych, takich jak podatność na rozdrabnianie czy plastyczność. Ftalany stosowane są do produkcji żywic ftalanowo-glicerynowych, stanowią bazę dla lakierów i farb ftalowych, klejów (syntetyczna guma arabska) oraz niektórych laminatów, odświeżaczy powietrza, środków czyszczących i detergentów. Znajdują zastosowanie przy wytwarzaniu wielu produktów w branży budowlanej, motoryzacyjnej, włókienniczej i odzieżowej, opakowań i środków leczniczych, kosmetyków i środków higieny osobistej.

Mimo, że niektóre badania wykazały, że ftalany mogą powodować działania zakłócające pracę hormonów i mieć wpływ na zdrowie ludzkie są one stosowane w materiałach polimerycznych, takich jak estry celulozy i kopolimery chlorku winylu (PVC).

Z przeprowadzonych badań środowisk pracy wynika, że ftalany występują w fazie gazowej oraz osadzone na cząstkach frakcji stałej. Ftalany we frakcji respirabilnej stanowią średnio maksymalnie do 50% ftalanów oznaczonych we frakcji wdychanej.



Metale ciężkie - narażenie zawodowe

Od kilku lat zwraca się uwagę na udział narażenia na metale (Pb, Cd, Hg, Cu, As, Ni) w zaburzeniach funkcjonowania układów hormonalnych u ludzi. Narażenie na metale ciężkie związane jest przede wszystkim emisją metali w wyniku procesów przemysłowych (produkcja i spalanie w przemyśle), oraz ze spalaniem w sektorze komunalnym i mieszkaniowym. Także transport drogowy jest jednym z ważnych źródeł emisji metali ciężkich. W tym wypadku emisja metali związana jest nie tylko ze spalaniem paliw (np. emisja ołowiu pomimo stosowania benzyny bezołowiowej), ale także ze zużyciem elementów pojazdów (np. układów hamulcowych), zdzieraniem opon samochodowych, zużyciem nawierzchni drogowej. Czynnikiem, który zwiększa narażenie na metale ciężkie jest dym tytoniowy.

Czy wiedziałeś?

Spośród setek tysięcy chemikaliów wyprodukowanych przez człowieka szacuje się, że około 1000 może mieć właściwości endokrynologiczne.

Światowa produkcja tworzyw sztucznych wzrosła z 50 milionów ton w połowie lat 70. do prawie 300 milionów ton obecnie.



Wpływ EDCs na biochemiczne parametry opisujące funkcje tarczycy

Ftalany

Skutki zdrowotne narażenia na EDCs nie są całkowicie znane, wykazano jednak związek pomiędzy narażeniem na niektóre EDCs, a zaburzeniami funkcjonowania układów hormonalnych, zwiększonym ryzykiem alergii, chorób metabolicznych czy niektórych typów nowotworów.

Dysponujemy coraz większą liczbą dowodów wskazujących niekorzystne oddziaływanie różnorodnych zanieczyszczeń chemicznych występujących w środowisku na gospodarkę hormonalną tarczycy. Poparciem tej tezy jest gwałtownie rosnąca ilość zaburzeń w funkcjonowaniu tarczycy. W latach 2004-2013 w Polsce zachorowalność na choroby tarczycy wzrosła 3-krotnie: niedoczynność tarczycy dotyczy ok. 2% społeczeństwa i wzrasta z wiekiem, nadczynność - ok. 1,0 - 1,5% społeczeństwa, nowotwory tarczycy w Polsce stanowią 0,5% ogólnej liczby nowotworów u mężczyzn i aż 2,6% nowotworów u kobiet.

Nieliczne wyniki badań wskazują, że narażenie na ftalany może zaburzać homeostazę tarczycy powodując ilościowo niewielkie zmiany w stężeniach hormonów:

- ✓ trijodotyroniny (T3),
- ✓ tyroksyny (T4)
- ✓ hormonu tyterotropowego (TSH).

Czynnikiem dodatkowo sprzyjającym zaburzeniom w funkcjonowaniu tarczycy jest niedobór jodu i selenu w organizmie – dwóch mikroelementów bezpośrednio włączonych w metabolizm i funkcjonowanie tarczycy.

Zaburzenia funkcjonowania tarczycy na skutek narażenia na substancje chemiczne często ma nieliniowy przebieg (w kształcie U lub odwrócone U). Stąd paradoksalnie narażenie na bardzo niskie stężenia jest bardziej niebezpieczne w skutkach niż narażenie na stężenia wysokie.

W badaniach epidemiologicznych w populacji osób dorosłych wykazano odwrotną zależność pomiędzy środowiskowym narażeniem na ftalany lub pulą wydalanych z moczem metabolitów a stężeniem tyroksyny w osoczu. U dzieci natomiast zależność taką wykazano pomiędzy stężeniem metabolitów ftalanów w moczu i stężeniem trijodotyroniny w osoczu. Narażenie kobiet ciężarnych

na ftalany (DEHP) związane jest z niskim stężeniem T4 i może wpływać na rozwój i funkcjonowanie układu nerwowego u ich potomstwa w pierwszych latach życia. W badaniach dużej grupy mężczyzn w wieku reprodukcyjnym wykazano zależne od stężenia metabolitów ftalanów w moczu i stężenia T4 w surowicy, obniżenie, jakości nasienia.

Metale ciężkie

Mechanizm oddziaływania metali ciężkich z tarczycą nie jest jednoznacznie określony, jednak z pewnością metale hamują aktywność enzymów włączonych w metabolizm hormonów tarczycy. Dodatkowo mogą obniżać biodostępność selenu - mikroelementu wchodzącego w skład dejodazyjodotyroninowej - enzymu odpowiedzialnego za przekształcenia T4 do T3. Czynnikiem także sprzyjającym zaburzeniom w funkcjonowaniu tarczycy jest niedobór jodu w organizmie, szczególnie w okresie wzrostu i rozwoju organizmów.

W szeroko zakrojonych badaniach oceny skutków narażenia zawodowego jak i badaniach epidemiologicznych nie wykazano jednoznacznie toksycznego działania metali ciężkich (Cd, Pb, Cr, Cu) na tarczycę i hormony przez nią wydzielane. Istnieje jednak wiele przesłanek wskazujących na zaburzenia endokrynne będące skutkiem narażenia na metale ciężkie. Istotne jest także, że metale te też przez wiele lat po narażeniu mogą być deponowane w tkankach organizmów, np. okres półtrwania kadmu w tkankach wynosi 5-30 lat.

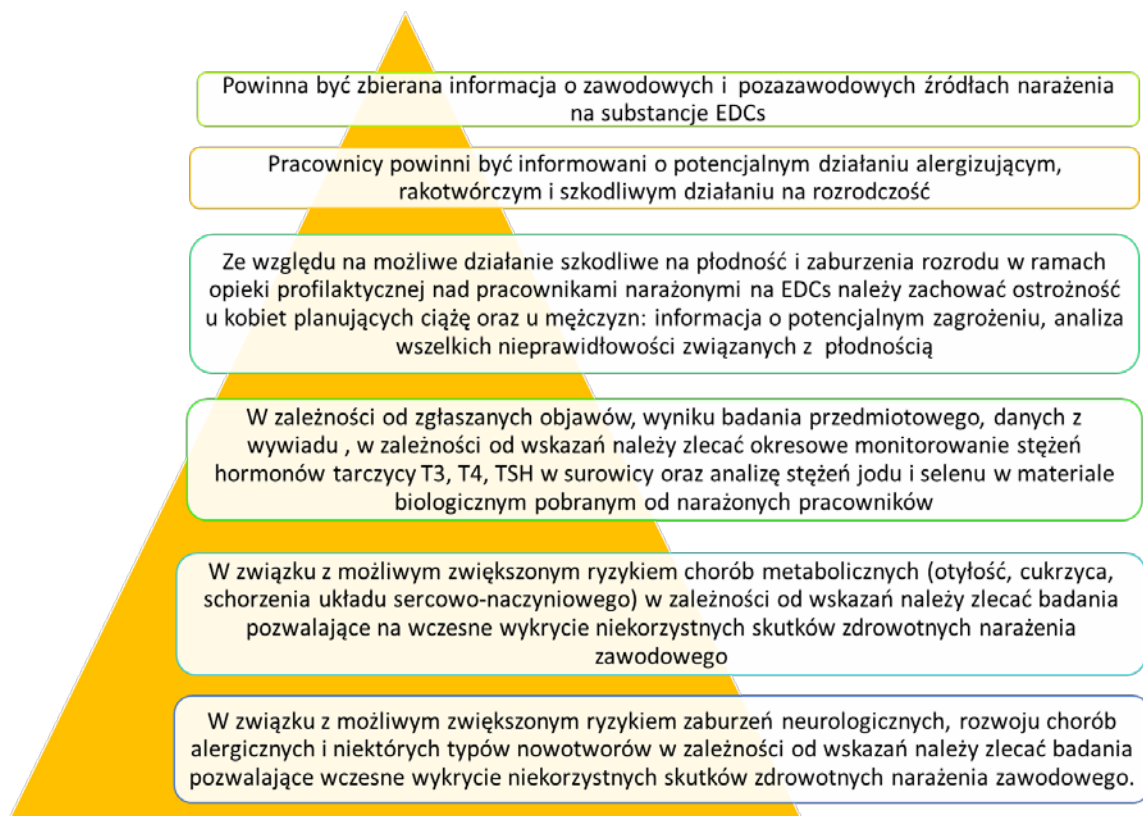
Badania przeprowadzone wśród pracowników narażonych na opary benzyny i wśród mechaników warsztatów samochodowych pracujących w narażeniu średnio 210 miesięcy dodatnią korelację pomiędzy stężeniem Pb we krwi ($2,49 \pm 0,45 \mu\text{mol/l}$) a stężeniem T4 i ujemną pomiędzy stężeniem Pb we krwi i stężeniem T3. Stężenie TSH było znamienne wyższe w grupie pracowników narażonych w stosunku do grupy odniesienia. W innym badaniu 157 hutników wykazano, że wysokie stężenie Pb ($288 \mu\text{mol/l}$) może powodować zaburzenia w procesie przekształcania tyroksyny w T3. Podobne korelacje wykazano u pracowników narażonych na kadm. Przypuszcza się także udział kadmu w patogenezie nowotworów tarczycy. Badania środowiskowe oceniające narażenie na metale ciężkie generalnej populacji w Stanach Zjednoczonych (n=4400) wykazały odwrotną zależność pomiędzy narażeniem na rtęć i stężeniem hormonów tarczycy oraz dodatnią pomiędzy narażeniem na kadm i stężeniem T3 i T4.



Oszacowano, że narażenie na dym papierosowy, zawierający znaczne ilości Cd, a także narażenie na ołów powoduje wzrost ryzyka (3-5 krotny) wystąpienia dysfunkcji tarczycy: niedoczynności, nadczynności bądź zapalenia o charakterze autoimmunologicznym.

Profilaktyka medyczna pod kątem zaburzeń endokrynych i zalecenia dla lekarzy medycyny pracy sprawujących opiekę profilaktyczną nad pracownikami zawodowo narażonymi na EDCs

W profilaktyce medycznej pracowników zakładów stosujących i/lub produkujących EDCs należy zwrócić szczególną uwagę na badania wstępne i okresowe.



Lekarz przeprowadzający badanie profilaktyczne może poszerzyć jego zakres o dodatkowe specjalistyczne badania lekarskie oraz badania pomocnicze, a także wyznaczyć krótszy termin następnego badania, jeżeli stwierdzi, że jest to niezbędne dla prawidłowej oceny stanu zdrowia osoby przyjmowanej do pracy lub pracownika.

Czy wiedziałeś?

Metabolity jednego z najpowszechniej stosowanych ftalanów – ftalanu dietyloheksylu, oznaczane są w moczu w ok. 90% generalnej populacji USA.

Monitoringu biologicznym metabolitów ftalanów i metali ciężkich

Monitoring biologiczny, czyli oznaczanie w materiale biologicznym metabolitów ftalanów i metali ciężkich umożliwia ocenę wszystkich dróg narażenia (poprzez układ oddechowy, skórę i układ pokarmowy) substancji. Uwzględnia ponadto wiek, stan fizjologiczny badanego organizmu, wykonywany wysiłek fizyczny, ale także nawyki żywieniowe i tzw. indywidualną

wrażliwość genetyczną. W

próbach moczu analizowano metabolity ftalanu di-2-etyloheksylu (DEHP) – głównego ftalanu wydalanego z moczem:

- ftalan mono-2-etyloheksylu (MEHP)
- ftalan mono-2-etylo-5-hydroksyheksylu (5OH MEHP)
- ftalan mono-2-etylo-5-oksoheksylu (5oxoMEHP),

oraz

- ftalan mono-n-butylu (MnBP) - metabolit ftalanu di-n-butylu
- ftalan monobenzylu (MBzP) – metabolit ftalanu benzylobutylu
- ftalan mono-2-etylu (MEP) – metabolit dietylu

Narażenie na ftalany oceniane jest najczęściej poprzez oznaczanie metabolitów ftalanów w moczu techniką chromatografii cieczowej z tandemową spektrometrią mas (LC-MS/MS). Stwierdzenie obecności metabolitów ftalanów w próbach biologicznych nie musi oznaczać zagrożenia dla zdrowia.

Ocenę narażenia na metale ciężkie (np. kadm i ołów) przeprowadza się przez analizę ich stężeń w moczu lub krwi stosując metodę spektrometrii mas z plazmą indukcyjnie wzbudzoną

Czy wiedziałeś?

Stwierdzenie obecności metabolitów ftalanów w próbach biologicznych nie musi oznaczać zagrożenia dla zdrowia.