

**NIJZ**

Nacionalni inštitut  
za **javno zdravje**



SEKCIJA ZA  
ŠOLSKO, ŠTUDENSKO  
IN ADOLESCENTNO  
MEDICINO  
PRI SZD  
**40 LET 1981 - 2021**

# Izpostavljenost otrok in mladostnikov kemičnim motilcem endokrinega sistema iz okolja

Lucija Perharič

Srečanje sekcije za šolsko, študentsko in adolescentno medicino

26. marec 2021

# Toksikovigilanca

- zbiranje in analiza informacij o učinkih kemičnih snovi
  - pri akcidentalnih in namernih zastrupitvah,
  - pri poklicni izpostavljenosti,
  - pri izpostavljenosti iz okolja (zrak, voda, tla, hišni prah),
  - pri izpostavljenosti preko hrane in predmetov splošne rabe;
- ocena tveganja (presoja varnosti) kemičnih snovi;
- posredovanje informacij strokovni in laični javnosti;
- pripravo predlogov za aktivnosti, ki izboljšajo kemijsko varnost
- spremljanje učinkovitosti tovrstnih aktivnosti.

## Namen

varovanje zdravja in preprečevanje bolezni, stanj in zastrupitev, ki lahko nastanejo kot posledica izpostavljenosti naravnim in umetnim kemikalijam iz različnih segmentov okolja vključno z žvili in predmeti splošne rabe

**NAVODILA ZA IZDELAVO OCENE TVEGANJA  
ZA ZDRAVJE LJUDI ZARADI IZPOSTAVLJENOSTI  
KEMIJSKIM IN MIKROBIOLOŠKIM DEJAVNIKOM  
IZ OKOLJA Z IZBRANIMI POGLAVJI  
IN PRAKTIČNIMI PRIMERI**

I.del



Ljubljana, 2017

Kemični motilci endokrinega sistema (KMES), Poglavje 8, str. 127-137.

Besednjak strokovnih izrazov, Priloga 1, str. 199-203.

<https://www.nijz.si/sl/publikacije/navodila-za-izdelavo-ocene-tveganja-za-zdravje-ljudi-zaradi-izpostavljenosti-kemijskim>

# Definicija KMES

(Damstra in sod., SZO, 2002)

- *Kemični motilec endokrinega sistema (angl. endocrine disrupting chemical) je od zunaj vnesena kemična snov oziroma zmes snovi, ki preko sprememb v delovanju hormonov povzroča neželene učinke na zdravje posameznega organizma ali njegovega potomstva oziroma (sub)populacije.*
- **vzročna povezava med izpostavljenostjo intaktnega organizma kemikaliji in škodljivim učinkom po endokrinem načinu delovanja**

# Endokrino aktivna snov

(EFSA, 2013)

- Endokrino aktivna snov (angl. *endocrine active substance*) je katerakoli kemikalija, ki lahko z neposredno ali posredno interakcijo z endokrinim sistemom povzroči učinek na endokrini sistem, tarčne organe in tkiva.
- Vendar, če so biološke spremembe tovrstne interakcije v okviru homeostatskih oziroma detoksifikacijskih kapacitet organizma, ni nujno, da bodo posledice škodljive.

# Biomonitoring kemikalij

- Merjenje in spremljanje sprememb v živih organizmih, ki so nastale zaradi izpostavljenosti kemični(m) snovi(em).
  - tkivih
  - tekočinah
  - celicah
  - biokemičnih procesih



<https://www.nijz.si/sl/rezultati-preskusov-vsebnosti-svinca-v-krv-otrok-iz-zgornje-meziske-doline-1>

Perharic in Vracko (2012). Development of national human biomonitoring programme in Slovenia. Int J Hyg Environ Health, 2012

<https://www.nijz.si/sl/humani-biomonitoring-hbm-v-sloveniji>

# Namen biomonitoringa

- Opredelitev izpostavljenosti kemičnim snovem
- Ugotavljanje trendov izpostavljenosti
- Ugotavljanje učinkov
- Ugotavljanje obnašanja kemične snovi v organizmu
- Ovrednotenje odnosa med odmerkom in učinkom
- Ugotavljanje občutljivosti
- Izdelava ocene tveganja za zdravje
- Predlaganje ukrepov za zmanjšanje tveganja
- Spremljanje učinkovitosti ukrepov

# Interpretacija rezultatov HBM izpostavljenosti - I

## **Osnovne vrednosti ali vrednosti ozadja** *(reference/background values)*

so koncentracije določene kemikalije v telesnih tekočinah oziroma tkivih, ki so posledica izpostavljenosti nizkim odmerkom iz okolja, kjer ni onesnaženja zaradi intenzivnih industrijskih dejavnosti in odlagališč odpadkov.

Osnovne vrednosti so statistični izračun in pomenijo 95 percentilo pri 0,95 intervalu zaupanja merjenega parametra v izbrani populaciji.

(Christensen, 1995; Wilhelm in sod., 2003)



# Interpretacija rezultatov HBM izpostavljenosti - II

## Biomonitorinški ekvivalent

- BE je koncentracija oziroma razpon koncentracij kemikalije v biološkem mediju, ki je skladen z obstoječimi referenčnimi (varnimi) odmerki. BE se izračuna na podlagi razpoložljivih podatkov o odmerkih, ki ne povzročajo učinka, oz. najnižjih odmerkih, ki povzročajo učinek in razpoložljivih farmakokinetičnih podatkov za določeno kemikalijo

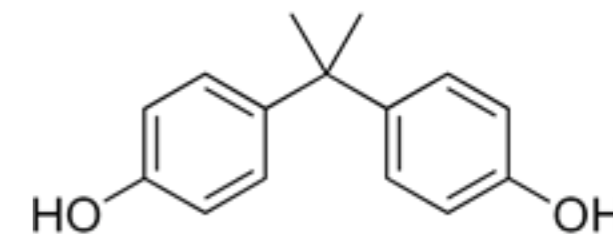
(Hays in Aylward, 2008)

## HBM-I in HBM-II vrednosti

- HBM-I je koncentracija kemikalije v humanih telesnih tekočinah in tkivih, pod katero na podlagi dosedanjega znanja in presoje ne pričakujemo škodljivih učinkov za zdravje.
- HBM-II je koncentracija kemikalije v humanih telesnih tekočinah in tkivih, nad katero obstaja verjetnost škodljivih učinkov in so zato potrebni ukrepi za zmanjšanje izpostavljenosti.
- Pri koncentracijah kemikalije med HBM-I in HBM-II verjetnosti škodljivih učinkov ni možno izključiti, zato je priporočljivo spremljanje.

(UBA, 2014; Apel et al, 2020)

# Bisfenol A

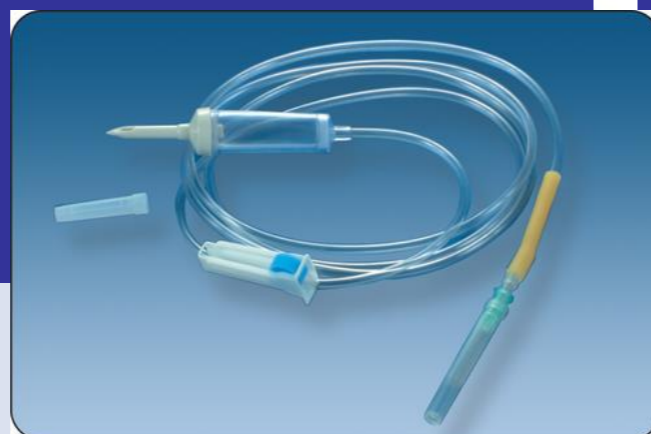


Monomer - uporablja se pri izdelavi

- epoksi smol
- polikarbonatne plastike (PC)
- pri sintezi polisulfonov
- polieterskih ketonov
- zaviralcev gorenja
- kot antioksidant nekaterih mehčalcev
- kot inhibitor polimerizacije v polivinil kloridu (PVC)

Sestavina številnih predmetov

- plastične steklenice za vodo
- stekleničke za dojenčke,
- posode za shranjevanje
- prevleke na notranji strani pločevink za hrano in pijačo
- prevleke na zunanji površini rezervoarjev za vodo in vino
- **medicinski pripomočki** (i.v. seti, tubusi, leče za očala, nekatere zobne zalivke)
- CD, DVD, hišna elektronika
- v prevleki termo-papirja

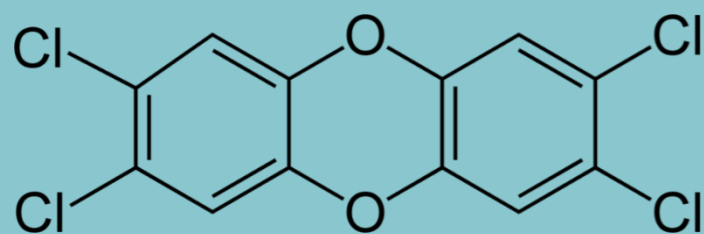


# Bisfenol A

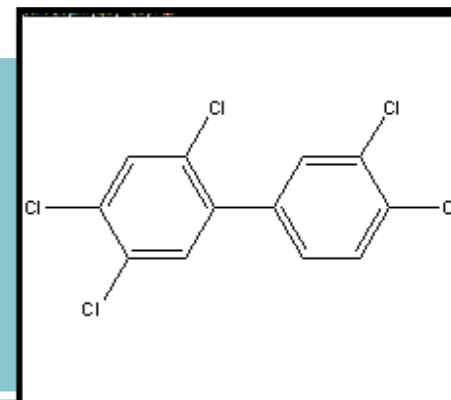
- agonist oz. antagonist ER - odvisno od koncentracije
- tekmuje z drugimi ligandi v mikro-okolju
- aktivira transkripcijo
- Relativna afiniteta za ER $\alpha$  0,008 - v primerjavi z estradiolom (100)
- Pri človeku se precej hitreje presnovi v primerjavi z glodavci
- Učinki v laboratorijskih poskusih pri 400  $\mu\text{g}/\text{kg tm}/\text{dan}$
- Izpostavljenost v EU < začasni **TDI - 4  $\mu\text{g}/\text{kg tm}/\text{dan}$  (EFSA, 2015)**
- Iz zobnih zalivk 215 ng/dan = pri otroku s tm 20 kg 10 ng/kg tm/dan
- Koncentracije BPA glukuronida v urinu v južni Evropi (SZO, 2015):
  - Odrasli: 1.9 (1.4 – 2.2)  $\mu\text{g}/\text{l}$
  - Otroci: 2.9 (1.8 – 4.2)  $\mu\text{g}/\text{l}$**

BE (urin): upoštevajoč TDI 50  $\mu\text{g}/\text{kg tm}/\text{dan}$  (Krishan et al, 2010)  
odrasli 2000  $\mu\text{g}/\text{l}$ , **otroci 1500  $\mu\text{g}/\text{l}$**

HBM-I (urin): upoštevajoč TDI 4  $\mu\text{g}/\text{kg tm}/\text{dan}$  (UBA, 2017)  
odrasli 200  $\mu\text{g}/\text{l}$ , **otroci 100  $\mu\text{g}/\text{l}$**



## Dioksini in PCB



### Dioksini

Pogosto kot nečistote v drugih kemikalijah  
Obče prisotni v okolju, živilih z veliko vsebnostjo maščob in predmetih splošne rabe

Agonisti specifičnega celičnega proteina AhR

AhR (aril ogljikovodikov receptor) -  
transkripcijski faktor pri izražanju genov  
indukcija CYP 1A1

KMES, rakotvorni za ljudi

Dovoljena količina ostankov v hrani za otroke  
TEQ 0,1 pg/g  
(<http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/2983.pdf>)

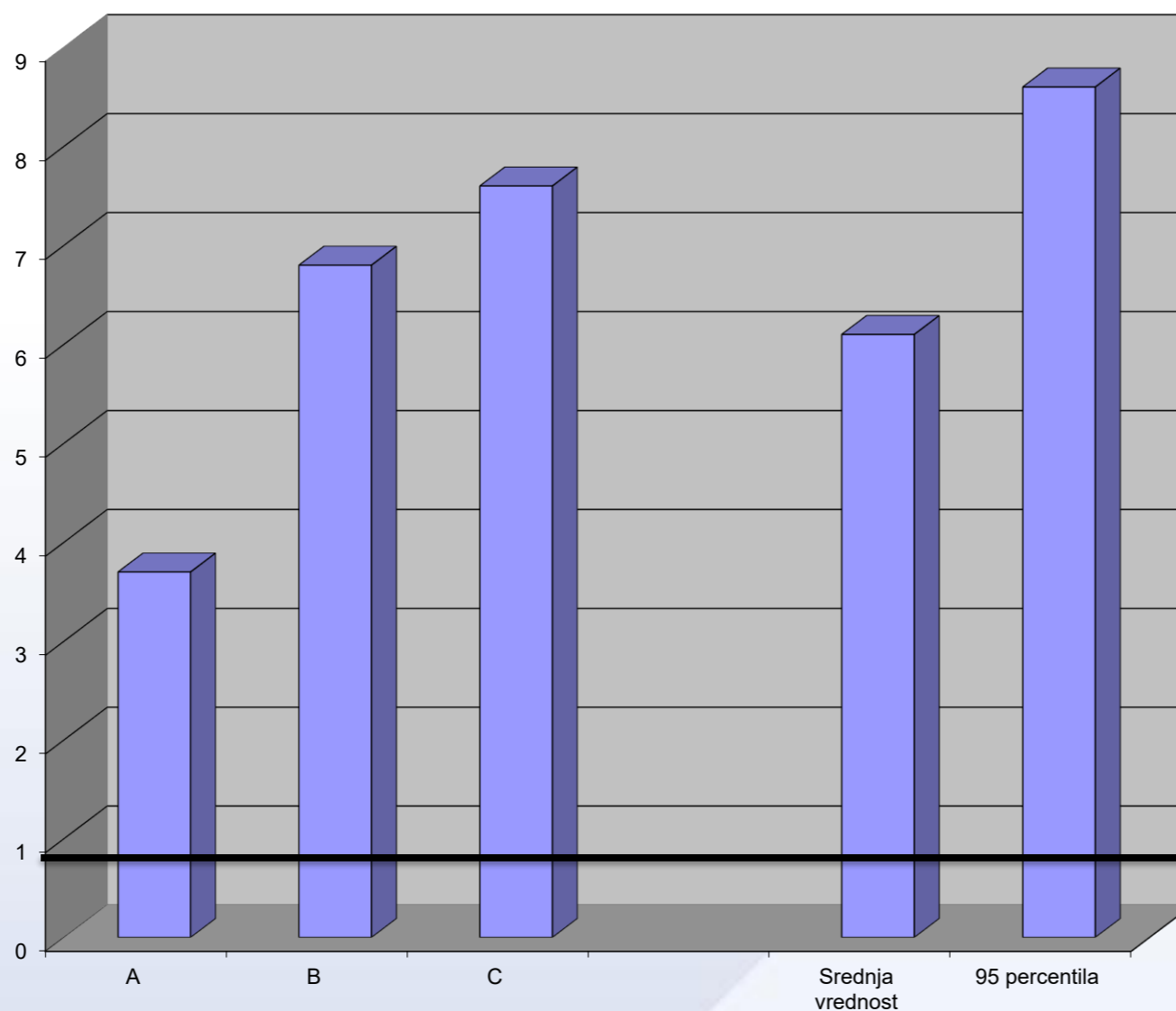
### PCB

209 kongenerjev  
Koplanarni: po strukturi, fiz. kem. in toks lastnostih podobni dioksinom

Nekoplanarni: Cl- v orto položaju  
Vezava na ščitnične receptorje  
Izpodiranje vezave T3 in T4 s transportnih beljakovin

Koplanarni PCB rakotvorni za ljudi

# Slovenija: PCDD/F in dioksinom podobni PCB v materinem mleku, 2009 – 10; $\sum$ TEQ [pg/g maščob]



A – neonesnaženo

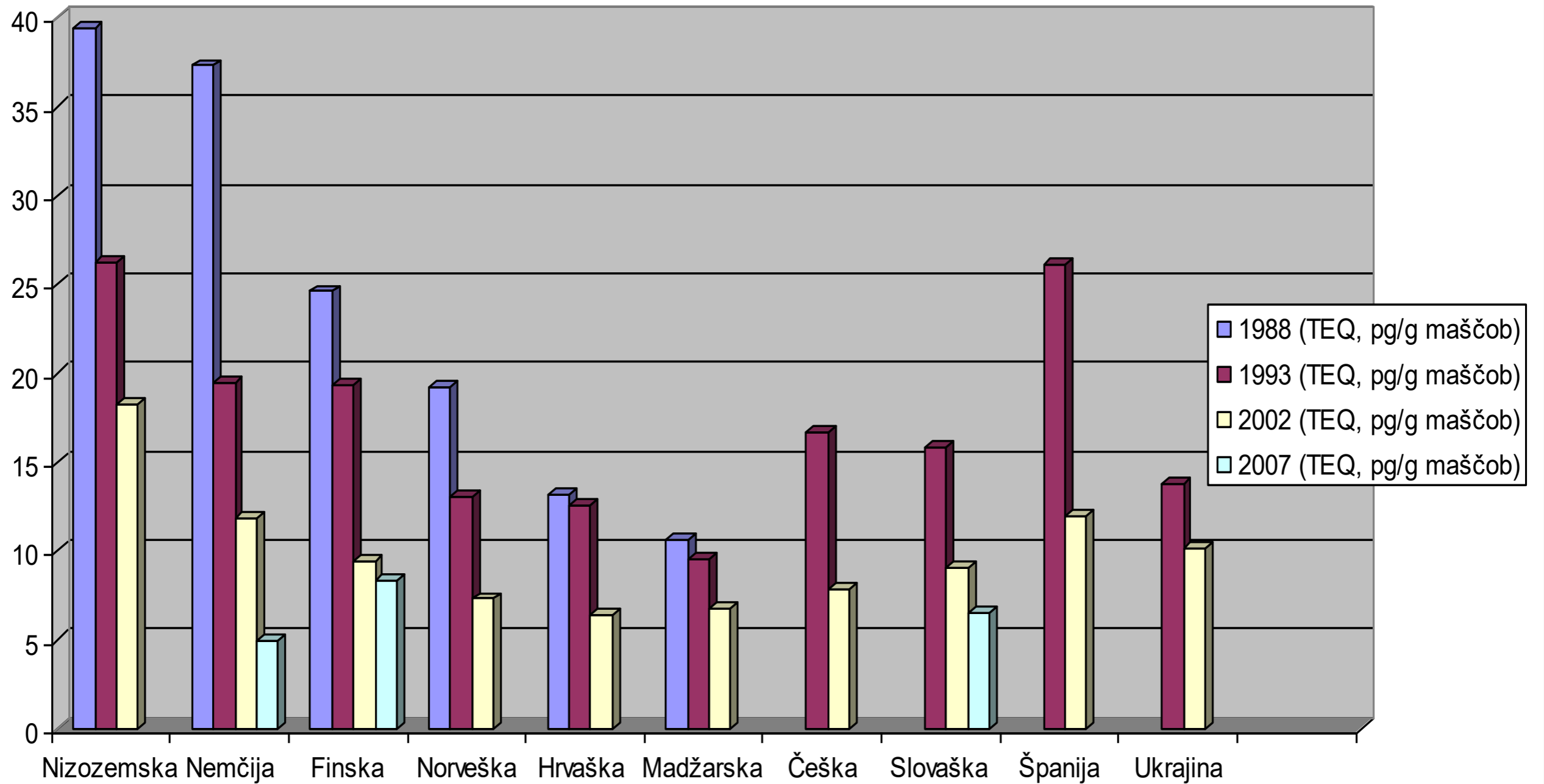
B - mestno

C – onesnaženo s PCB

Horvat in sod. (2010)  
Monitoring kemikalij v  
organizmih 2007 – 2009.

BE: 0,2-0,9 pg/g maščob na podlagi TDI 1-4 pg/kg tm/dan (SZO, 2015)

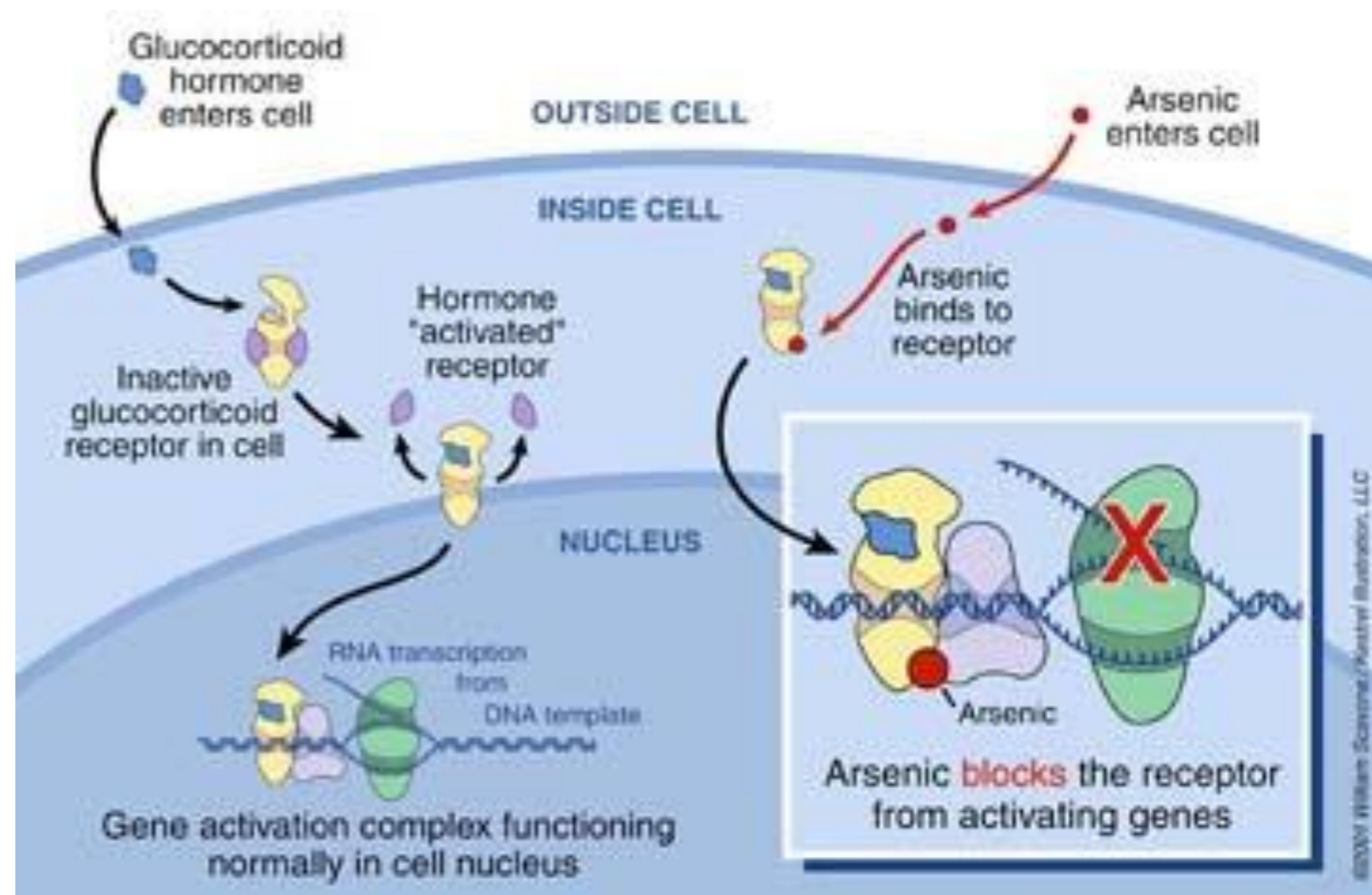
# Dioksini v materinem mleku



# Arzen

- Indukcija inzulinske rezistence in disfunkcija celic  $\beta$
- Inhibicija receptorjev vpletenih v aktivacijo inzulina
- Zaviranje glukokortikoidnih receptorjev vpletenih v aktivacijo genov

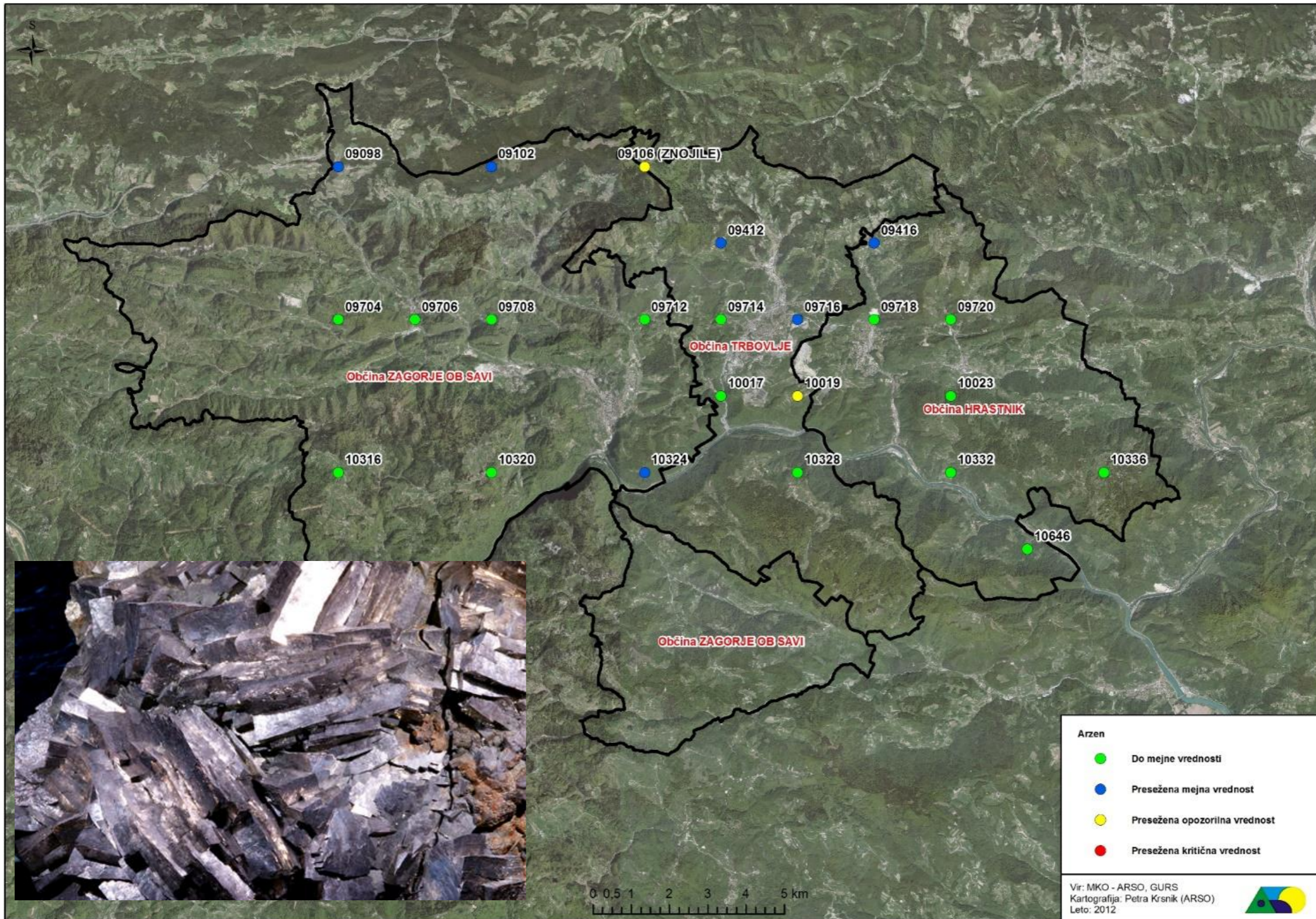
(Kaltreider et al, 2001; Dani in Walter, 2018)



- povečano tveganje za sladkorno bolezen: anorganski As v urinu  $> 63 \mu\text{g/g}$  kreatinina
- tveganje ni povečano pri konc. anorganskega As do  $36 \mu\text{g/L}$

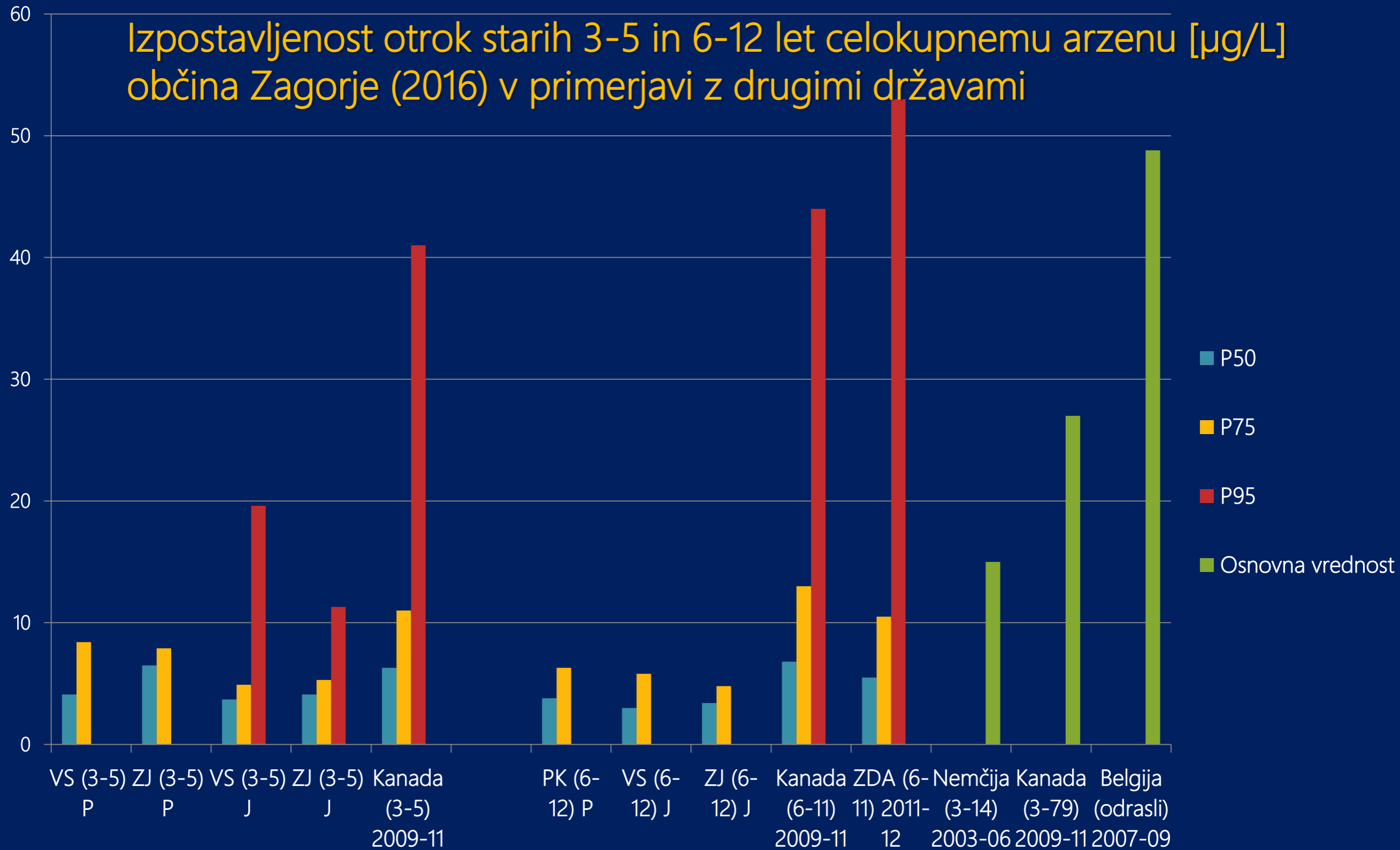
(ATSDR,2016)

# Onesnaženost tal z As v Zasavju





# Izpostavljenost otrok starih 3-5 in 6-12 let celokupnemu arzenu [ $\mu\text{g/L}$ ] občina Zagorje (2016) v primerjavi z drugimi državami

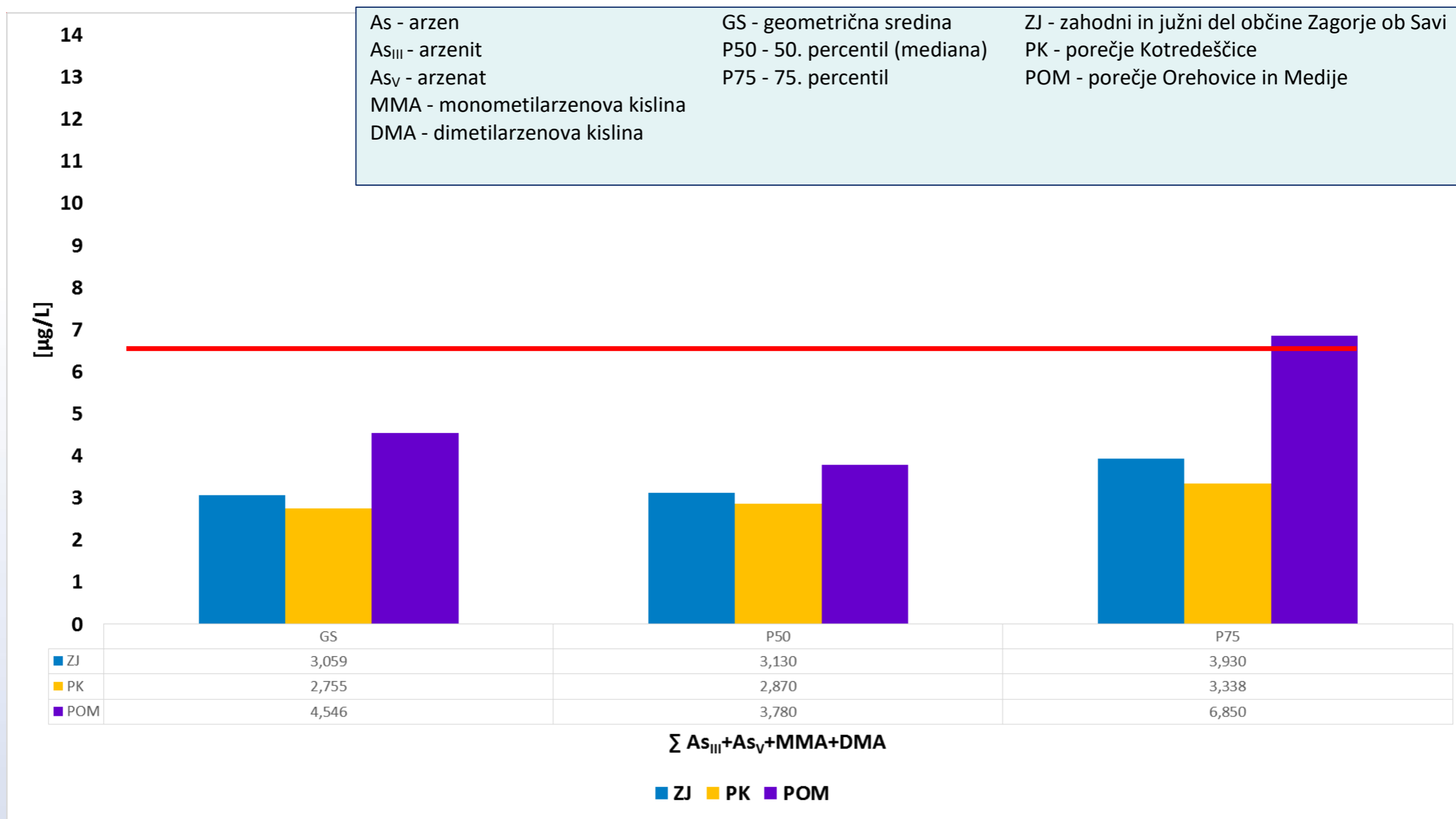


VS - vzhodni in severni del občine  
 P - pomladno vzorčenje  
 P50 - 50. percentil

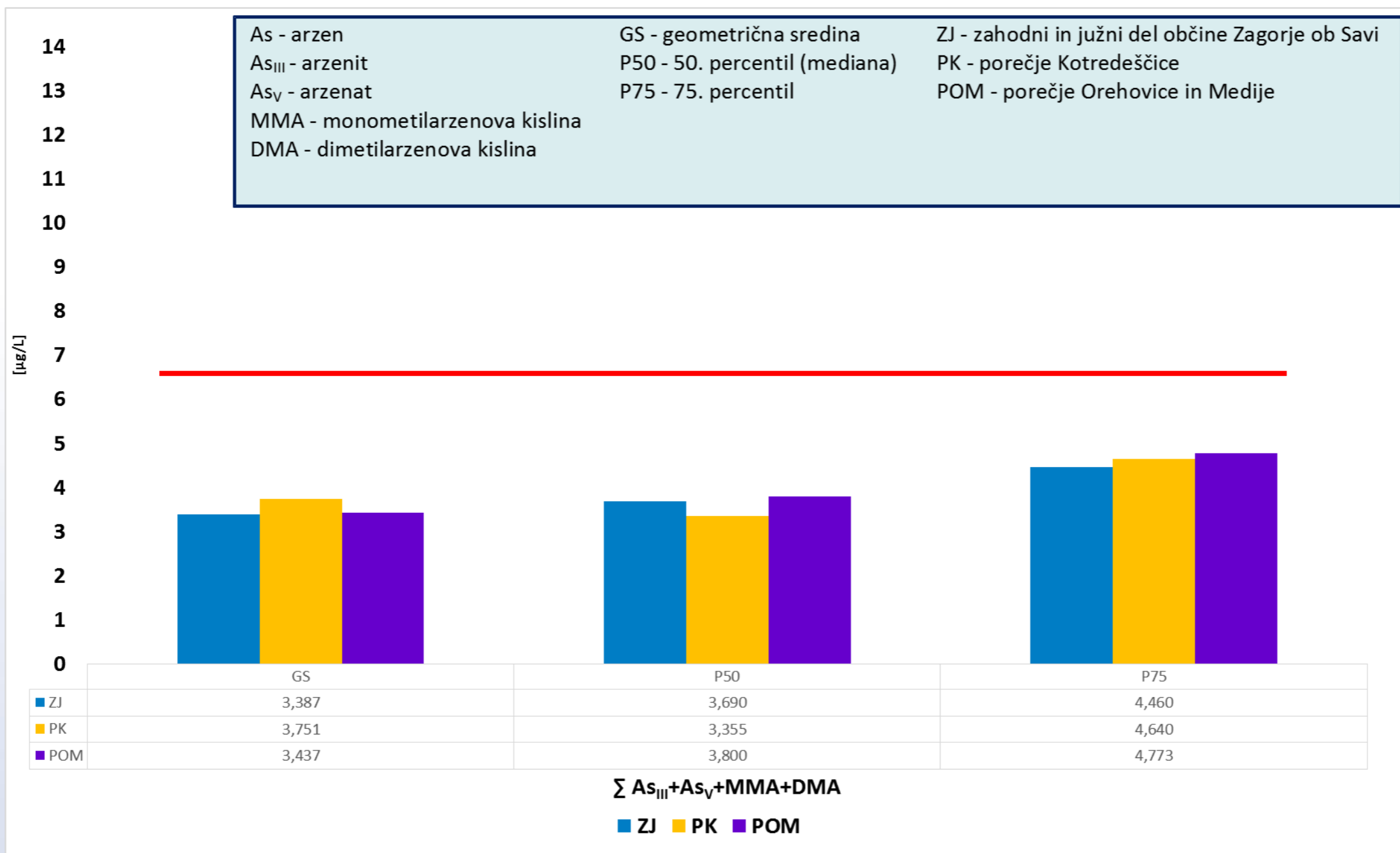
ZJ - zahodni in južni del občine  
 J - jesensko vzorčenje  
 P75 - 75. percentil

PK - porečje Kotredeščice  
 P95 - 95. percentil

# Anorganski As v urinu otrok (3–5 let) spomladi 2016



# Anorganski As v urinu otrok (3–5 let) jeseni 2016



# Ocena tveganja

V javno zdravstvenem kontekstu na podlagi biomonitorinških ekvivalentov

(Hayes et al, 2010)

BE za **ne rakotvorne** učinke - anorganski As v urinu

6,4 µg/L (8,3 µg/g kreatinina)

19,4 µg/L (24,9 µg/g kreatinina)

BE za **rakotvorne** učinke 1 dodaten primer raka na 1000 izpostavljenih pri 6,5 µg/L (8,4 µg/g kreatinina)

Tveganje  $10^{-4}$  za anorg. As v urinu 0,65 µg/L (0,84 µg/g kreatinina)

Tveganje  $10^{-5}$  za anorg. As v urinu 0,065 µg/L (0,084 µg/g kreatinina)

Tveganje  $10^{-6}$  za anorg. As v urinu 0,0065 µg/L (0,0084 µg/g krea.)

	Meja detekcije [µg/L]
As <sub>skupni</sub>	0,1
As <sub>III</sub>	0,3
As <sub>V</sub>	0,5
MMA	0,3
DMA	0,5

**Pregled bremena raka**

# Pregled bremena raka – Register raka RS

	Občina Zagorje ob Savi	Območje VS	Občina Zagorje BREZ območja VS	Območje ZJ	Občina Zagorje: naselja izključena iz biomonitoringa
VSI RAKI	1015	184	831	82	749
stopnja (na 100 000)	591,22	578,25	594,17	451,05	615,55
KOŽA	129	17	112	11	101
stopnja (na 100 000)	75,14	53,43	80,08	60,51	83,00
MEHUR	27	5	22	zp	zp
stopnja (na 100 000)	15,73	15,71	15,73	16,50	15,61
PLJUČA	115	9	106	zp	zp
stopnja (na 100 000)	66,99	28,28	75,79	22,00	83,83
KOŽA, MEHUR, PLJUČA	271	31	240	18	222
stopnja (na 100 000)	157,85	97,42	171,60	99,01	182,45
JETRA	16	zp	zp	zp	zp
stopnja (na 100 000)	9,32	9,43	9,30	0,00	10,68
PROSTATA	73	13	60	zp	zp
stopnja (na 100 000)	42,52	40,85	42,90	11,00	47,67
LEDVICA	28	6	22	zp	zp
stopnja (na 100 000)	16,31	18,86	15,73	22,00	14,79

zp - zakrit podatek, ker je manj kot 5 primerov

# Zaključki

- Izpostavljenost arzenu pri otrocih z opazovanih območjih nizka.
- Znotraj populacijskih BE: ne predstavlja povečanega tveganja za ne rakotvorne učinke.
- Tveganje za raka je manjše kot 1 dodaten primer na 1 000 izpostavljenih.
- Otroci s VS območja občine ne bodo bistveno več zbolevali za rakom kot otroci z drugih območij občine.
- Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganja niso potrebni.
- Utemeljeno preveriti, kako se izvajajo ukrepi za zagotavljanje kemijske varnosti pri delu.

- [https://www.nijz.si/sites/www.nijz.si/files/uploaded/poro\\_ilo\\_arzen\\_7\\_4\\_2017-kv.pdf](https://www.nijz.si/sites/www.nijz.si/files/uploaded/poro_ilo_arzen_7_4_2017-kv.pdf)

# Hvala za pozornost!

## Vprašanja?

