

## ENDOKRINI DISRUPTORI I DEBLJINA

### ENDOCRINE DISRUPTORS AND OBESITY

MELANY ČURIĆ, SANJA KLOBUČAR MAJANOVIĆ, DIJANA DETEL,  
ALEN RUŽIĆ, DAVOR ŠTIMAC\*

**Deskriptori:** Debljina – epidemiologija, izazvana kemijski; Endokrini disruptori – toksičnost; Izloženost okolišu – štetni učinci; Zagađivači okoliša – toksičnost; Endokrini sustav; Adipociti; Masno tkivo; Odgođeni učinci prenatalnog izlaganja; Receptori aktivirani peroksisomskim proliferatorom

**Sažetak.** Porast prevalencije debljine postaje ozbiljan globalni javnozdravstveni problem. Osim nezdrave prehrane i smanjene tjelesne aktivnosti, razni kemijski spojevi koji se nalaze svuda oko nas mogu biti jedan od etioloških čimbenika razvoja debljine i njezine rastuće prevalencije. Kemijski spojevi koji ometaju rad hormonskog sustava čovjeka nazivaju se endokrini disruptori. U tu skupinu spadaju obezogeni koji ometaju normalan razvoj masnog tkiva i ravnotežu metabolizma lipida. Obezogeni su sastavni dio kozmetike, elektronike, plastike, ali se nalaze i u zraku, vodi i hrani koju svakodnevno konzumiramo. Razdoblje ranog razvoja (*in utero*, novorođenčad) najosjetljiviji je period pa izloženost ploda obezogenima tijekom njega putem mlijeka ili preko posteljice može biti predisponirajući čimbenik za razvoj debljine u odrasloj dobi. S gledišta suočavanja s epidemijom debljine posebno je važno uspostaviti kontrolu nad obezogenima i pokušati spriječiti ili barem ograničiti izloženost ljudi, posebice djece i trudnica, tim opasnim spojevima.

**Descriptors:** Obesity – chemically induced, epidemiology; Endocrine disruptors – toxicity; Environmental exposure – adverse effects; Environmental pollutants – toxicity; Endocrine system – drug effects; Adipocytes – drug effects; Adipose tissue – drug effects; Prenatal exposure delayed effects; Peroxisome proliferator-activated receptors

**Summary.** The increasing prevalence of obesity is a global public health problem. In addition to unhealthy diet and reduced physical activity various chemical compounds that are found all around us may be one of the etiological factors of obesity development and its increased prevalence. Endocrine disruptors are chemicals that can interfere with the endocrine system. Obesogens are a subclass of endocrine disruptors that can disrupt normal development of adipose tissue and homeostasis of lipid metabolism. Obesogens can be found in cosmetics, electronics, plastic, but also in air, water and food that people consume. Early development (*in utero*, newborns) is the most vulnerable period for obesogen exposure. Developmental exposure to obesogens occurs through maternal diet and interaction with products that can cross the placental barrier or are transmitted through breast milk. In terms of dealing with the epidemic of obesity, it is of particular importance to establish control over obesogens and try to prevent or at least limit the exposure of people, especially children and pregnant women, to these dangerous compounds.

Liječ Vjesn 2017;139:230–234

Debljina je jedan od vodećih javnozdravstvenih problema današnjeg društva. Način života karakteriziran prekomjernim unosom visokorafinirane, industrijski prerađene hrane uz nedovoljnu tjelesnu aktivnost ima vodeću ulogu u nastanku i rastućoj prevalenciji debljine. Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije (SZO), procjenjuje se da u svijetu ima 2 milijarde osoba s prekomjernom tjelesnom masom, a 700 je milijuna pretilo.<sup>1</sup> Prevalencija debljine u djece također raste te je jedan od rizičnih faktora za razvoj debljine u odrasloj dobi. Republika Hrvatska nalazi se prema učestalosti debljine pri vrhu zemalja zahvaćenih pandemijom debljine.

Debljina je kronična bolest koja u duljem nizu godina postupno i neprimjetno uzrokuje razvoj brojnih komplikacija (šećerna bolest tipa 2, arterijska hipertenzija, povećan rizik od razvoja kardiovaskularnih bolesti i karcinoma). Znatan porast bolesti vezanih uz endokrini sustav (debljina, šećerna bolest tipa 2 i sl.) bilježi se posljednjih desetljeća u čitavom svijetu, što sugerira da u etiologiji navedenih bolesti određenu ulogu vjerojatno imaju još neidentificirani okolišni čimbenici. Razvojem čovječanstva i napretkom industrije

došlo je do stvaranja novih materijala i proizvoda koji u sebi sadržavaju razne kemijske spojeve za koje se može reći da su ljudskom organizmu nepoznati te se stoga ne zna kakav će odgovor u organizmu prouzročiti. Samo je malen broj spojeva testiran, dok za ostatak još nema podataka kako djeluju, a to je potencijalno velik rizik. Razni spojevi utječu na ljudski organizam u visokim koncentracijama, dok u nižima

\* **Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci** (Melany Čurić, dr. med.), **Zavod za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klinika za internu medicinu, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, KBC Rijeka** (doc. dr. sc. Sanja Klobučar Majanović, dr. med.), **Zavod za kemiju i biokemiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci** (doc. dr. sc. Dijana Detel, dr. med.), **Zavod za kardiovaskularne bolesti, Klinika za internu medicinu, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, KBC Rijeka** (prof. dr. sc. Alen Ružić, dr. med.), **Zavod za gastroenterologiju, Klinika za internu medicinu, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, KBC Rijeka** (prof. dr. sc. Davor Štimac, dr. med.)

**Adresa za dopisivanje:** Doc. dr. sc. S. Klobučar Majanović, Zavod za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klinika za internu medicinu, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, KBC Rijeka, Krešimirova 42, 51000 Rijeka, e-mail: sanja.klobucarm@gmail.com

Primljeno 26. rujna 2016., prihvaćeno 3. srpnja 2017.

nemaju akutni učinak. Kakve se posljedice mogu očekivati od kroničnog izlaganja niskim koncentracijama te kroničnoj akumulaciji i adiciji takvih spojeva u ljudskom organizmu još je nepoznato.

Egzogeni kemijski spojevi, kao mogući uzroci raznih bolesti te kao globalni problem, prvi se put spominju pod nazivom endokrini disruptori na sastanku *Earth Summit* (UN) 1992. godine u Rio de Janeiru. Od tog sastanka pa do danas stečene su nove spoznaje koje upućuju na njihov štetni učinak te stoga koncentraciju endokrinih disruptora u okolišu moraju regulirati SZO ili svaka država zasebno.<sup>2</sup>

### Endokrini disruptori

Endokrini je sustav jedan od glavnih sustava ljudskoga tijela koji je odgovoran za koordiniranje i kontroliranje brojnih tjelesnih funkcija. Njime se regulira oslobađanje hormona koji su bitni za metabolizam, reprodukciju, rast i razvoj.<sup>3</sup>

Prema *U.S. Environmental Protection Agency* – EPA, endokrini disruptori (ili prekidači) jesu „egzogene kemijske tvari koje interferiraju sa sintezom, sekrecijom, transportom, metabolizmom, vezanjem i eliminacijom endogenih hormona u organizmu koji su odgovorni za homeostazu, reprodukciju i razvojne procese“. Mogu utjecati na sam organizam, ali i na njegovo potomstvo.<sup>4</sup> Neki od endokrinih disruptora nalaze se u prirodi, i to u biljkama (kao što su fitoestrogeni), no velika je većina umjetno sintetizirana djelovanjem čovjeka.<sup>5</sup> Najčešći su: pesticidi – herbicidi, insekticidi, fungicidi (dieldrin, endosulfan, atrazin), zatim poliklorirani bifenili (PCB), ftalati, teški metali (arsen, kadmij, živa, olovo), aromatska otapala, UV-filtri, plastični monomeri (bisfenoli A, F i S), stabilizatori u proizvodnji plastike, otapala poput furana i formaldehida, prehrambeni aditiv mononatrijev glutamat, sintetski estrogene, sintetski miris galaksolid, dioksini, polivinil klorid (PVC) te brojni drugi. Svi ti spojevi nalaze se posvuda oko nas tako da je cijeli živi svijet izložen endokrinim disruptorima. Također, mogu se naći u velikom broju proizvoda koji se svakodnevno rabe: elektroni, odjevnim predmetima, namještaju, proizvodima za osobnu higijenu, u hrani, kozmetici te sredstvima za čišćenje. Ljudski organizam u kontakt s endokrinim disruptorima dolazi putem hrane, vode, inhalacijom plinova i čestica iz zraka te kontaktom kroz kožu. Zrak, voda, tlo i sediment prepuni su štetnih kemijskih spojeva koji ometaju rad endokrinog sustava. Bitno je naglasiti da trudnice također mogu preko placente prenijeti štetne kemijske tvari na plod u razvoju, kao i na novorođenče tijekom laktacije.<sup>4</sup>

#### *Mehanizam djelovanja endokrinih disruptora na ljudski organizam*

U organizmu endokrini disruptori mogu djelovati tako da mijenjaju normalnu razinu hormona, zaustavljaju ili potiču njihovu proizvodnju ili mijenjaju biološki put do ciljnih organa čime se utječe na procese koje ti hormoni kontroliraju.<sup>4</sup> Na temelju istraživanja provedenih na životinjama znanstvenici su otkrili mehanizme kojima endokrini disruptori ometaju funkciju endokrinog sustava. Oni oponašaju ili djelomično oponašaju hormone u tijelu kao što su estrogene, androgene ili hormoni štitnjače te tako pretjerano stimuliraju ciljne stanice. Nadalje, mogu se vezati za receptore hormona i tako blokirati vezanje endogenih hormona te samim time spriječiti nastanak normalnog signala ciljne stanice koji je hormon trebao proizvesti. Treći je način djelovanja da blokiraju ili interferiraju normalan prijenos ili put hor-

mona ili njihovih receptora na koje se vežu, npr., mijenjaju metabolizam hormona u jetri.<sup>6</sup>

#### *Periodi ljudskog organizma osjetljivi na učinak endokrinih disruptora*

Endokrini disruptori kao hormoni mogu utjecati na rad endokrinog sustava tijekom cijelog života (fetalni razvoj, novorođenče, rano djetinjstvo, pubertet, odrasla dob i starija životna dob). Bitno je naglasiti da je osjetljivost pojedinca na kemikalije promjenjiva te ovisi o uvjetima u okolišu i sposobnosti da ih metabolizira.<sup>5</sup> U odrasloj dobi endokrini disruptori utječu na organizam samo kad je on izložen njima; kada izloženost prestane, nema ni štetnih utjecaja. Suprotno tomu, izlaganje endokrinim disruptorima tijekom ranog razvoja (*in utero*, novorođenčad, rano djetinjstvo, pubertet) može izazvati trajne posljedice ovisno o tome koje se tkivo u tom razdoblju najdinamičnije razvija. Oni ometaju kontrolu gena tijekom razvoja i samim time signalne procese koji određuju svaki aspekt razvoja fetusa.<sup>20</sup> Razdoblja razvoja posebno su osjetljiva na kemikalije iz okoliša zbog još nepotpune razvijenosti ili djelomičnog funkcioniranja zaštitnih mehanizama (popravlak DNK, slab imunitet, metabolizam ksenobiotika, krvno-moždana barijera). Na prenatalnu i perinatalnu izloženost endokrinim disruptorima utječu prehrana majke i predmeti s kojima dolazi u doticaj, a sadržavaju u sebi kemikalije (endokrine disruptore) koji mogu prijeći placentalnu barijeru ili se izlučivati mlijekom.<sup>7</sup> Razni kemijski spojevi koji uzrokuju prehranjenost/pretilost u dječjoj dobi dokazani su u krvi korionskih resica i amnijskoj tekućini, što je dokaz da placenta sama po sebi ne može zaštititi plod od izloženosti endokrinim disruptorima.<sup>8</sup>

Učinci tih disruptora na vulnerabilna tkiva mogu biti vidljivi tek nekoliko desetljeća nakon izlaganja, što se naziva razvojno programiranje. Tkivo u razvoju pojačano je osjetljivo na utjecaj hormona, a samim time i na utjecaj endokrinih disruptora te stoga oni imaju veliku ulogu u staničnoj diferencijaciji, odnosno na daljnji razvoj tkiva i organa. Bitno je naglasiti da utjecaj endokrinih disruptora tijekom ranog razvoja gestacije može dovesti do razvoja debljine u dvije do šezdeset godina. Svaki organski sustav ima kritično razdoblje razvoja osjetljivosti na utjecaj endokrinih disruptora.<sup>9</sup>

### Obezogeni

Obezogeni pripadaju u podrazred endokrinih disruptora, koji ometanjem endokrine signalizacije mogu poremetiti hormonski regulirane metaboličke procese – regulatore metabolizma lipida stimulirajući diferencijaciju adipocita pogotovo ako dođe do izloženosti tijekom ranog razvoja. Ove kemikalije mogu biti i predisponirajući čimbenik za povećanje tjelesne težine čak kod osoba koje se zdravo hrane i dovoljno kreću.<sup>10</sup> Obezogeni su definirani kao kemijski spojevi koji potiču nakupljanje lipida i utječu na razvoj pretilosti induciranjem nakupljanja lipida, hipertrofijom i hiperplazijom adipocita ili indirektno mijenjaju metabolizam i regulaciju apetita i sitosti. U posljednjih 10 godina registrirano je više obezogenih kemijskih spojeva koji mogu imati ulogu u neobjašnjivo brzom širenju epidemije debljine.<sup>11</sup>

Koncept da endokrini disruptori utječu na homeostazu energije i pridonose razvoju bolesti metabolizma prva je iznijela Paula Baillie-Hamilton 2002. godine, koja je upozorila na paralelni porast prehranjenosti/pretilosti i proizvodnje sintetskih kemikalija u Sjedinjenim Američkim Državama. Nakon toga su 2006. godine Grün i Blumberg razvili okolišnu obezogenu hipotezu (engl. *environmental*

*obesogen hypothesis*) u kojoj prvi put spominju termin obezogen i u kojoj je opisana uzročno-posljedična veza obezogeni u okolišu i epidemije debljine. Ova otkrića upućuju na to da obezogene tvari u okolišu mogu imati važnu ulogu u nakupljanju masnog tkiva, i to možda važniju od nezdravog načina života.<sup>12</sup> Masno tkivo služi kao rezervoar bioaktivnih endokrinih disruptora koji mogu biti otpušteni u cirkulaciju ili ostati izdvojeni u masnim kapljicama adipocita ovisno o odgovoru na hormonsku ili neurološku signalizaciju.<sup>12</sup>

Trenutačno je poznato dvadeset molekula za koje se zna da uzrokuju povećanje tjelesne težine u osoba koje su im izložene tijekom kritičnog razdoblja ranog razvoja. Uporaba organofosfornih pesticida, retardanata, plastike, fungicida, zatim izloženost nikotinu, bisfenolu A, arsenu, tributilinu, dietilstilbestrolu, diklorodifeniltrikloroetanu, fitoestrogenima, ftalatima tijekom ranog razvoja dokazano je povezana s povećanom incidencijom prehranjenosti i pretilosti i u dječjoj i u odrasloj dobi (tablica 1.).<sup>11</sup>

Tablica – Table 1. *Obezogeni / Obesogens*

Ime / Name	Namjena Purpose	Mehanizam / Mechanism
Tributilin /Tributyltin	fungicidi, plastika /fungicide, plastics production	aktivacija kompleksa PPAR- $\gamma$ /RXR /activates PPAR $\gamma$ /RXR complex
Organobromin /Organo-bromines	retardanti /retardants	snižena koncentracija tiroidnih hormona, stimulacija adipogeneze /decrease thyroid hormone levels, stimulation of adipogenesis
Organoklorin /Organo-chlorines	pesticidi /pesticides	aktivacija glukokortikoidnih receptora i PPAR- $\gamma$ , antiandrogena aktivnost /glucocorticoid receptor and PPAR $\gamma$ activation, antiandrogenic activity
Bisfenol A /Bisphenol A	plastika /plastics production	aktivacija glukokortikoidnih i estrogenskih receptora, aktivacija PPAR- $\gamma$ /activates estrogen and glucocorticoid receptors and PPAR $\gamma$
Ftalati /Phthalates	plastika /plastics production	aktivacija receptora PPAR- $\gamma$ /activate PPAR $\gamma$ receptors
Teški metali /Heavy metals	rudarstvo, plastika /mining, plastics production	oponašaju estrogen, ometaju metabolizam glukoze /mimic estrogen, disrupt glucose metabolism

### Mehanizmi nastanka debljine pod utjecajem obezogeni

Utjecaj kemijskih spojeva iz okoliša na razvoj pretilosti novije je područje istraživanja koje se usredotočuje na identifikaciju obezogeni, otkrivanje ciljnih molekula na koje djeluju i potencijalnoga staničnog mehanizma putem kojeg djeluju. Brojni obezogeni dovode do promjene hormonske signalizacije tako što aktiviraju nuklearne receptore u masnim stanicama ili druge receptore koji reguliraju ključne signale metaboličkog procesa. Pretpostavlja se da ostali obezogeni mogu djelovati putem do sada još nepoznatih mehanizama koji rezultiraju raznim epigenetičkim promjenama koje imaju transgeneracijske učinke na pojavnost pretilosti uključujući i pojavnost pretilosti u potomaka.<sup>10</sup>

Dosadašnja istraživanja upućuju na to da postoji mnogo načina s pomoću kojih obezogeni utječu na razvoj debljine kod ljudi. Dva su najbitnija: 1) upletanje u aktivaciju metaboličkih putova u kojima obezogeni oponašaju ligande koji djeluju tako da blokiraju ili povisuju razinu hormonskih receptora i 2) promjena mehanizama centralne regulacije

energetske ravnoteže uključujući regulaciju apetita i sitosti.<sup>13</sup> Obezogeni pokazuju afinitet prema regulatorima transkripcije gena koji kontroliraju intracelularnu lipidnu homeostazu te proliferaciju i diferencijaciju adipocita. Glavna ciljna skupina jesu nuklearni receptori skupine PPAR (receptori alfa, beta i gama aktivirani peroksisomskim proliferatorom). Da bi mogli funkcionirati kao metabolički i transkripcijski regulatori, moraju stvoriti heterodimer s receptorom 9-cis retinoične kiseline (RXR). Receptor RXR druga je glavna meta obezogenima. Kompleks PPAR-gama/RXR aktiviran obezogenima potiče biosintezu i pohranu lipida. Aktivacija potiče diferencijaciju preadipocita u adipocite te pretvorbu mezenhimalnih matičnih stanica u preadipocite. Potrebna je samo jedna aktivacija PPAR-gama/RXR-kompleksa da se trajno povećaju diferencijacija i broj adipocita.<sup>14</sup> Prema Blumbergu, ako se aktivira receptor PPAR-gama u preadipocitima, oni se pretvaraju u masnu stanicu (adipocit), no ako se aktivira u adipocitu, potiče pojačano nakupljanje masti u stanici.<sup>15</sup> Os hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda sudjeluje u regulaciji apetita i sitosti te energetske ravnoteže, a posredovana je djelovanjem monoaminskih, peptidnih i endokanabinoidnih signala koji dolaze iz probavnog trakta, masnog tkiva i mozga. Ti su signali jedna od meta obezogeni. Neki peptidni putovi koji kontroliraju apetit i energetske ravnoteže, u koje su uključeni grelin i neuropeptid Y, posebno su osjetljivi na promjene u signalnim putovima koji mogu biti ometani obezogenima. Takva promjena može dovesti do induciranog osjećaja gladi i smanjenja osjećaja sitosti, što uzrokuje povećan unos hrane i nemogućnost da se osjećaj gladi zadovolji.<sup>13</sup> Endokrini disruptori mogu utjecati na fetalno masno tkivo tako što povećavaju broj adipocita i njihovu veličinu. Masne stanice nastaju iz mezenhimalnih matičnih stanica koje osim u adipocite mogu prijeći u osteocite, hondrocite i stanice ostalih tkiva. Obezogeni mogu utjecati da se mezenhimalna stanica ne razvija u stanice ostalih tkiva, već da direktno stvara samo adipocite.<sup>10</sup>

Metabolizam bijeloga masnog tkiva pod utjecajem je simpatičkoga živčanog sustava te je moduliran posredstvom hormona od kojih najveću ulogu imaju steroidni hormoni. Utjecaj okolišnih estrogena na bijelo masno tkivo može biti izravan tako što moduliraju lipogenezu, lipolizu i adipogenezu, ili neizravan tako što utječu na potrošnju hrane, sekreciju leptina i održavanje lipidne homeostaze u jetri. Obezogeni uzrokuju debljanje mijenjajući osjetljivost na hormone i neurotransmitore koji kontroliraju težinu te aktivnost simpatičkoga živčanog sustava.

Endokrini disruptori mogu utjecati na promjene u području regije hipotalamusa koja ima važnu ulogu u ponašanju prilikom jela. Izlaganje disruptorima može mijenjati organizaciju i funkciju dopaminergičnih putova u mozgu koji se razvija, što utječe na cjeloživotno ponašanje. Primjer je da izloženost bisfenolu A tijekom ranog razvoja djeteta upućuje na promjene u presinaptičkoj i postsinaptičkoj aktivnosti u području mozga povezanoj s ovisnosti i impulzivnim ponašanjem.

Neonatalna izloženost kemikalijama koje imaju hormonsku aktivnost može mijenjati ekspresiju gena uključenih u programiranje adipocita. Osim povećanja tjelesne težine, došlo je i do povišenja razine IL-6, leptina i adiponektina te koncentracije triglicerida u krvi kod miševa koji su bili izloženi dietilstilbestrolu *in utero*. Povišene razine leptina i adiponektina mogu upozoriti na neosjetljivost na te hormone i/ili smanjenje negativne povratne sprege koja regulira adipogenezu. *In vitro* studije pokazuju utjecaj nonifenola i bisfe-

nola A na preadipocite tako što stimuliraju akumulaciju lipida i ubrzavaju njihovu diferencijaciju u zrele adipocite ovisno o vremenu i koncentraciji. Osnovni je mehanizam *up-regulacija* ekspresije gena koji su uključeni u metabolizam lipida i diferencijaciju adipocita.<sup>16,17</sup>

U posljednjih nekoliko godina povećana je potrošnja soje i sličnih dodataka te je u skladu s time povećana i izloženost ljudskog organizma fitoestrogenima. Genistein je glavni fitoestrogen u soji i ima širok spektar bioloških učinaka. Budući da ima sličnu aktivnost u organizmu kao i estrogen, može se reći da ima ulogu u reguliranju homeostaze lipida i ugljikohidrata. U niskim dozama genistein potiče nakupljanje masnog tkiva poglavito u muškaraca. Pojačano nakupljanje masnog tkiva već pri niskim dozama genisteina korelira s blagom perifernom inzulinskom rezistencijom.<sup>16,17</sup>

Epidemiološke studije pokazuju povezanost majčina pušenja tijekom trudnoće i povećanog rizika od pretilosti ili prekomjerne tjelesne težine u njezina potomstva. Izloženost nikotinu intrauterino utjecala je na predispoziciju za razvoj debljine u djetinjstvu ili starijoj dobi. Onečišćenje zraka i policiklički aromatski ugljikovodici koji se nalaze u njemu, od kojih je najvažniji benzopiren, te ostali nusprodukti goriva mogu inhibirati lipolizu, poticati upalu i u odraslih jedinki povećati nakupljanje masnoća, ponajviše visceralnoga masnog tkiva. Onečišćenje zraka u blizini prometnica može pridonijeti pretilosti u kasnijem životu ako dođe do izloženosti štetnim spojevima ispušnih plinova tijekom fetalnog razvoja i ranog djetinjstva.<sup>10</sup>

### Transgeneracijski efekt

Znatno broj dokaza pokazao je da izloženost obezogenima tijekom ranog razvoja može utjecati na razvoj istog fenotipa u sljedećim generacijama. Ove fenotipske promjene nemaju gensko podrijetlo jer ne oštećuju molekulu DNK, već dolazi do promjene epigenetskog profila koji se može prenijeti na potomstvo. Izloženost majke miša bisfenolu A povezana je s promjenama u ponašanju potomaka kroz četiri generacije, što je vjerojatno posljedica epigenetske modifikacije određenih gena. Također je pokazano da su miševi prenatalno izloženi tributilinu imali povišenu koncentraciju masnog tkiva i masnu jetru tijekom sljedeće tri generacije. Stoga se pretpostavlja da epigenetske promjene imaju bitnu ulogu u mehanizmu nastanka transgeneracijskog efekta. Promjene epigenetskog profila (metilacija i acetilacija DNK, ubikvitacija i ostale modifikacije histona) uvjetuju nasljednu ekspresiju gena tijekom razvoja, koja je važna za formiranje tkiva i organa.<sup>10</sup>

Metilacija DNK važna je tijekom normalnih razvojnih i reproduktivnih procesa kao što su gametogeneza i embriogeneza. Ako dođe do hipermetilacije promotorske regije, potiskuju se transkripcijski geni jer metilirana promotorska regija ima smanjen afinitet za transkripcijske čimbenike, a povećan afinitet za metilirane proteine koji vežu DNK, metiltransferaze i sl.

Modifikacije histona (acetilacija, metilacija i fosforilacija) imaju veliku ulogu u tome koliko će DNK biti omotano oko histona i samim time koliko će je biti dostupno za prepisivanje te tako reguliraju stopu transkripcije. Također reguliraju replikaciju, rekombinaciju i organizaciju kromosoma.

Istaknuti mehanizam koji povisuje potencijalni rizik od razvoja bolesti u odrasloj dobi nakon izloženosti endokrinim disruptorima tijekom ranog razvoja naziva se epigenomičko reprogramiranje.<sup>18</sup>

### Rasprava

SZO je proglasio debljinu jednim od 10 najbitnijih zdravstvenih rizika u svijetu te se procjenjuje da je trenutačno broj pretilih u svijetu veći od broja pothranjenih.

Smatra se da su nezdrava prehrana i izloženost obezogenima tijekom ranog razvoja i u prvih nekoliko godina života uz nezdravu prehranu i smanjenu tjelesnu aktivnost u kasnijem životu glavni pokretači epidemije debljine u svijetu.

Posljednjih nekoliko desetljeća došlo je do znatnog razvoja industrije, modernizacije poljoprivrede, gospodarstva i prometa te samim time i do pojačane sinteze raznih kemijskih spojeva. Tek unatrag dvadesetak godina došlo je do otkrivanja štetnih utjecaja kemijskih spojeva kojima smo već znatan broj godina izloženi i mi i naši predci. Kakav će utjecaj imati na naše potomstvo i sljedeće generacije tek treba doznati.

Do sada identificirani obezogeni mogu se klasificirati u dvije skupine, i to u skupinu kemijskih spojeva koji oponašaju hormone i skupinu spojeva koji oponašaju neurotransmitore u mozgu. Samim time velika je složenost njihovog djelovanja te mogućnost međusobne interakcije i interakcije s endogenim spojevima. Postoji niz čimbenika koji određuju učinak obezogeni na ljudski organizam, a to su vrijeme izloženosti, koncentracija kojoj je organizam izložen te dob i spol osobe koja im je izložena. Sve to čini složen problem u otkrivanju potpunog mehanizma djelovanja endokrinih disruptora na ljudsko tijelo.

Kompleksnosti utjecaja endokrinih disruptora na ljudski organizam pridonosi činjenica da su oni „pokretne mete“. Proizvodnja i uporaba tih spojeva promjenjive su te imaju tendenciju da se u okoliš ispuštaju u smjesi, a ne kao zasebni spojevi. Važno je razumjeti učinke simultane izloženosti različitim kemijskim spojevima koji mogu biti aditivni, sinergistički ili antagonistički uz mogućnost postojanja interakcija među spojevima u smjesi.

Kako bismo se suočili s epidemijom pretilosti, potrebna su dodatna istraživanja kojima bismo razumjeli na koji način izloženost kemijskim spojevima može utjecati na mehanizme na kojima se temelje razvoj i funkcija masnog tkiva te navike u prehrani. Od budućih istraživanja očekuje se da ponude rješenja za prevenciju/intervenciju u vezi s tim pitanjem.

Osim što je nužno saznati odgovor na pitanje kako endokrini disruptori djeluju na organizam, još je važnije saznati kako zaštititi ljude i smanjiti izloženost, a time i morbiditet kao rezultat povećane izloženosti endokrinim disruptorima. Međutim, preporuke za prevenciju teško je napraviti jer se ne zna kako, kada i koliko dugo su naši predci bili izloženi endokrinim disruptorima, jesmo li bili izloženi tijekom ranog razvoja te kakve su posljedice već prouzročili na naš organizam. Iz navedenoga proizlazi da je ključno povećati nadzor nad ispuštanjem ili uporabom endokrinih disruptora u svakodnevnom životu te pokušati regulirati, bilo sniženjem koncentracije ili zabranom uporabe, izloženost endokrinim disruptorima poglavito onima za koje se zna kakav učinak imaju na ljudski organizam.

### Zaključak

Trenutačno se potencijalno štetan učinak na endokrini sustav može pripisati samo malom broju sintetskih kemijskih spojeva koji su identificirani kao endokrini disruptori, a pretpostavlja se da broj onih koje još nisu identificirali i deklarirali proizvođači prelazi sto tisuća. Samim time dolazi se do zaključka da je trenutačno znanje o endokrinim disruptorima usporedivo s „vrhom ledene sante“. Koliko

takvih kemijskih spojeva točno postoji? Kako nastaju? U kojoj im je mjeri čovjek izložen? Koji su njihovi učinci na čovjeka kao individuum i generacije potomstva? Kako uopće testirati je li neki pojedinac bio izložen endokrinim disruptorima i jesu li prouzročili štetu? Sve su to otvorena pitanja na koja u budućnosti treba odgovoriti kako bi se problem debljine mogao sagledati u cjelini i kako bi se moglo krenuti u uspješnije rješavanje ovog za ljudsku civilizaciju važnog problema.

## LITERATURA

1. WHO. Global status report on noncommunicable diseases 2010. Dostupno na: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44579/1/9789240686458\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44579/1/9789240686458_eng.pdf). Datum pristupa: 21. 2. 2016.
2. Yang O, Kim H, Weon J. Endocrine disrupting chemicals: Review of toxicological mechanisms using molecular pathway analysis. *J Cancer Prev* 2015;20(1):12–24.
3. Guyton AC, Hall JE. *Medicinska fiziologija – Uvod u endokrinologiju*, 11. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2006, str. 905–906.
4. The Natural Resources Defense Council (NRDC). Endocrine disruptors. Dostupno na: <http://www.nrdc.org/health/effects/qendoc.asp>. Datum pristupa: 20. 3. 2016.
5. Lubrano C, Genovesi G. Obesity and metabolic comorbidities: Environmental Diseases? *Oxid Med Cell Longev* 2013;640–673.
6. The National Institute of Environmental Health Sciences (NIEHS). How do endocrine disruptors work? Dostupno na: [https://www.niehs.nih.gov/health/materials/endocrine\\_disruptors\\_508.pdf](https://www.niehs.nih.gov/health/materials/endocrine_disruptors_508.pdf). Datum pristupa: 20. 3. 2016.
7. Stel J, Legler J. The role of epigenetics in the latent effects of early life exposure to obesogenic endocrine disrupting chemicals. *Endocrinology* 2015;156(10):3466–72.
8. De Cock M, De Boer MR, Lamorce M. First year growth in relation to prenatal exposure to endocrine disruptors – a Dutch prospective cohort study. *Int J Environ Res Public Health* 2014;11(7):7001–21.
9. WHO. State of the Science of Endocrine Disrupting Chemicals 2012;12–13, 22–26. Dostupno na: [http://www.unep.org/pdf/WHO\\_HSE\\_PHE\\_IHE\\_2013.1\\_eng.pdf](http://www.unep.org/pdf/WHO_HSE_PHE_IHE_2013.1_eng.pdf). Datum pristupa: 27. 3. 2016.
10. Heindel JJ, Newbold R, Schug TT. Endocrine disruptors and obesity. *Nat Rev Endocrinol* 2015; Nov;11(11):653–61.
11. Chamorro-Garcia R, Blumberg B. Transgenerational effects of obesogens and the obesity epidemic. *Curr Opin Pharmacol* 2014;19:153–8.
12. Regnier SM, Sargis RM. Adipocytes under assault: Environmental disruption of adipose physiology. *Biochim Biophys Acta* 2014;1845(3):520–33.
13. Grün F, Blumberg B. Endocrine disruptors as obesogens. *Mol Cell Endocrinol* 2009;304(1–2):19–29.
14. Rosen ED, Sarraf P, Troy AE i sur. PPAR gamma is required for the differentiation of adipose tissue in vivo and in vitro. *Mol Cell* 1999;4(4):611–7.
15. Holtcamp W. Obesogens: An environmental link to obesity. *Environ Health Perspect* 2012;120(2):a62–a68.
16. Newbold RR, Padilla-Banks E. Effects of endocrine disruptors on obesity. *Int J Androl* 2008;31(2):201–8.
17. Diamanti-Kandarakis E i sur. Endocrine-Disrupting Chemicals: An Endocrine Society Scientific Statement. *Endocr Rev* 2009;30(4):293–342.
18. Gore AC, Chappell VA, Fenton SE i sur. EDC-2: The Endocrine Society's Second Scientific Statement on Endocrine-Disrupting Chemicals. *Endocr Rev* 2015;36(6):E1–E150.

## NEDOSTATAK UVIDA KOD OBOLJELIH OD SHIZOFRENIJE: DEFINICIJA, ETIOLOŠKI KONCEPTI I TERAPIJSKE IMPLIKACIJE

### LACK OF INSIGHT AMONG PERSONS WITH SCHIZOPHRENIA: DEFINITION, ETIOLOGICAL CONCEPTS AND IMPLICATIONS FOR TREATMENT

SLAĐANA ŠTRKALJ-IVEZIĆ, KAROLINA HORVAT\*

**Deskriptori:** Shizofrenija – dijagnoza, liječenje; Psihologija shizofrenih bolesnika; Svjesnost; Skale za procjenu psihijatrijskog stanja; Spoznajni poremećaji – psihologija; Neuropsihološki testovi; Samopoimanje; Dijagnostička samoprocjena; Depresija – psihologija; Socijalna stigma; Ishod liječenja

**Sažetak.** Iako se uvid u bolest može činiti važnim faktorom u oporavku od shizofrenije, ponajprije jer je usko povezan sa spremnošću pacijenata na uspostavu suradnje sa stručnjacima koji sudjeluju u liječenju, uvid ima i drugu stranu, nepovoljnu za pacijenta i njegov osjećaj subjektivne dobrobiti. Naime, dosadašnja istraživanja uvida kod oboljelih od shizofrenije pokazuju da je veći uvid negativno povezan s različitim aspektima subjektivne dobrobiti pojedinca, tj. više razine uvida povezuju se s depresivnijim raspoloženjem, lošijom kvalitetom života, slabijim osjećajem samopoštovanja pacijenata i dr. U radu iznosimo moguća tumačenja ovog paradoksa prikazom doprinosa različitih faktora na uvid, odnosno nedostatak uvida: od bioloških (uvid kao neurološki simptom), psiholoških (obrambenog i personalnog značenja simptoma) do socijalnih faktora (socijalne i internalizirane stigme), kao i prikaz sukladnih teorija i modela. Razumijevanje uvida u kontekstu navedenih modela nužno je kako bi se primjenom specifičnih postupaka potaknuo koristan uvid, važan za oporavak od psihičke bolesti.

**Descriptors:** Schizophrenia – diagnosis, therapy; Schizophrenic psychology; Awareness; Psychiatric status rating scales; Cognition disorders – psychology; Neuropsychological tests; Self concept; Diagnostic self evaluation; Depression – psychology; Social stigma; Treatment outcome

**Summary.** Although insight into illness may seem as an important factor of recovery, primarily because it is closely associated with the patient's willingness for cooperation with mental health experts, insight also has another side, unfavour-

\* Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinika za psihijatriju Vrapče (Sladana Štrkalj-Ivezić, dr. med.), Centar za socijalnu skrb Vараzdin (Karolina Horvat, mag. psych.)

Adresa za dopisivanje: Sladana Štrkalj-Ivezić, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinika za psihijatriju Vrapče, Bolnička cesta 32, 10090 Zagreb, e-mail: [sladjana.ivezic@bolnica-vrapce.hr](mailto:sladjana.ivezic@bolnica-vrapce.hr)

Primljeno 4. ožujka 2016., prihvaćeno 24. srpnja 2017.