Diabetes mellitus a endokrinní disruptory

MUDr. Michaela Svojtková, Ph.D.,

PharmDr. Lucie Kolátorová, Ph.D.

RNDr. Jana Vítků, Ph.D.

Endokrinologický ústav, Oddělení steroidů a proteofaktorů, Praha

Abstrakt

Rostoucí výskyt diabetes mellitus (DM) všech typů v posledních letech a současně zvyšující se počet chemikálií v prostředí, které jsou schopné ovlivňovat endokrinní systém, vedly k hypotéze o úloze těchto látek ve zvyšující se incidenci DM. Exogenní látky, které jsou schopny ovlivnit endokrinní systém, jsou nazývány endokrinní disruptory (ED) a jejich vlivy

na endokrinně aktivní orgány jsou intenzivně studovány. Vztah mezi diabetem mellitus všech typů a ED je aktuálním tématem výzkumu.

Tento přehledový článek shrnuje současný stav poznání o úloze ED u jednotlivých typů diabetu, o možných pozdních následcích jejich expozice během vývoje a také prezentuje základní přehled o ED a možnostech prevence jejich expozice.

Klíčová slova: bisfenoly, ftaláty, parabeny, diabetes mellitus, endokrinní disruptory

Úvod

Stoupající prevalence obezity, diabetu 2. typu, nádorů souvisejících s endokrinním systémem, jako jsou karcinomy prsu, endometria, ovarií, prostaty, varlat i štítné žlázy a klesající plodnost mužů i žen vedly k hypotézám o roli zvyšujícího se výskytu některých chemických látek, které se dostávají do životního prostředí a potravního řetězce lidskou činností.[1] Původně se předpokládalo, že tyto látky nemají žádnou, či jen velmi malou biologickou toxicitu nebo benefit jejich použití převažoval nad možnými biologickými a environmentálními následky. V současné době jsou tyto látky již běžnou součástí každodenního života, nachází se např. ve vzduchu, vodě, půdě, potravinách, elektronice či plastech.

Ukázalo se však, že mnoho z nich má schopnost zasahovat do endokrinního systému, proto byly označeny názvem endokrinní disruptory. Tento pojem byl poprvé definován v roce 1991 na konferenci ve Wingspreadu v USA. Od této doby postupně přibývají důkazy o jejich vlivech na živé organismy.[1,2] Ukázalo se, že ED mohou ovlivňovat biosyntézu hormonů, jejich účinky na genomové i negenomové úrovni, řídící mechanismy a v neposlední řadě mohou mít i epigenetické projevy, čímž mohou zasahovat i do vývoje v dalších generacích.[3]

Vlivu ED jsou lidé vystaveni ve svém každodenním životě a jejich působení není možné zcela zabránit. ED se dostávají do organismu příjmem potravy a tekutin, inhalací a absorpcí přes kůži.[3,4] Vzhledem k dlouhé řadě studií dokumentujících a prokazujících negativní účinky ED na lidské zdraví byly mezinárodní autority nuceny zavést postupně se rozšiřující legislativní opatření.

Endokrinní disruptory – obecné vlastnosti a vybrané skupiny

Obecně lze nazvat endokrinním disruptorem látku, která jakýmkoliv způsobem ovlivňuje endokrinní systém. Podle Environmental Protection Agency (EPA) zní přesná definice ED následovně: jedná se o exogenní látku, která zasahuje do syntézy, sekrece, transportu, vazby, akce nebo eliminace přirozených hormonů zodpovědných za udržování homeostázy, reprodukci, vývoj a/nebo chování. V současnosti pod tento pojem spadá několik tisíc látek. ED mohou podobně jako hormony účinkovat ve velice malém množství.[1]

Je potřeba si uvědomit, že v životním prostředí se vyskytuje souběžně velké množství ED. Na lidský organismus tedy nepůsobí izolovaně jen jedna chemikálie, ale spíše koktejl různých látek, které mohou v těle člověka vykazovat aditivní nebo dokonce synergické účinky.

Druhá podstatná věc při uvažování o účinku ED je doba jejich perzistence v prostředí. Některé z disruptorů jsou velmi perzistentní, akumulují se v potravním řetězci a také v lidském organismu, zejména v tukové tkáni, neboť se jedná o lipofilní látky. Jiné ED se naopak rychle rozkládají a působí jen po omezenou dobu. Další se mění na účinnější metabolity či se za světla/tmy znovu aktivují.

Třetí důležitou oblastí je zvážení věku expozice. Působení ED v dospělosti může mít zcela odlišné důsledky než expozice během vývoje, navíc účinek během vývoje se nemusí projevit bezprostředně, ale může mít trvalé následky až do dospělosti, kdy už ED v těle není přítomen.[3] Zvláště citlivá jsou vývojová období intrauterinní a pubertální. Všechna tato specifika velmi znesnadňují výzkum ED a interpretaci výsledků jejich působení.[4,5]

Mezi nejznámější ED patří bisfenoly (především bisfenol A – BPA), polychlorované bifenyly (PCB), dioxiny, ftalátové estery, fytoestrogeny, parabeny a většina pesticidů, herbicidů a insekticidů.[2,6]

Bisfenoly

BPA patří k nejrozšířenějším a nejvíce v současnosti diskutovaných ED. BPA je obsažen převážně v plastech, dále pak např. v epoxidových pryskyřicích, kterými bývá potažen vnitřek plechových nádob, v dentálních výplních či ve stvrzenkách z pokladen.[7] BPA byl původně vyvinut jako syntetický estrogen pro lékařské účely. Až později začal být používán jako stavební kámen při výrobě plastových hmot, ze kterých se uvolňuje především se vzrůstající teplotou a změnami pH. Vzhledem k objevu negativních účinků BPA bylo jeho používání redukováno, a to obzvláště u plastových výrobků určených pro kojence a děti (“BPA free plasty”).

Evropská komise v prosinci 2024 zakázala použití BPA v obalech, které přicházejí do styku s potravinami či nápoji. Zákaz se týká například povrchové úpravy kovových plechovek,

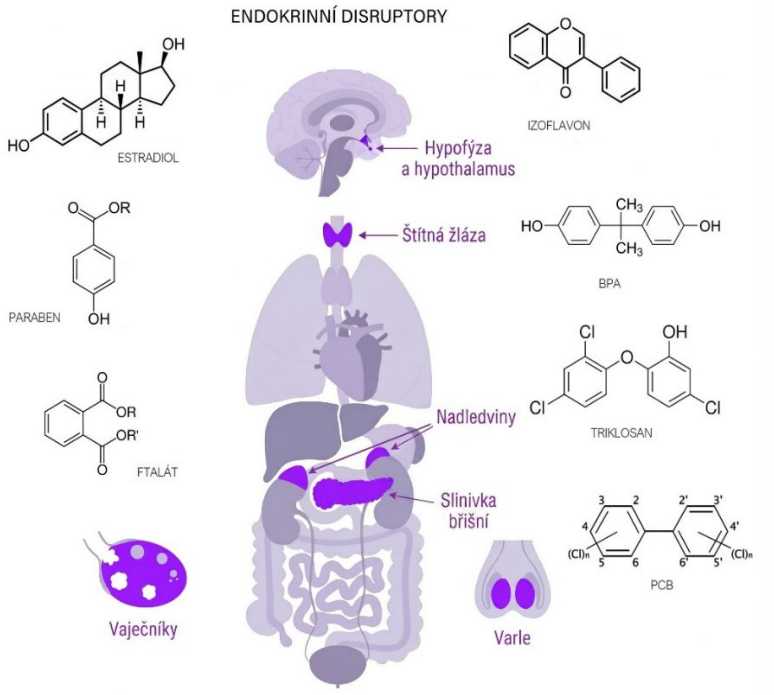
opakovaně použitelných plastových lahví na nápoje, chladicích zařízení na vodu a dalšího kuchyňského nádobí. Do zákazu jsou zahrnuty také alternativní bisfenoly, které v současnosti bývají náhražkou BPA, ale u kterých se také postupně prokazují negativní účinky.[8]

Ftaláty

Ftaláty se používají ke zlepšení pružnosti, ohebnosti a elasticity plastových výrobků, proto jsou také známé pod označením plastifikátory, nebo také změkčovadla plastů. Nejznámější využití je ke změkčování polyvinylchloridu (PVC) používaného k výrobě široké palety spotřebních produktů (hračky, oblečení, obuv, sportovní a rekreační vybavení atd.).

Ftaláty se bohužel z těchto výrobků snadno uvolňují. Vzhledem k značné toxicitě bylo používání vybraných ftalátů v některých spotřebitelských produktech zakázáno (především výrobky pro děti a kosmetické výrobky). V roce 2022 byla na trh uvedena kyselina 1,2-cyklohexandikarboxylová (DINCH) jako méně toxická náhrada zakázaných ftalátů, přičemž její negativní účinky na lidský organismus jsou zdrojem mnoha diskuzí.[9]

Obr. 1: Chemické vzorce endokrinních disruptorů a estradiolu jako endogenního hormonu jako ukázka podobnosti těchto molekul, která umožnuje účinek ED právě na estrogenních receptorech. Dále jsou vyznačeny fialově hlavní endokrinní žlázy, které mohou být těmito exogenními látkami v organismu ovlivněny.



Parabeny

Parabeny patří mezi široce používané látky pro své antimikrobiální účinky především v kosmetických a farmaceutických produktech, dále mohou být obsaženy také v některých potravinách či nápojích. Vzhledem k jejich estrogenním účinkům byly zařazeny na seznam ED a Evropská unie povolila jejich používání pouze v omezeném množství.[10] Parabeny jsou v lidském těle metabolizovány a vylučovány do moči, nedochází tedy k jejich akumulaci v těle, až na výjimky při kontinuální dermální aplikaci, kdy se parabeny hromadí v pokožce.[10]

Fytoestrogeny

Fytoestrogeny, jak název napovídá, jsou látky rostlinného původu mající schopnost vyvolat v organismu účinky typické pro endogenní estrogeny. Příkladem nejaktivnějších fytoestrogenů jsou isoflavonoidy, což jsou přírodní látky vyskytující se ve značném množství v sóje. V posledních desetiletích se v souvislosti s dietními trendy, jako je vegetariánství a veganství, se staly sójové produkty běžnou součástí potravin po celém světě. Další uplatnění našla sója v produktech nahrazujících kravské mléko, a to také v oblasti kojenecké výživy.[4,5] Vzhledem ke zvyšující se konzumaci fytoestrogenů bylo zjištěno množství poznatků o jejich roli jako ED. Jejich endokrinní disrupce je velmi dobře dokumentována u zvířat,[11] přibývají také poznatky o disrupci u lidí.

Endokrinní disruptory a diabetes mellitus 1. typu

Nevysvětlená a stále narůstající incidence DM 1 u dětí celosvětově, řada důkazů o úloze ED v rozvoji diabetes mellitus 2. typu (DM 2) a v rozvoji autoimunitních onemocnění vedou k hypotéze o možné roli ED také v rozvoji DM 1. Tuto hypotézu podporují jednak data z epidemiologických studií,[12,14] jednak výsledky z experimentálních modelů neobézních diabetických myší. V těchto experimentech bylo zjištěno, že dlouhodobá expozice BPA akcentuje insulitidu, a také že expozice BPA v těhotenství a během laktace vede k akceleraci rozvoje diabetu u potomků.[13]

Tato data byla shrnuta do celé řady kvalitních rešerší a metaanalýz.[15] Zatím poslední metaanalýza publikovaná v roce 2024 na základě dat extrahovaných a shromážděných ze studií na lidech i zvířatech, které jsou hodnoceny podle škál kvality jako vysoce kvalitní, zjistila

souvislost mezi DM 1 a některými ED, jako je BPA, bisfenol S (BPS), perzistentní organické polutanty (POP), ftaláty a dioxiny. Také však konstatuje, že z těchto závěrů lze korelaci sice odůvodnit, ale je potřeba provést další studie zaměřené především na lidskou populaci, aby bylo možné lépe pochopit patofyziologický mechanismus zapojení ED do rozvoje DM1.[16] V této souvislosti je potřeba připomenout, že korelace ještě neznamená prokázání kauzality. Při zvažování vlivu ED je vždy potřeba uvážit načasování účinku, podle toho se efekt ED může zásadně lišit, dále délku expozice, velikost dávky a také fakt, že ED působí jako směsi látek, kdy se účinky mezi sebou potencují nebo snižují. Toto vše celý průkaz znesnadňuje.

Endokrinní disruptory a diabetes mellitus 2. typu

V etiologii diabetes mellitus 2.typu (DM 2) hrají klíčovou roli genetická predispozice a faktory zevního prostředí jako nadměrný příjem potravy a sedavý způsob života. Postupně se však ukazuje, že k vlivům zevního prostředí by se měla také počítat expozice ED.[17]

Přenos výsledků experimentálních modelů do humánní medicíny není jednoduše možný, ale přináší množství důležitých poznatků, nad kterými je dobré se zamyslet. V experimentu bylo potvrzeno, že celá řada perzistentních nebo netěkavých organických látek znečišťujících životní prostředí může představovat další rizikové faktory DM 2, neboť způsobují rozvoj inzulínové rezistence, obezity a ovlivňují funkci beta buněk. BPA v nízkých koncentracích, stejně jako BPS, dokáže indukovat rychlé negenomové změny ovlivněním vápníkových kanálů v beta-buňkách pankreatu.[3]

Úlohu ED v rozvoji diabetu prokazují také epidemiologické studie na lidské populaci. Limitem většiny experimentálních i epidemiologických studií je však fakt, že analyzovaly většinou pouze jeden ED, nikoli směs ED, kterým je soudobá populace denně vystavena. Což znesnadňuje prokázání či vyvrácení hypotézy o roli ED v narůstající prevalenci DM 2, stejně tak to může být důvodem, proč některé studie tento vztah neprokázaly.[3-5,17]

Velmi zajímavá je hypotéza, která při zvažování vlivu ED na rozvoj diabetu počítá nejen s přímým vlivem ED na jedince, ale také s jejich účinkem na metabolismus střevních bakterií. Téma role střevního mikrobiomu v rozvoji DM 2 je široce diskutováno a postupně přibývá důkazů, které ji potvrzují. ED mohou vyvolat změny střevního mikrobiomu. V expe-

rimentu bylo zjištěno, že vysokotuková/vysokosacharidová dieta a BPA mají stejný efekt na změny střevních bakterií u myší,[18] to přispívá k hypotéze o možném vlivu ED také přes střevní mikrobiom. Vzhledem k unikátnosti střevního mikrobiomu každého z nás, jsou tyto změny velmi obtížně prokazatelné.

Dalším možným mechanismem, jak mohou ED přispívat k rozvoji DM2, je vyvolání mitochondriální dysfunkce několika způsoby (narušením mitochondriálního elektronového transportního řetězce, dysregulací vápenatých iontů (Ca2+), nadprodukcí reaktivních forem kyslíku (ROS) a iniciací signálních drah souvisejících s mitochondriální apoptózou). Mitochondrie jsou klíčové pro tvorbu buněčné energie a jakékoli jejich poškození může zvýšit náchylnost k diabetu. Poškození mitochondrií ED by tedy mohlo být dalším dílkem v komplexním působení ED v rozvoji DM2.[19]

Endokrinní disruptory a gestační diabetes mellitus (GDM)

Rostoucí výskyt gestačního diabetu mellitus (GDM) v posledních desetiletích, zvyšující se používání látek obsahujících ED a důkazy o úloze ED v rozvoji DM 2 vedly k hypotéze, že na vzrůstajícím výskytu GDM by se mohly ED podílet.[20] Řada prací se snažila ověřit tuto hypotézu. Shrnuje je několik metaanalýz z poslední doby, z nichž ta poslední zahrnuje 25 prací s 23 796 účastnicemi. Vyplývá z ní, že riziko GDM by mohlo souviset s expozicí polychlorovaným bifenylům, polybromovaným dietyléterům, ftalátům a perfluoralkylovaným látkám.[21]

Expozice ED v těhotenství, vliv na plod a rizika rozvoje DM v dospělosti

V experimentálních modelech bylo zjištěno, že expozice ED in utero může ovlivnit glukozový metabolismus v dospělosti.[17,20] Přibývají také epidemiologické studie a jejich metaanalýzy dlouhodobě sledující expozici ED ve vztahu k rozvoji diabetu během života. Ukazuje se, že ED mohou vyvolat maladaptivní tzv. šetrný fenotyp, který zvyšuje kardiometabolické riziko v pozdějším životě. Nové studie potvrzují předchozí důkazy o souvislosti mezi prenatální expozicí BPA a dětskou obezitou a naznačují souvislosti mezi prenatální expozicí ftalátům a dětskou obezitou.[22]

Prevence expozice ED

ED jsou všude kolem nás i v nás a není možné se jejich expozici zcela vyhnout, ale můžeme ji omezit:

- Vyvarovat se ohřívání jídla v plastových nádobách např. v mikrovlnné troubě
- Vyvarovat se konzumace horkých nápojů z plastových kelímků, či lahví které byly vystaveny delší dobu slunečnímu záření či vysoké teplotě
- Vyvarovat se alkoholických nápojů skladovaných v plastu
- Vyvarovat se plastových víček na papírové kelímky „to go“
- Nedávat plastové nádoby do myčky
- Vyhnout se konzumaci slazených nápojů, energetických nápojů či piva v plechovkách
- Vyvarovat se konzumace, a především ohřívání potravin v konzervách
- V mnoha žvýkačkách je potvrzen výskyt ED → sledovat jejich složení a vyhnout se jim, hlavně během těhotenství
- Nemnout v ruce pokladní účtenky, neboť obsahují BPA či alternativní bisfenoly a dochází k penetraci do lidského těla transdermálně a/nebo při kontaktu exponovaných rukou s ústy či potravou. Mytí rukou je sice účinné, ale důležitý je výběr mýdla, neboť kosmetické přípravky mohou obsahovat parabeny, které urychlují transdermální penetraci BPA.
- Z nových PVC podlah, hraček, sportovních a rekreačních produktů, pláštěnek či interiérů automobilů dochází k uvolňování ftalátů, a to především při zvýšené teplotě (v létě). Dostatečné odvětrání expozici ftalátům zmírní.
- Obecně je dobré nekupovat plasty, které voní či zapáchají.[5]

Závěr

V poslední době přibývá důkazů jak z experimentálních modelů, tak z epidemiologických studií o roli ED v rozvoji všech typů diabetu, a to nejen přímo, ale také např. prostřednictvím ovlivnění metabolismu střevního mikrobiomu či metabolismu mitochondrií. Přesné odhalení role ED je tím komplikované a otevírá další nezodpovězené otázky, přestože na ty předchozí ještě není jednoznačná odpověď. Je však jasné, že pouze komplexní propo-

jení hlavních faktorů hrajících roli v rozvoji diabetu a vlivů zevního prostředí včetně ED, může dát ucelený pohled na vzrůstající prevalenci diabetu všech typů a dokáže ji objasnit.

Poděkování: Práce byla podpořena projektem MZ ČR – RVO (Endokrinologický ústav ČR – RVO, 00023761).

Literatura

1. *Diamanti-Kandarakis E, Bourguignon JP, et al. Endocrine-disrupting chemicals: an Endocrine Society scientific statement. Endocr Rev. 2009;30:293-342.*
2. *Bergman Å, Heindel JJ, Jobling S, et al. State of the science of 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 Organization. Ženeva: World Health Organization; 2013.*
3. *Dušková M, Kolátorová L, Stárka L. Endokrinní disruptory a diabetes mellitus. In: Kvapil M, editor. Diabetologie 2018. Praha: Triton; 2018. s. 169-181.*
4. *Kolátorová L, Vítků J, Dušková M, Stárka L. Endokrinní disruptory. DMEV. 2018;21(2):120-127.*
5. *Svojtková M, Kolátorová L, Vítků J. Endokrinní disruptory a diabetes mellitus. Vnitř Lék. 2025;71(8):484-488.*
6. *Evropská agentura pro chemické látky (ECHA) [Internet]. Helsinki: ECHA; [citováno 2026 1. dubna]. Dostupné z: https://echa.europa.eu/cs/home*
7. *Welshons WV, Nagel SC, vom Saal FS. Large effects from small exposures. III. Endocrine mechanisms mediating effects of bisphenol A at levels of human exposure. Endocrinology. 2006;147:S56-69.*
8. *Eladak S, Grisin T, Moison D, et al. A new chapter in the bisphenol A story: bisphenol S and bisphenol F are not safe alternatives to this compound. Fertil Steril. 2015;103(1):11-21.*
9. *Saad N, Bereketoglu C, Pradhan A. Di(isononyl) cyclohexane-1,2-dicarboxylate (DINCH) alters transcriptional profiles, lipid metabolism and behavior in zebrafish larvae. Heliyon. 2021;7(9):e07951.*
10. *Bledzka D, Gromadzinska J, Wasowicz W. Parabens. From environmental studies to human health. Environ Int. 2014;67:27-42.*
11. *Jefferson WN, Padilla-Banks E, Newbold RR. Adverse effects on female development and reproduction in CD-1 mice following neonatal exposure to the phytoestrogen genistein at environmentally relevant doses. Biol Reprod. 2005;73:798-806.*
12. *Howard SG, Lee DH. What is the role of human contamination by environmental chemicals in the development of type 1 diabetes? J Epidemiol Community Health. 2012;66(6):479-81.*
13. *Bodin J, Bølling AK, Becher R, et al. Transmaternal bisphenol A exposure accelerates diabetes type 1 development in NOD mice. Toxicol Sci. 2014;137(2):311-23.*

14. *Dufour P, Pirard C, Lebrethon MC, et al. Associations between endocrine disruptor contamination and thyroid hormone homeostasis in Belgian type 1 diabetic children. Int Arch Occup Environ Health. 2023;96(6):869-881.*
15. *Predieri B, Bruzzi P, Bigi E, et al. Endocrine Disrupting Chemicals and Type 1 Diabetes. Int J Mol Sci. 2020;21(8):2937.*
16. *Keskesiadou GN, Tsokkou S, Konstantinidis I, et al. Endocrine-Disrupting Chemicals and the Development of Diabetes Mellitus Type 1: A 5-Year Systematic Review. Int J Mol Sci. 2024;25(18):10111.*
17. *Chevalier N, Fénichel P. Endocrine disruptors: new players in the pathophysiology of type 2 diabetes? Diabetes Metab. 2015;41(2):107-15.*
18. *Velmurugan G, Ramprasath T, Gilles M, et al. Gut Microbiota, Endocrine-Disrupting Chemicals, and the Diabetes Epidemic. Trends Endocrinol Metab. 2017;28(8):612-625.*
19. *He K, Chen R, Xu S, et al. Environmental endocrine disruptor-induced mitochondrial dysfunction: a potential mechanism underlying diabetes and its complications. Front Endocrinol (Lausanne). 2024;15:1422752.*
20. *Alonso-Magdalena P, Vieira E, Soriano S, Menes L, et al. Bisphenol A exposure during pregnancy disrupts glucose homeostasis in mothers and adult male offspring. Environ Health Perspect. 2010;118(9):1243-50.*
21. *Yan D, Jiao Y, Yan H, et al. Endocrine-disrupting chemicals and the risk of gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. Environ Health. 2022;21(1):53.*
22. *Kahn LG, Philippat C, Nakayama SF, et al. Endocrine-disrupting chemicals: implications for human health. Lancet Diabetes Endocrinol. 2020;8(8):703-718.*