



# Hormonihäiriköt: tilannekatsaus

Johanna Suomi  
Riskinarviointi, Evira

# Sisältö

- Mitä ovat hormonihäiriköt ja miten ne vaikuttavat?
- Mitä säädöksiä ja rajoituksia hormonihäiriköiksi epäiltyihin aineisiin tällä hetkellä kohdistuu?
- Komission hormonihäirikökriteeriehto
- Pohjoismaisen ministerineuvoston NKMT-rahoituksella järjestetty workshop (29.-30.11.16 Uppsala)
- Mitä Suomessa ja muualla on jo tutkittu (yleiskatsausta)



# Hormonihäiriköt = ?

## Useita määritelmiä

- EA = endocrine active
  - hormonitoimintaan vaikuttava; suora tai epäsuora vaikutus, jonka haitallisuudesta ei välttämättä tietoa
- ED = endocrine disturbing
  - EFSA: ED = EA + haittavaikutus
  - (Biologisesti uskottava) linkki hormonitoimintaan kohdistuvan vaikutuksen ja terveyshaitan välillä
- WHO/IPCS 2002: ”Elimistön ulkopuolinen kemikaali tai kemikaaliseos, joka muuttaa hormonijärjestelmän toimintaa ja aiheuttaa siksi haittavaikutuksia kokonaisessa organismissa, sen jälkeläisissä tai (osa)populaatioissa”

# Hormonijärjestelmä ja sen häiriöt

- Ihmisessä yli 100 eri hormonia
- Säätelee (ihmisen, eläimen) lisääntymistä, kasvua, kehitystä, energia-aineenvaihduntaa
- Hormonihäiriköiden luokkia:
  - Estrogeeniagonistit / antagonistit
  - Androgeeniagonistit / antagonistit
  - Kilpirauhashormoniagonistit / antagonistit
  - Lisäksi vaikutuksia: lihavuus, metabolia, luu, neuropsykiatria jne.
- Kilpirauhashormonit
  - Kääpiökasvuisuus ja henkinen jälkeenjääneisyys vauvoilla (hypotyroidismi) vs. myrkkystruuma (hypertyroidismi)
- Sukupuolihormonit
  - Puberteetin häiriöt (liian varhainen ♀, myöhäinen ♂)
  - Sukupuolielinten kehityshäiriöt (esim. piilokiveksisyys)
  - Hormonin määrä tietyssä ajankohtana kehityksessä...

# Erityyppisiä mahdollisia EA / ED -kemikaaleja

1. Luonnossa esiintyviä
  - Fytoestrogeenit, mykoestrogeenit, raskasmetallit...
  - Osa valvotaan (esim. raskasmetallit, hometoksiinit)
2. Ympäristökontaminantit
  - POPs-yhdisteet, esim. dioksiinit ja PCB:t
3. Kasvinsuojeluaineet
4. Eläinlääkkeet + ehkäisypillerit, hormonivasteisten syöpien lääkkeet...
5. Lisäaineet
  - Parabeenit, BHT ja BHA epäiltyjä
6. Muut ihmisen tuottamat aineet, mm. palonsuoja-aineet ja elintarvikekontaktimateriaalit
  - Esim. ftalaatit, fenoliset yhdisteet kuten BPA

# Komission kriteeriehto

- Kesäkuu 2016, päivitetty viimeksi marraskuussa 2016
  - Kritiikkiä: alentaa suojaustasoa, vaatii vahvaa todistusvoimaa (vaikutus ihmisessä, ei eläimessä), ei huomioi ei-spesifisiä sekundäärisiä vaikutuksia, ei yhtenevä muiden säädösten kanssa (esim. kasvinsuojeluaineiden biosidi-koformulantit jäävät määritelmän ulkopuolelle)...
- Hormonihäirikön määritelmä perustuu WHO:n määritelmään (EA+AE=ED), mutta mahdolliset ED:t rajautuvat ulos
  1. **Tiedetään** (kesäkuun versio) aiheuttavan haittavaikutuksen, joka relevantti ihmisen terveydelle
    - Marraskuun versiossa muokattu: aiempien asetusten ”voi aiheuttaa” mukana, ”known” sijasta lievempi ”shows”
    - Osapopulaatiot mukana (marraskuun versio)
  2. Endokriininen mode of action eli muuttaa endokr.syst. toimintaa
  3. Ihmisen terveyteen kohdistuva haitta seuraus edellisestä

# NKMT Workshop on consequences for the food sector of new EU criteria for endocrine disrupting chemicals

- SE, DK, NO, FI, IS
  - Suomesta osallistujia: Evira, TUKES
- Aiheita:
  - Komission kriteerit ja niiden arvioitu vaikutus teollisuuteen
  - Kaupan ja tuottajien näkökulmaa
  - ED vaikutuksia kuluttajan terveyteen
  - Luontaisia ED ja ihmisen tuottamia ED: riskinarviointi- ja riskinhallintaesimerkkejä eri pohjoismaista

# Workshopin antia

- Komission kriteeriehtotuksen vaikutuksia vaikea arvioida ennen kuin ohjeistus olemassa...
- European Crop Protection Association mielipide:
  - 75/400 aineesta ehkä pois veto: ”viljelijän työkalupakki pienenee”
  - Sadonmenetyssennusteet: perusviljelykasvit kuten viljat, tuoton lasku 10-40%; eräissä maissa erityisviljelykasvit (mm. papu, omena, sokerijuurikas, kaalit) jopa -85%
- EFSA:n lausunto 2013
  - EA vaikutustapa ei päätepiste
  - Tox tutkimusten mikä tahansa haitta relevantti ihmiselle, ellei todistettu merkityksettömäksi
- Lainsäädäntöä aineryhmistä, joiden joukossa voi olla ED
- Esimerkkejä riskinarvioinneista ja riskinhallintatoimista Pohjoismaissa
- Raportti ilmestyy TemaNord – sarjassa 2017 (?)



# Erityyppiset EAS-aineisiin vaikuttavat säädökset ja säätely

- Pesticidit ja biosidit
  - Toksikologiset tutkimukset ennen kuin hyv. käyttöön
  - EC kriteerien voimaantuloon asti väliaikaiset kriteerit: syöpä + rep2 tai rep2 + haitta umpierityselimistölle → käyttökielto
- Elintarvikeparanteet
  - Toksikologiset tutkimukset ennen kuin hyv. käyttöön
  - Käyttökohteet ja enimmäismäärät (EC 1331/2008 ja päivitykset)
- REACH-asetus
  - Rekisteröinti, autorisointi
  - EAS tunnistetaan case by case
- Pakkausmateriaalit
  - Migraatio materiaalista?
  - EU-lista sallituista aineista. RA tapauskohtaisesti
- Kosmetiikka
  - Rajoitettujen aineiden lista
  - EAS Komission käsittelyyn kun EC kriteerilista
- Ruoka
  - Mikä ruoassa vaikuttaa ja miten? Vaikea selvittää.

# EFSA ja ECHA

- Tekeillä opastedokumentti ED tunnistamiseksi / pestisidit ja biosidit
  - EFSA, ECHA asiantuntijat + komission Joint Research Centre + Consultation Group
  - Luonnos julkiselle kommentointikierrokselle kesällä 2017
  - Virallisesti koskee vain PPR- ja biosidilainsäädännön alaisia tuotteita, mutta lähestymistapa sovellettavissa muillekin aineille.
- Ohjeistus koskee vain parhaiten tutkittuja vaikutusreittejä
  - Estrogeeni-, androgeeni-, kilpirauhashormoni-, steroidienmuodostus
- Rajoittuu aikataulun puitteissa selkärankaisiin (nisäkkäät, kalat, linnut, sammakkoeläimet, matelijat) = non-target organisms
- Mitkä testit antavat tietoa aineen ED vaikutusmekanismista? Kuinka epidemiologista dataa voi käyttää tukemaan yhteyttä altistuksen ja ED-vaikutusten välillä?



**Mitä on jo tutkittu?**

# Tutkimuksia hormonihäiriköistä

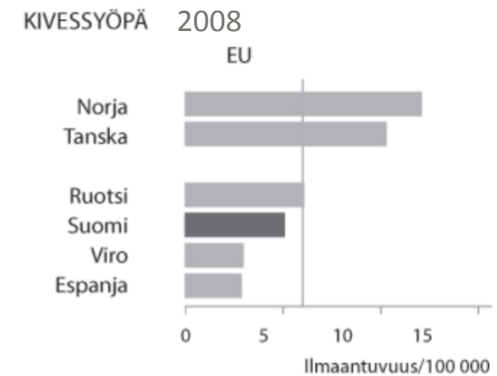
- Ruoan kasviestrogeenit. Raportti ilmestyy TemaNord-sarjassa lähiaikoina.
  - Yleisiä johtopäätöksiä vaikea tehdä. Riski vs hyöty? Osteoporoosin esto, mahdolliset haitat?
  - Yleisimpiä isoflavonit (soija), lignaanit (viljat, hedelmät, vihannekset), stilbeenit esim. resveratrol
  - Eläinkokeessa 100 x humaanialtistustasolla vaikutusta jälkeläisiin ... ravintolisät??
- Tanskassa tutkittu: ED-aineiden kumulatiivinen vaikutus raskaana olevilla. Suurimmat mahdolliset ongelmat kasvuun, aivojen kehittymiseen ja hedelmällisyyteen liittyviä
  - Merkittävimpiä dioksiinit + PCB:t, ftalaatit ja BPA
  - Kasviestrogeeneja, mykotoksiineja jne. ei tutkittu
  - Julkaisu ensi vuonna, myös yhteisvaikutuslaskin ”cocktail effect calculator”

# Väestötason havainnointia

- Ihmistutkimuksissa ristiriitaisia tuloksia. Informatiivisimpia meta-analyysit, jotka painottuvat vain yhteen aineeseen tai samalla tavalla vaikuttaviin lähisukuisiin aineisiin.
- Lasten puberteetti aikaistunut vuodella 1991 – 2016. Miksi?
- Kasvihuonetyöntekijöiden lapsilla murrosiän aikaistuminen selkeä trendi (ei mitattu pitoisuuksia työntekijöissä).
- Horizon 2020 –hanke European Human Biomonitoring Initiative HBM4EU
  - Tavoite koota väestöä koskevia biomonitorointiaineistoja & koordinoita niiden hankintaa
  - Väestön altistuksen yhteydet mahdollisiin terveysvaikutuksiin?
  - 26 valtiota, yli 100 eurooppalaista instituuttia. 1.1.2017 →

# Kivessyöpä mittarina

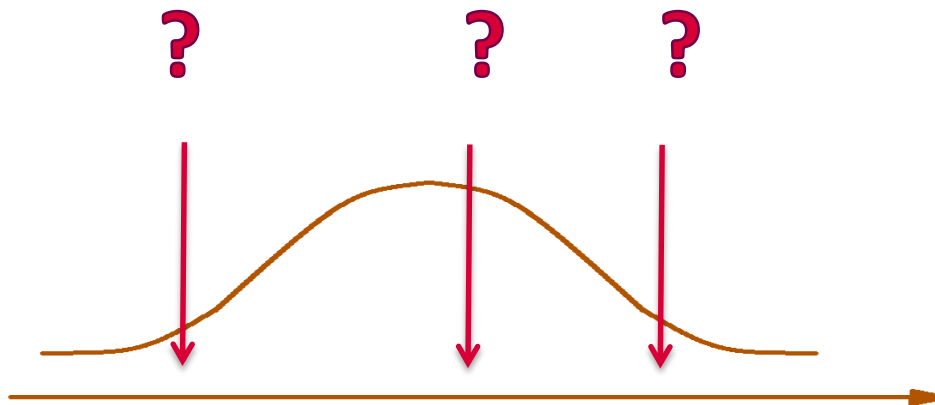
- Kivessyövän esiintyvyys hyvä mittari liukuvalla asteikolla oleville hedelmällisyyteen liittyville haitoille kuten sperman laatu.
- Kivessyöpäaltistus todennäköisesti epigeneettistä.
- Tanskassa kivessyövän esiintyvyys > Suomen
  - Tanskassa trendi kuitenkin tasoittumassa, Suomessa nousee yhä
  - Tanskassa äidinmaidon POP-kemikaalipitoisuus > Suomen
- Haittavaikutuksilla ei havaittu yhteyttä tiettyyn kemikaaliin, vaan usean summavaikutus (mutta mitkä kaikki vaikuttavat?)



Viite: Anna Maria Andersson, Center for Endocrine Disruptors, Tanska  
& [https://cancer-fi.directo.fi/@Bin/67333793/kuva18\\_syopiaeumaissa.pdf](https://cancer-fi.directo.fi/@Bin/67333793/kuva18_syopiaeumaissa.pdf)

# Suomessa

- Tutkittu kuluttajan altistumista kemikaaleille, jotka ehkä EDC
  - Dioksiinit, PCB:t ja bifenyylieetterit, raskasmetallit, pestisidit, PBDE, ym.
- Ei kuitenkaan tunneta (vielä) annosvasteita ED-vaikutukselle  
→ arvioitu altistusta suhteessa muihin aineiden aiheuttamiin terveyshaittoihin ja niiden annosvasteisiin
- Probabilistisesti laskettuja altistusarvioita voidaan kuitenkin käyttää myöhemmin hyödyksi, kun annosvasteita saadaan selville



# Suomen tutkimuksia (pitoisuus / altistus) aineryhmittäin 1

*Esimerkkejä, ei kattava lista!*

1. Luonnossa esiintyviä EA/ED -epäiltyjä
  - Raskasmetallit: suomalaisten lasten altistuminen (Eviran tutkimuksia 2/2015) – arvioitu suhteessa TWI- tai BMDL-arvoon, ei annosvasteita ED-vaikutukselle
  - Mykotoksiineja analysoitu, tutkittu (Evira)
  - Vierasaineista meneillään priorisointihanke (Evira)
2. Ympäristökontaminantteihin kuuluvia EA/ED -epäiltyjä (POPs-yhdisteet)
  - Dioksiineja ja PCB-yhdisteitä + niille altistumista tutkittu runsaasti erityisesti kaloista; lisäksi ruokakoritutkimus
3. Kasvinsuojeluaineisiin kuuluvia EA/ED –epäiltyjä
  - TUKES (myös [tukes.fi/fi/Kuluttajille/Kemikaalit-aineryhmittain/Hormonitoimintaa-haititsevat-aineet/](https://tukes.fi/fi/Kuluttajille/Kemikaalit-aineryhmittain/Hormonitoimintaa-haititsevat-aineet/))
  - Eviran tutkimuksia 3/2010 suomalaisten altistumisesta ravinnon kautta



# Suomen tutkimuksia (pitoisuus/ altistus) aineryhmittäin 2

*Esimerkkejä, ei kattava lista!*

4. Lääkeaineet
  - Mm. jätevedestä (SYKE) ja lietteistä (Biosafe, PProduct -hankkeet)
  - Lääkejäämät vierasainevalvonnassa
5. Lisäaineisiin kuuluvia EA/ED -epäiltyjä
  - Parabeenit, BHT ja BHA
  - Evirassa arvioitu karkeasti saantia suhteessa ADI-arvoon. Väestötasolla ei todennäköisesti ylityksiä.
6. Elintarvikekontaktimateriaalit tai niistä irtoavat aineet, ym. ihmisen tuottamat muut EA/ED-epäillyt
  - Pitoisuuksia joistakin näistä tutkittu mm. lietteestä – Biosafe ym. (Evira, LUKE, SYKE) ja lisäksi vedestä ja sedimentistä (VESKA1-hanke SYKE ym.)