

„Dickmachende Weichmacher“



**Der Einfluss von hormonellen Schadstoffen auf Fettleibigkeit und
Diabetes**

**Deutsche Kurzfassung der CHEMTrust-Studie „Review of the Science Linking
Chemical Exposures to the Human Risk of Obesity and Diabetes“**

BUND, März 2012

Dieses Hintergrundpapier basiert auf der Studie „Review of the Science Linking Chemical Exposures to the Human Risk of Obesity and Diabetes“. Sie wurde von Prof. Dr. Miquel Porta, Medizinische Fakultät Universität Autonoma de Barcelona, und Prof. Dr. Duk-Hee Lee, Medizinische Fakultät Kyungpook National University, Daegu (Südkorea) im Auftrag von CHEMTrust erstellt.

"The rise in the incidence in obesity matches the rise in the use and distribution of industrial chemicals that may be playing a role in generation of obesity, suggesting that endocrine disrupting chemicals may be linked to this epidemic."

"Der Anstieg des Vorkommens von Fettleibigkeit fällt mit dem Anstieg der Verwendung und Verbreitung von Industriechemikalien zusammen, die eine Rolle bei der Entstehung von Fettleibigkeit spielen könnten. Das legt nahe, dass hormonelle Schadstoffe mit dieser Epidemie im Zusammenhang stehen könnten."

Die US-amerikanische „Endocrine Society“, gegründet 1916, ist die älteste, größte und aktivste Organisation weltweit, die sich mit der Forschung zu Hormonen und der klinischen Praxis in der Endokrinologie beschäftigt. (2009)¹

Diabetes und Fettleibigkeit nehmen zu

Die Anzahl der unter Fettleibigkeit und Diabetes leidenden Menschen hat in den letzten Jahrzehnten weltweit zugenommen. Während sich der Trend zu Übergewicht oder Fettleibigkeit in den Industrieländern in den letzten Jahren auf einem hohen Niveau eingependelt zu haben scheint², wird für Diabetes eine weitere Steigerung der Fälle prognostiziert: Litten in der Europäischen Union 2010 33 Millionen Menschen unter Diabetes, so werden es in weniger als 20 Jahren 37 Millionen Menschen sein.³ Laut den Zahlen der Internationalen Diabetes Föderation (IDF) gehört Deutschland zu den Ländern mit der höchsten Diabetes-Rate in Europa, auch wenn die Daten aufgrund unterschiedlicher Erhebungsmethoden schwer zu vergleichen sind.⁴

Sechs Millionen Erwachsene leiden in Deutschland aktuell an Diabetes. Die Kosten für die Behandlung von Diabetes sind hoch: Rund zehn Prozent der Gesundheitsausgaben werden in vielen EU-Ländern für die Behandlung dieser Krankheit ausgegeben. In Deutschland geht das Statistische Bundesamt für das Jahr 2008 davon aus, dass die direkten Kosten für die medizinische Versorgung von Diabetikern 6,34 Mrd. Euro ausmachen, was einem Anteil von etwa 2,5 % an den Gesundheitsausgaben aller Krankheiten entspricht. Werden allerdings auch die Kosten für diabetische Begleit- und Folgeerkrankungen miteingerechnet, so ergibt sich ein etwa dreifach höherer Wert.⁵

Als übergewichtig oder fettleibig gelten in Deutschland 60% der Männer und 43 % der Frauen.⁶ 15 % der Kinder und Jugendlichen im Alter von 3–17 Jahren gelten als übergewichtig, 6,3 % davon leiden unter Fettleibigkeit. Im Vergleich zu den 1980er und 1990er Jahren hat sich unter den Kindern und Jugendlichen der Anteil der Übergewichtigen um 50 % erhöht.⁷

¹ Diamanti-Kandarakis E, Bourguignon JP, Giudice LC, et al. Endocrine-disrupting chemicals: an Endocrine Society scientific statement. *Endocr Rev* 2009;30(4):293–342.

² OECD Obesity Update 2012, <http://www.oecd.org/dataoecd/1/61/49716427.pdf>

³ OECD Health at a Glance: Europe 2010, Diabetes Prevalence and Incidence, S.52, http://www.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/health-at-a-glance-europe-2010/diabetes-prevalence-and-incidence_9789264090316-19-en

⁴ Deutsches Ärzteblatt 2010; 107(36): A 1694–6, <http://www.aerzteblatt.de/archiv/78193/Diabetespraevaleanz-Verlaessliche-Schaetzungen-stehen-noch-aus>

⁵ Heidemann C, Du Y, Scheidt-Nave C (2011): Diabetes mellitus in Deutschland. Hrsg. Robert Koch-Institut Berlin, GBE kompakt 2(3), <http://edoc.rki.de/series/gbe-kompakt/2011-8/PDF/8.pdf>

⁶ DESTATIS Statistisches Bundesamt 2010: Mehr als jeder Zweite in Deutschland hat Übergewicht, https://www.destatis.de/DE/PresseService/Presse/Pressemitteilungen/2010/06/PD10_194_239.html.

Übergewicht wird nach dem so genannten Body-Mass-Index bestimmt. Dieser Index wird errechnet, indem man das Körpergewicht (in Kilogramm) durch das Quadrat der Körpergröße (in Metern) teilt, Geschlecht und Alter bleiben unberücksichtigt. Die Weltgesundheitsorganisation stuft Erwachsene mit einem Body-Mass-Index über 25 als übergewichtig, mit einem Wert über 30 als fettleibig ein.

⁷ Bundesgesundheitsblatt Robert-Koch-Institut (2007): Die Verbreitung von Übergewicht und Adipositas bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland, Ergebnisse des bundesweiten Kinder- und Jugendgesundheits surveys (KiGGS) http://www.kiggs.de/experten/downloads/Basispublikation/Kurth_Uebergewicht.pdf

Entwicklung von Diabetes

Gesamtbevölkerung
in Deutschland
von 1998 bis 2007

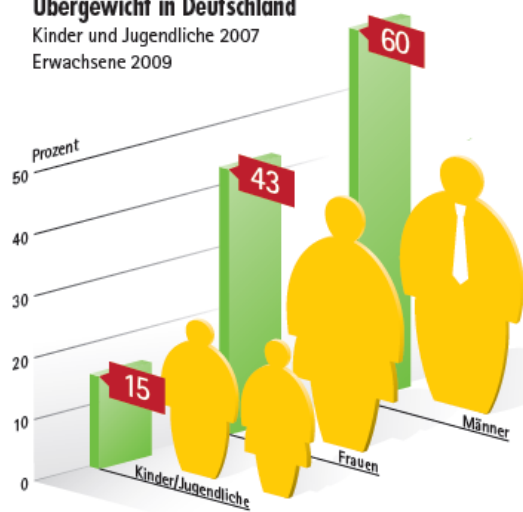


Quelle: Krankenkassendaten der AOK Hessen

© BUND, 2012
Grafik: GDE.de

Übergewicht in Deutschland

Kinder und Jugendliche 2007
Erwachsene 2009



Quelle: Für Erwachsene: Statistisches Bundesamt (Destatis) 2009,
Kinder und Jugendliche: KiGGS-Studie Robert-Koch Institut 2007

© BUND, 2012
Grafik: GDE.de

Vor diesem Hintergrund muss die Frage gestellt werden, ob bereits alle Faktoren, die zum weltweiten Anstieg dieser gesundheitlichen Beeinträchtigungen geführt haben, berücksichtigt wurden. Die Devise sollte sein: Vorbeugen ist besser als behandeln, denn insbesondere Fettleibigkeit ist nur schwer in den Griff zu bekommen und Diabetes erhöht das Risiko für andere schwere Krankheiten wie etwa koronare Herzerkrankung und Erblinden. Aktuelle Forschungsergebnisse zeigen nun, dass künstlich hergestellte Chemikalien eine Rolle beim Anstieg dieser Krankheiten spielen können.

Ursachen von Fettleibigkeit und Diabetes

Es wird gemeinhin angenommen, dass Fettleibigkeit davon herrührt, dass Menschen zu viele Kalorien zu sich nehmen und zu wenige davon wieder abtrainieren. Hinzu kommen genetische Veranlagungen. Neue Forschungsergebnisse weisen allerdings darauf hin, dass auch die Belastung mit künstlich hergestellten Chemikalien eine wichtige Rolle bei der Entwicklung von Fettleibigkeit spielen kann. Während Fettleibigkeit als Risikofaktor für Diabetes gilt, mehren sich die Hinweise, dass auch die Belastung durch die Chemikalien selbst zu Diabetes führen kann. Der epidemiologische Nachweis für einen Zusammenhang zwischen Chemikalienbelastung und Diabetes ist dabei sogar stärker als der zwischen Chemikalienbelastung und Fettleibigkeit. Vor allem hormonell wirkende Stoffe stehen in Verdacht, mit der zunehmenden Häufigkeit von Übergewicht und Diabetes in Zusammenhang zu stehen. Tagtäglich kommen wir mit diesen Chemikalien in Kontakt, vor allem über Lebensmittel und Konsumartikel.

Diese Chemikalien können Übergewicht und Diabetes hervorrufen:

Weichmacher:

- enthalten in allen Produkten aus Weich-PVC; u.a. in
- Plastik-Spielzeug
 - PVC-Böden
 - Duschvorhängen



Zinnorganische Verbindungen:

- enthalten u.a. in
- aufblasbarem Wasserspielzeug für Kinder
 - Schuhen

Flammschutzmittel:

- enthalten u.a. in
- Fernsehern
 - Computern
 - Polstermöbeln

Bisphenol A:

- enthalten u.a. in
- Dosen
 - Kassenbons

Organophosphat-Pestizide:

- enthalten u.a. in
- Obst
 - Gemüse

„Altlasten“: inzwischen verboten, aber als Dauergifte noch immer in Umwelt und Mensch vorhanden:

- Dioxin, ■ PCBs, ■ Organochlor-Pestizide

Quelle: BUND

© BUND, 2012

Grafik: GDE.de

Hormonelle Schadstoffe

Zahlreiche Chemikalien besitzen eine den menschlichen Geschlechtshormonen ähnliche Wirkung. Sie werden auch als endokrine Disruptoren („endocrine disrupting chemicals“- EDCs) bezeichnet. Sie können das Hormonsystem des menschlichen Körpers aus dem Gleichgewicht bringen, indem sie die Wirkung der natürlichen Hormone nachahmen oder blockieren oder störend in den Stoffwechsel eingreifen. Viele hormonelle Schadstoffe haben eine östrogene Wirkung (z.B. Bisphenol A), wirken also als künstliches weibliches Sexualhormon. Andere Schadstoffe wie die Phthalat-Weichmacher haben eine anti-androgene Wirkung, wirken also hemmend auf männliche Geschlechtshormone. Weitere können z.B. die Funktion der Schilddrüsenhormone beeinträchtigen.⁸ Bisher wurden diese Chemikalien vor allem mit Störungen der Sexualfunktionen in Verbindung gebracht, z.B. einer verminderten Spermienrate beim Mann oder einer verfrühten Pubertät bei Mädchen.

Hormonelle Schadstoffe widersetzen sich teilweise den klassischen toxikologischen Grundannahmen. Während für Chemikalien üblicherweise Schwellenwerte festgelegt werden, unterhalb derer sie keine giftige Wirkung zeigen, besitzen hormonelle Schadstoffe typischerweise gerade in extrem niedrigen Konzentrationen eine hohe Wirksamkeit. Grundlegend ist die Tatsache, dass bei EDCs keine linearen Dosis-Wirkungs-Beziehungen bestehen. Der Grundsatz „Die Dosis macht das Gift“ kann sich bei hormonellen Schadstoffen sogar ins Gegenteil verkehren: So können extrem kleine Dosen zu Schädigungen führen, während höhere Dosen keine Effekte auslösen.⁹

Dazu kommt, dass Art und Ausmaß der Schädigung bei hormonellen Schadstoffen in hohem Maße vom Zeitpunkt der Belastung abhängen. Während beim Erwachsenen eine Belastung ohne Auswirkung bleiben kann, sind insbesondere in sensiblen Phasen der Entwicklung, wie der Schwangerschaft und frühen Kindheit, gravierende Auswirkungen möglich, z.B. eine Beeinträchtigung der Fortpflanzungsfähigkeit, Störungen der Gehirnentwicklung oder des Immunsystems. Einige dieser Schädigungen zeigen sich erst im Erwachsenenalter. Föten im Mutterleib und Kleinkinder sind deshalb besonders empfindlich, weil sie sich noch im Wachstum befinden und das Hormonsystem

⁸ Marty MS, Carney EW, Rowlands JC. Endocrine disruption: historical perspectives and its impact on the future of toxicology testing. Toxicol Sci;120 Suppl 1:93-108.

⁹ Myers JP, Zoeller RT, vom Saal FS. A clash of old and new scientific concepts in toxicity, with important implications for public health. Environ Health Perspect 2009;117(11):16.52-5.

die körperliche Entwicklung lenkt. Aber auch bei Erwachsenen kann eine chronische Niedrigdosisbelastung bedenklich sein.

Die Rolle von Chemikalien bei Fettleibigkeit

Vor allem Laborstudien mit Tieren geben Grund zur Sorge, dass eine Belastung mit hormonell wirksamen Chemikalien zur Entstehung von Übergewicht beitragen kann. Aber auch epidemiologische Untersuchungen, die den Zusammenhang zwischen einer Chemikalienbelastung im Menschen und gesundheitlichen Störungen untersuchen, sind vorhanden, allerdings schwieriger auszuwerten. Die Tabelle auf der folgenden Seite gibt einen Überblick über eine Auswahl an wissenschaftlichen Studien, die auf einen Zusammenhang zwischen Fettleibigkeit und der Belastung mit bestimmten Chemikalien hindeuten, ergänzt durch Angaben, wie der Mensch mit diesen Chemikalien in Kontakt kommt.

Tabelle 1: Chemikalien, die zu einer Gewichtszunahme führen können

Chemikalien- gruppe	Beispiel- Chemikalien	Verwendung	Belege für mögliche dickmachende Effekte*		
			In- vitro- Studien	Studien an Nage- tieren	Epide- miologische Studien†
Langlebige organische Schadstoffe	Dioxine	Nebenprodukte unvollständiger Verbrennung, werden in geringen Konzentrationen in verunreinigten Lebensmitteln nachgewiesen			41
	PCBs	Heute verboten, werden aber als Altlast immer noch in fetthaltigen Lebensmitteln nachgewiesen	42	42	41,43
	Organochlor- Pestizide (DDT, Hexachlorbenzol etc.)	DDT ist heute in der Landwirtschaft verboten, aber Abbauprodukte lassen sich immer noch im Körper von US-Amerikanern, Europäern und anderen Bevölkerungsgruppen nachweisen. DDT wird in tropischen Gebieten nach wie vor als Mittel gegen Malaria übertragende Insekten eingesetzt. Hexachlorbenzol wurde als Mittel gegen Pilzbefall eingesetzt, ist heute aber verboten.		2	41,43,44
	Atrazin	In der EU verboten, aber weltweit immer noch eines der meistverwendeten Unkrautbekämpfungsmittel.		36	
	Perfluorierte Chemikalien (PFCs)	Verwendet für wasserfeste Textilien und antihaftbeschichtete Küchenutensilien. Bestimmte PFCs sind heute verboten, aufgrund ihrer Langlebigkeit können sie aber immer noch im Menschen nachgewiesen werden.		45,46	47
	Polybromierte Diphenylether (PBDEs)	Werden als Flammschutzmittel z.B. in Elektrogeräten und in Weich- und Hartschaum verwendet. Heute zum Teil verboten.		48	
Kurzlebige, aber allgegenwärtige Chemikalien	Bisphenol A	Kann aus der Innenbeschichtung von Konservendosen und Polycarbonat-Kunststoff in Lebensmittel übergehen. Auch in Thermopapier wie Kassenbons enthalten. In der EU in Babyfläschchen verboten.	32	32	
	Phthalate	Weichmacher in PVC. Kommt u.a. in PVC-Böden, Duschvorhängen und Spielzeug vor. Kann auch in Lebensmitteln nachgewiesen werden.	49		50,51
	Organophosphat- Pestizide (Parathion, Malathion, Chlorpyrifos, Diazinon, Dichlorvos)	Kurzlebige Pestizide.		55	
Metalle	Organozinnver- bindungen, z.B. TBT	TBT wurde in Schiffsanstrichen verwendet, um zu verhindern, dass sich Algen festsetzen. Andere zinnorganische Verbindungen dienen als Stabilisatoren in PVC oder werden als Biozide gegen Schimmelbildung eingesetzt, z.B. in aufblasbarem Wasserspielzeug.	32	32	
	Blei	Die Bleibelastung ist seit dem Verbot in Benzin und Farben zurückgegangen. Teilweise kann es noch in Trinkwasser nachgewiesen werden, das durch alte Bleirohre fließt.			
Arzneimittel	Diethylstilbestrol (DES)	Heute verboten. Wurde irrtümlicherweise zur Beibehaltung einer Schwangerschaft eingesetzt.		58	

*Wo umfassende Übersichtsartikel existieren, sind diese angegeben, anstatt alle Einzelstudien aufzulisten. Quellen siehe Anhang.

† Da es große Unterschiede zwischen der Beweiskraft der unterschiedlichen epidemiologischen Studien gibt und diese Studien keine übereinstimmenden Ergebnisse hervorgebracht haben, sollte jede einzelne Studie sorgfältig bewertet werden.

Tierversuche zeigen Zusammenhang zwischen Chemikalienbelastung und Fettleibigkeit

Dass die Belastung mit Chemikalien bei Tieren zu einer Gewichtszunahme führen kann, ist überzeugend dokumentiert. Mit dem Begriff "Umweltobesogen" bezeichnet man künstlich hergestellte Chemikalien, die die körpereigenen Kontrollmechanismen über Fettbildung und Energiebilanz stören können. Chemikalien, die zu Gewichtszunahme führen können, wurden in *in vitro*- und/ oder *in vivo*-Experimenten identifiziert. Dazu zählen eine Vielzahl unterschiedlicher Stoffe, wie langlebige organische Schadstoffe („persistent organic pollutants“ – POPs). Auch Bisphenol A (BPA), Organozinnverbindungen, Phthalat-Weichmacher und bestimmte Pestizide werden mit Übergewicht in Verbindung gebracht. Es ist wahrscheinlich, dass es noch weitere Chemikalien gibt, die das Risiko von Fettleibigkeit erhöhen.

Wissenschaftler haben eine Reihe möglicher Mechanismen benannt, wie Chemikalien zur Entstehung von Übergewicht beitragen könnten, etwa indem sie das Gleichgewicht des Stoffwechsels verschieben, die Appetit-Kontrolle stören oder den Fettstoffwechsel während der Entwicklung beeinträchtigen. Die Entwicklung des Fötus ist eine besonders kritische Phase, weil hier wichtige Weichen für das weitere Leben gestellt werden. Es ist auch denkbar, dass Chemikalien epigenetische Prozesse beeinflussen können, die zu Fettleibigkeit und Diabetes im späteren Leben führen können. Aber auch die Belastung mit bestimmten Chemikalien im Erwachsenenalter kann zu einem erhöhten Risiko von Übergewicht führen.

Viele der Chemikalien, die bei Tieren Gewichtszunahme verursachen können, haben hormonelle Eigenschaften. In der Tat kann man "Umweltobesogene" auch als hormonell wirksame Substanzen bezeichnen, weil sie ihre biologische Wirkung entfalten, indem sie an verschiedene Rezeptoren des Zellkerns binden. Bei ihnen bestehen keine linearen Dosis-Wirkungs-Beziehungen: So führt die Belastung mit einer niedrigen Dosis zu einer Gewichtszunahme, während eine hohe Dosis der gleichen Chemikalie als Zellgift wirkt und so zu Gewichtsverlust führen kann.¹⁰ Werden weibliche Mäuse zum Beispiel im Mutterleib niedrigen Dosen des heute verbotenen, hormonell wirksamen Medikaments DES ausgesetzt, kann das bei ihnen im späteren Leben zu Fettleibigkeit führen. Höhere Dosen führen bei den Mäusen im gleichen Alter hingegen zu Gewichtsverlust. Auch die Belastung mit Bisphenol A im Mutterleib führte bei Versuchstieren zu einer späteren Gewichtszunahme.



Abb. 1: Kontrollmäuse und mit DES behandelte Mäuse. (A) Das Foto zeigt den Unterschied in der Körpergröße im Alter von 6 Monaten. (B) Abbildung der Knochendichte von kontroll- und mit DES behandelten Mäusen. Die DES-Maus ist mit 6 Monaten wesentlich größer als das Kontrolltier. Quelle: CHEMTrust-Report

¹⁰ Baillie-Hamilton PF. Chemical toxins: a hypothesis to explain the global obesity epidemic. J Altern Complement Med 2002;8(2):185-92.

Der Zusammenhang zwischen Chemikalien-Exposition und Fettleibigkeit anhand epidemiologischer Studien

Es gibt auch verschiedene Untersuchungen an Menschen, die die Hypothese stützen, dass Chemikalien Fettleibigkeit begünstigen. Je nach Studiendesign haben sich die Untersuchungen entweder mit der Belastung im Mutterleib oder derjenigen von Erwachsenen befasst. Einige dieser Studien deuten auf einen Zusammenhang zwischen zukünftiger Fettleibigkeit und der Belastung im Mutterleib mit langlebigen Chemikalien, wie zum Beispiel POPs, hin. Aber auch die Belastung von Erwachsenen oder Kindern mit bestimmten Chemikalien wie z.B. POPs und einigen Phthalaten werden ebenso mit Fettleibigkeit in Verbindung gebracht. Neuere prospektive Studien haben herausgefunden, dass Niedrig-Dosis-Belastungen mit langlebigen Chemikalien wie Dioxinen, einigen PCBs und Organochlor-Pestiziden im Erwachsenenalter zukünftige Fettleibigkeit voraussagen. Eine Studie mit 90 Teilnehmern, die über einen Zeitraum von 18 Jahren verlief, stellte fest, dass die Belastung mit niedrigen Dosen einiger POPs (z.B. PCBs und bestimmte Pestizide) das zukünftige Risiko für Fettleibigkeit erhöhen.¹¹ Im Hinblick auf kurzlebige, dafür aber allgegenwärtige Chemikalien, wurde ein Zusammenhang zwischen den Abbauprodukten einiger Phthalat-Weichmacher und Fettleibigkeit hergestellt, wobei es hier Unterschiede je nach Geschlecht und Alter gab.¹²

Zusammenfassend lässt sich feststellen: Die Sorge, dass Chemikalien in der Umwelt mitverantwortlich sind für das zunehmende Auftreten von Fettleibigkeit beim Menschen, beruht auf einer signifikanten und stetig wachsenden Anzahl von Tierversuchen, die ergänzt werden durch einige klinische und epidemiologische Untersuchungen.

Die Rolle von Schadstoffen bei der Entstehung von Diabetes

Insulin ist ein lebenswichtiges Hormon, das von der Bauchspeicheldrüse ausgeschüttet wird und den körpereigenen Blutzuckerspiegel reguliert. Diabetes-Typ-2 ist dadurch gekennzeichnet, dass der Körper aufgrund einer Resistenz kaum auf Insulin reagiert. Während der Körper diese abgeschwächte Wirksamkeit des Insulins anfangs durch eine überhöhte Insulinproduktion ausgleichen kann, reicht die Insulinmenge irgendwann nicht mehr aus, um den Blutzuckerspiegel zu kontrollieren. Während der Diabetes-Typ-2 früher auch als Altersdiabetes bezeichnet wurde, weil er in der Regel erst im höheren Lebensalter auftrat, leiden heutzutage auch immer mehr junge Menschen darunter.

Bei Diabetes-Typ-1 handelt es sich um eine Autoimmunerkrankung. Dabei zerstört das körpereigene Immunsystem die insulinproduzierenden Betazellen in der Bauchspeicheldrüse. Das führt zu einem zunehmenden Insulinmangel. Diabetes-Typ-1 tritt häufig bereits in der Kindheit auf. Da über den Zusammenhang zwischen Chemikalienbelastung und dem Auftreten von Diabetes-Typ-1 bisher nur wenige Informationen vorliegen, konzentriert sich diese Studie auf Diabetes-Typ-2 (im Folgenden allgemein als Diabetes bezeichnet). Rund 90 Prozent der deutschen Diabetiker leiden an dieser Form der Zuckerkrankheit.

Der Zusammenhang zwischen Chemikalienbelastung und Diabetes anhand von Tierversuchen

Als diabetesauslösend lassen sich Chemikalien mit unterschiedlichen Eigenschaften definieren. Chemikalien, die Fettleibigkeit und Insulinresistenz hervorrufen, könnten zum Beispiel als diabetogen bezeichnet werden. Auch in Frage kommen Substanzen, die eine Funktionsstörung der insulinproduzierenden Zellen in der Bauchspeicheldrüse verursachen können. Den vorliegenden Studien zufolge können Chemikalien alle diese Kategorien gleichzeitig abdecken oder nur einer einzigen angehören.

Mögliche Kandidaten für Diabetes auslösende Umweltchemikalien sind POPs, Arsen, Bisphenol A, Phthalat-Weichmacher, zinnorganische Verbindungen und bestimmte Pestizide. Tabelle 2 gibt einen Überblick über die vorliegenden Studien. Diabetes selbst wurde bei den Tieren, die in Laborstudien diesen Chemikalien ausgesetzt wurden, zwar nicht verursacht. Wohl aber Stoffwechselstörungen, die eng mit dem Krankheitsbild von Diabetes-Typ-2 zusammenhängen. In-vitro und tierexperimentelle Studien zeigen z.B., dass Arsen das Risiko für Diabetes erhöhen kann, weil Arsen die Insulin-relevanten Wirkmechanismen stört. Die Wirkmechanismen vieler anderer

¹¹ Lee DH, Steffes MW, Sjodin A, Jones RS, Needham LL, Jacobs DR, Jr. Low dose organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls predict obesity, dyslipidemia, and insulin resistance among people free of diabetes. *PLoS One* 2011;6(1):e15977.

¹² Stahlhut RW, van Wijngaarden E, Dye TD, Cook S, Swan SH. Concentrations of urinary phthalate metabolites are associated with increased waist circumference and insulin resistance in adult U.S. males. *Environ Health Perspect* 2007;115(6):876-82. Hatch EE, Nelson JW, Stahlhut RW, Webster TF. Association of endocrine disruptors and obesity: perspectives from epidemiological studies. *Int J Androl* 2010;33(2):324-32.

Chemikalien sind dagegen noch nicht vollständig geklärt. Für Bisphenol A weiß man, dass eine Belastung tiefgreifende Veränderungen im Glukosestoffwechsel von Nagern bewirken und dies das Risiko für Diabetes erhöhen kann.¹³ Glukose, auch als Traubenzucker bezeichnet, wird im menschlichen Körper als Energielieferant verwertet und u.a. durch Insulin reguliert. Wissenschaftler haben gezeigt, dass eine Belastung mit niedrigen Dosen von BPA bei Mäuseweibchen während der Schwangerschaft zur Insulinresistenz beiträgt (wie man sie bei Schwangerschafts-Diabetes beobachtet). Zudem hatten die Mütter vier Monate nach der Geburt ein höheres Gewicht als unbelastete Kontrollmäuse. Männliche Nachkommen wiesen im Alter von sechs Monaten eine erhöhte Insulinresistenz auf.¹⁴ Eine aktuelle Studie an Ratten zeigt, dass die Belastung mit POPs-Gemischen in verunreinigtem Fischöl die durch Insulin regulierte Aufnahme von Glukose massiv beeinträchtigt.¹⁵

Der Zusammenhang zwischen Chemikalien-Exposition und Diabetes anhand epidemiologischer Studien

Seit über 15 Jahren gibt es Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen der Belastung von Menschen mit Umweltchemikalien und dem Risiko von Diabetes-Typ-2. Seit 2006 hat dabei sowohl die Anzahl der Studien als auch deren Beweiskraft stark zugenommen. Chemikalien, die in humanbasierten Studien mit Diabetes-Typ-2 in Verbindung gebracht werden, sind POPs (einschließlich Dioxine, PCBs und einigen chlororganischen Pestiziden und bromierten Flammschutzmitteln), Arsen, BPA, und bestimmte Phthalate.

Von den oben aufgeführten Gruppen lässt sich der eindeutigste Zusammenhang mit chlorierten POPs herstellen. Die meisten POPs wurden in den Industrienationen zwar bereits vor mehreren Jahrzehnten verboten. Die Allgemeinbevölkerung ist ihnen aber nach wie vor ausgesetzt, weil sich POPs im Fettgewebe des Körpers anreichern und noch immer in der Nahrungskette vorhanden sind und z.B. durch Konsum von fettem Fisch auch weiterhin aufgenommen werden können. Erste Hinweise auf einem Zusammenhang zwischen der Belastung mit POPs und Diabetes gab eine Reihe von Studien unter Veteranen der US-Airforce, die im Vietnam-Krieg am Versprühen von Entlaubungsmittel beteiligt waren, das mit dem Dioxin TCDD verunreinigt war.¹⁶ In der Allgemeinbevölkerung haben zahlreiche Studien jedoch einen wesentlich stärkeren Zusammenhang zwischen Diabetes und der Belastung mit Organochlor-Pestiziden und PCBs gezeigt. Neuere Prospektivstudien haben diese Untersuchungen weitestgehend bestätigt, obwohl es Unterschiede in der Bewertung gibt, welche POPs zu Diabetes-Typ-2 führen können. Auch die Formen der Dosis-Wirkungs-Kurven variierten zwischen den Studien. Interessanterweise konnte in mindestens einer Studie Fettleibigkeit nicht mit Diabetes-Typ-2 in Verbindung gebracht werden – und zwar bei Menschen, die nur sehr gering mit POPs belastet waren. Das deutet darauf hin, dass die Anreicherung von POPs im Fettgewebe bei der Entstehung und Entwicklung von Diabetes-Typ-2 eine größere Rolle spielen könnte als die Fettleibigkeit selbst. Für diese These spricht auch, dass nicht alle Fettleibigen eine Insulinresistenz aufweisen, während manche Normalgewichtigen unter Diabetes-Typ-2 leiden.

Die Erkenntnisse über Bisphenol A aus humanbasierten Studien sind begrenzt und widersprüchlich, obwohl Tierversuche einen starken Zusammenhang zeigen. Allerdings sind epidemiologische Studien großen Herausforderungen unterworfen. So sind Mehrfachbelastungen mit verschiedenen Chemikalien die Regel. Außerdem haben Lebensstil-Faktoren wie Ernährung und Sportlichkeit einen großen Einfluss, der möglicherweise aufgrund von Fehlern in der Abschätzung der Kalorieneinnahme und der physischen Aktivitäten nicht komplett kontrolliert werden kann. Hinzu kommt, dass die Hauptbelastungsquelle für viele Schadstoffe die Ernährung ist, so dass ein hoher Konsum von Lebensmitteln sowohl zu Übergewicht als auch zu erhöhten Schadstoffwerten im Körper führen kann.

¹³ Alonso-Magdalena P, Ropero AB, Soriano S, Quesada I, Nadal A. Bisphenol-A: a new diabetogenic factor? *Hormones (Athens)* 2010;9(2):118-26.

¹⁴ Alonso-Magdalena P, Vieira E, Soriano S, et al. Bisphenol A exposure during pregnancy disrupts glucose homeostasis in mothers and adult male offspring. *Environ. Health Perspect.* 2010; 118(9):1243-50.

¹⁵ Ruzzin J, Petersen R, Meugnier E, et al. Persistent organic pollutant exposure leads to insulin resistance syndrome. *Environ Health Perspect* 2010; 118(4):46.5-71.

¹⁶ Committee to Review the Evidence Regarding the Link Between Exposure to Agent Orange and Diabetes. *Veterans and Agent Orange: herbicide/dioxin exposure and type 2 diabetes.* Division of Health Promotion and Disease Prevention. Institute of Medicine. Washington DC: The National Academy Press, 2000.

Tabelle 2: Chemikalien, die mit Diabetes in Verbindung gebracht werden

Chemikalien- gruppe	Beispielchemikalien	Belege für mögliche Diabetes-Typ-2 auslösende Effekte*		
		In-Vitro-Studien	Studien an Nagetieren	Epidemiologische Studien†
Langlebige organische Schadstoffe	Dioxin	92,94	92,94,95	92,94,96
	PCB	37, 92, 94	37,94	92,94
	Organochlor-Pestizide (DDT, Chlordan etc.)	37,94	37,94	92,94
	Polybromierte Diphenylether (PBDEs)		97	92
	Atrazin		36	98
Kurzlebige, aber allgegenwärtige Chemikalien	Bisphenol A	1,94	1,94	1,94
	Phthalate		99	50,92
	Organophosphat- und Carbamat-Pestizide	92,94,100	92,100	98,101
Metalle, Elemente	Arsen	92,102	92,102	92,102
	Cadmium	92,103	92,103	
	Quecksilber	92,103	92,103	
	Nickel	92,103	92,103	
	Organozinnverbindungen, z.B. TBT		104	

* Wo umfassende Übersichtsartikel existieren, sind diese angegeben, anstatt alle Einzelstudien aufzulisten. Quellen siehe Anhang.

† Da es große Unterschiede zwischen der Beweiskraft der unterschiedlichen epidemiologischen Studien gibt und diese Studien keine übereinstimmenden Ergebnisse hervorgebracht haben, sollte jede einzelne Studie sorgfältig bewertet werden.

Fazit

- Labor- und Tierversuche sowie einige epidemiologische Studien legen nahe, dass die Belastung mit künstlich hergestellten Chemikalien eine wichtige Rolle in der Entstehung von Fettleibigkeit und Diabetes spielen kann.
- Dazu gehört eine Reihe von Stoffen, die in unserer Umgebung allgegenwärtig ist. Verbraucher sind diesen Stoffen vor allem über Lebensmittel und Konsumprodukte ausgesetzt.
- Viele dieser Stoffe sind hormonelle Schadstoffe. Diese wirken bereits in extrem geringen Dosen. Die Entwicklung des Fötus im Mutterleib ist die sensibelste Phase für durch EDCs hervorgerufene Störungen. Aber auch im Heranwachsenden- und Erwachsenenalter können hormonelle Schadstoffe das Risiko für Fettleibigkeit und Diabetes erhöhen.

Forderungen des BUND:

- Im Hinblick auf die steigenden Raten von Fettleibigkeit und Diabetes und dem möglichen Zusammenhang mit hormonellen Schadstoffen sollte die Belastung mit diesen Stoffen auf Basis des Vorsorgeprinzips minimiert werden. Vor allem schwangere Frauen und Kleinkinder müssen besser vor hormonellen Chemikalien geschützt werden.
- Auf europäischer Ebene muss die Bundesregierung die Regulierung von hormonellen Schadstoffen vorantreiben. Konkret sollte sie aktuell den Beschränkungsvorschlag Dänemarks zum Verbot von vier Phthalat-Weichmachern unterstützen. Darüber hinaus sollte Deutschland sich dafür starkmachen, dass bei der bevorstehenden Revision der europäischen Chemikalienverordnung REACH Mitte 2013 der Ersatz von hormonell wirksamen Stoffen durch sichere Alternativen verpflichtend festgelegt wird.
- Auf nationaler Ebene sollte Deutschland dem Vorbild von Dänemark, Frankreich und Belgien folgen und Bisphenol A in Lebensmittelkontaktmaterialien und Kinderprodukten verbieten.

Kontakt:

Bund für Umwelt und Naturschutz Deutschland e.V. (BUND)
Friends of the Earth Germany
Sarah Häuser
Chemikalienpolitik und Nanotechnologie
Chemicals Policy and Nanotechnology
Am Köllnischen Park 1
10179 Berlin
Fon +49/30/27586-463
Fax +49/30/27586-440
sarah.haeuser@bund.net

www.facebook.com/BUND.Bundesverband
http://twitter.com/BUND_net

Dieses Hintergrundpapier entstand auf Grundlage des Reports „Review of the science linking chemical exposures to the human risk of obesity and diabetes“ der englischen Umweltorganisation ChemTrust. Weitere Informationen zu der Arbeit von ChemTrust unter www.chemtrust.org.uk

Quellen:

Diese Liste nennt nur die Quellen aus den Tabellen 1 und 2. Weitere Quellenangaben sind in der Originalstudie „Review of the science linking chemical exposures to the human risk of obesity and diabetes“ zu finden.

¹ Diamanti-Kandarakis E, Bourguignon JP, Giudice LC, et al. Endocrine-disrupting chemicals: an Endocrine Society scientific statement. *Endocr Rev* 2009;30(4):293- 342.

² Baillie-Hamilton PF. Chemical toxins: a hypothesis to explain the global obesity epidemic. *J Altern Complement Med* 2002;8(2):185-92.

³² Newbold RR. Impact of environmental endocrine disrupting chemicals on the development of obesity. *Hormones (Athens)* 2010;9(3):206.-17.

³⁶ Lim S, Ahn SY, Song IC, et al. Chronic exposure to the herbicide, atrazine, causes mitochondrial dysfunction and insulin resistance. *PLoS One* 2009;4(4):e5186.

³⁷ Ruzzin J, Petersen R, Meugnier E, et al. Persistent organic pollutant exposure leads to insulin resistance syndrome. *Environ Health Perspect* 2010;118(4):46.5-71.

⁴¹ Lee DH, Lind L, Jacobs DR, Jr., Salihovic S, van Bavel B, Lind PM. Associations of persistent organic pollutants with abdominal obesity in the elderly: The Prospective Investigation of the Vasculature in Uppsala Seniors (PIVUS) study. *Environ Int.* 2011 (in press) doi:10.1016/j.envint.2011.07.010

⁴² Arsenescu V, Arsenescu RI, King V, Swanson H, Cassis LA. Polychlorinated biphenyl-77 induces adipocyte differentiation and proinflammatory adipokines and promotes obesity and atherosclerosis. *Environ Health Perspect* 2008;116(6.):76.1-8.

⁴³ Lee DH, Steffes MW, Sjodin A, Jones RS, Needham LL, Jacobs DR, Jr. Low dose organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls predict obesity, dyslipidemia, and insulin resistance among people free of diabetes. *PLoS One* 2011;6(1):e15977.

⁴⁴ Karmaus W, Osuch JR, Eneli I, et al. Maternal levels of dichlorodiphenyldichloroethylene(DDE) may increase weight and body mass index in adult female offspring. *Occup Environ Med* 2009;66(3):143-9.

⁴⁵ Hines EP, White SS, Stanko JP, Gibbs-Flournoy EA, Lau C, Fenton SE. Phenotypic dichotomy following developmental exposure to perfluorooctanoic acid (PFOA) in female CD-1 mice: Low doses induce elevated serum leptin and insulin, and overweight in mid-life. *Mol Cell Endocrinol* 2009;304(1-2):97-105.

⁴⁶ White SS, Fenton SE, Hines EP. Endocrine disrupting properties of perfluorooctanoic acid. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010.

⁴⁷ Apelberg BJ, Witter FR, Herbstman JB, et al. Cord serum concentrations of perfluorooctane sulfonate (PFOS) and perfluorooctanoate (PFOA) in relation to weight and size at birth. *Environ Health Perspect* 2007;115(11):16.70-6.

⁴⁸ Gee JR, Moser VC. Acute postnatal exposure to brominated diphenylether delays neuromotor ontogeny and alters motor activity in mice. *Neurotoxicol Teratol* 2008;30(2):79-87.

- ⁴⁹ Feige JN, Gelman L, Rossi D, et al. The endocrine disruptor monoethyl-hexylphthalate is a selective peroxisome proliferator-activated receptor gamma modulator that promotes adipogenesis. *J Biol Chem* 2007;282(26.):19152-6.6.
- ⁵⁰ Stahlhut RW, van Wijngaarden E, Dye TD, Cook S, Swan SH. Concentrations of urinary phthalate metabolites are associated with increased waist circumference and insulin resistance in adult U.S. males. *Environ Health Perspect* 2007;115(6.):876-82.
- ⁵¹ Hatch EE, Nelson JW, Stahlhut RW, Webster TF. Association of endocrine disruptors and obesity: perspectives from epidemiological studies. *Int J Androl* 2010;33(2):324-32.
- ⁵⁵ Slotkin TA. Does early-life exposure to organophosphate insecticides lead to prediabetes and obesity? *Reprod Toxicol*;31(3):297-301.
- ⁵⁸ Newbold RR, Padilla-Banks E, Snyder RJ, Jefferson WN. Developmental exposure to estrogenic compounds and obesity. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2005;73(7):478-80.
- ⁹² Hectors TL, Vanparys C, van der Ven K, et al. Environmental pollutants and type 2 diabetes: a review of mechanisms that can disrupt beta cell function. *Diabetologia* 2011;54(6.):1273-90.
- ⁹³ Novelli M, Piaggi S, De Tata V. 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p dioxin-induced impairment of glucose-stimulated insulin secretion in isolated rat pancreatic islets. *Toxicol Lett* 2005;156(2):307-14.
- ⁹⁴ Alonso-Magdalena P, Quesada I, Nadal A. Endocrine disruptors in the etiology of type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol* 2011;7(6.):346-53.
- ⁹⁵ Kurita H, Yoshioka W, Nishimura N, Kubota N, Kadowaki T, Tohyama C. Aryl hydrocarbon receptor-mediated effects of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin on glucose-stimulated insulin secretion in mice. *J Appl Toxicol* 2009;29(8):6.89-94.
- ⁹⁶ Remillard RB, Bunce NJ. Linking dioxins to diabetes: epidemiology and biologic plausibility. *Environ Health Perspect* 2002;110(9):853-8.
- ⁹⁷ Hoppe AA, Carey GB. Polybrominated diphenyl ethers as endocrine disruptors of adipocyte metabolism. *Obesity (Silver Spring)* 2007;15(12):2942-50.
- ⁹⁸ Saldana TM, Basso O, Hoppin JA, et al. Pesticide exposure and self-reported gestational diabetes mellitus in the Agricultural Health Study. *Diabetes Care* 2007;30(3):529-34.
- ⁹⁹ Gayathri NS, Dhanya CR, Indu AR, Kurup PA. Changes in some hormones by low doses of di (2-ethyl hexyl) phthalate (DEHP), a commonly used plasticizer in PVC blood storage bags & medical tubing. *Indian J Med Res* 2004;119(4):139-44.
- ¹⁰⁰ Karami-Mohajeri S, Abdollahi M. Toxic influence of organophosphate, carbamate, and organochlorine pesticides on cellular metabolism of lipids, proteins, and carbohydrates: A systematic review. *Hum Exp Toxicol* 2010;30(9):1119-40.
- ¹⁰¹ Montgomery MP, Kamel F, Saldana TM, Alavanja MC, Sandler DP. Incident diabetes and pesticide exposure among licensed pesticide applicators: Agricultural Health Study, 1993-2003. *Am J Epidemiol* 2008;167(10):1235-46.
- ¹⁰² Navas-Acien A, Silbergeld EK, Streeter RA, Clark JM, Burke TA, Guallar E. Arsenic exposure and type 2 diabetes: a systematic review of the experimental and epidemiological evidence. *Environ Health Perspect* 2006.;114(5):6.41-8.
- ¹⁰³ Chen YW, Yang CY, Huang CF, Hung DZ, Leung YM, Liu SH. Heavy metals, islet function and diabetes development. *Islets* 2009;1(3):16.9-76.
- ¹⁰⁴ Zuo Z, Chen S, Wu T, et al. Tributyltin causes obesity and hepatic steatosis in male mice. *Environ Toxicol* 2011;26(1):79-85.