

Anna Łukaszewicz-Hussain

WPŁYW PESTYCYDÓW FOSFOROORGANICZNYCH NA TRZUSTKĘ

THE EFFECT OF ORGANOPHOSPHATE PESTICIDES ON PANCREAS

Uniwersytet Medyczny, Białystok
Zakład Toksykologii

STRESZCZENIE

Na podstawie przeglądu piśmiennictwa opisano wpływ pestycydów fosforoorganicznych na trzustkę, zarówno w zatruciach ostrych, jak i przewlekłych tymi związkami. Opisane badania dotyczą zarówno badań prowadzonych na zwierzętach doświadczalnych, jak i u ludzi pracujących w kontakcie z tymi insektycydami. Szczególną uwagę zwrócono na zaburzenia gospodarki węglowodanowej i ryzyko pojawienia się cukrzycy. Med. Pr. 2011;62(5):543–550

Słowa kluczowe: pestycydy fosforoorganiczne, trzustka, gospodarka węglowodanowa, cukrzyca

ABSTRACT

On the basis of the literature data, the effect of organophosphate pesticides on pancreas, in acute and chronic intoxication, is discussed. The reported studies apply to experimental procedures, as well as to observations of people working in contact with these insecticides. The special attention has been paid to glucose homeostasis and risk of diabetes. Med Pr 2011;62(5):543–550

Key words: organophosphate pesticide, pancreas, glucose homeostasis, diabetes

Adres autorki: Zakład Toksykologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku,
ul. Mickiewicza 2c, 15-869 Białystok; e-mail: anhusa@wp.pl

Nadesłano: 15 czerwca 2011

Zatwierdzono: 14 września 2011

WSTĘP

Insektycydy fosforoorganiczne to estry, amidy lub tio-
lowe pochodne kwasu fosforowego, fosfonowego, fos-
fosiarkowego lub fosfonosiarkowego. Związki te uży-
wane są do zwalczania owadów w rolnictwie, ogrodnic-
twie, leśnictwie a także w gospodarstwach domowych.
Stanowią one około 50% wszystkich pestycydów, czyli
tzw. środków ochrony roślin używanych obecnie na
świecie, więc ryzyko ekspozycji na te związki jest duże.
Dotyczy to zarówno narażenia zawodowego i środowi-
skowego, jak i występowania pestycydów jako pozos-
tałości w żywności i w ten sposób dostawania się do
organizmu człowieka (1–3).

Badania dotyczące poziomów insektycydów fosfo-
roorganicznych występujące w tkankach ludzi są rzad-
ko wykonywane. W prowadzonych w USA wykryto
metabolity tych związków w ponad 50% przebadanych
próbek moczu (3). Uważa się, że większość populacji
w tym kraju jest ekspozowana na te związki (miejsce
pracy, dom, żywność, środowisko zewnętrzne). Co
ciekawe, u dzieci (6–11 lat) wykrywano dwukrotnie
wyższe poziomy insektycydów fosforoorganicznych

niż u ludzi dorosłych, a obserwacje te dotyczą zarów-
no osób zamieszkujących na terenach wiejskich, jak
i miejskich (3,4). W badaniach prowadzonych u dzie-
ci w wieku 6–7 lat mieszkających w Sienie (Włochy)
obserwowano wzrost wydalania z moczem kilku al-
kilofosforanów (dimetylo-, dimetylotio- i dimetylo-
ditiofosforanów oraz dietylo- i ditiofosforanów), a ich
stężenie było istotnie statystycznie wyższe w porów-
naniu z wartościami obserwowanymi w moczu osób
dorosłych zamieszkujących na tych samych terenach.
Stężenie obserwowane np. dla dimetylofosforanu wy-
nosiło 4–1,526 nmol/g kreatyniny (5). Metabolity in-
sektycydów fosforoorganicznych wykrywano także
w moczu kobiet ciężarnych nieekspozowanych na nie
zawodowo (3).

Mechanizm toksycznego działania związków fos-
foroorganicznych polega na hamowaniu, poprzez fos-
forylację seryny w centrum esterazowym enzymu,
aktywności acetylocholinoesterazy (acetylcholine-
sterase — AChE) i innych niespecyficznym esteraz.
Mechanizm ten jest taki sam dla wszystkich insekty-
cydów tej grupy, niezależnie od różnic w ich budowie
chemicznej (3,6,7). Efektem zahamowania aktywności

enzymów z grupy esteraz cholinowych jest wzrost stężenia endogennej acetylocholino w organizmie oraz jej wiązanie do receptorów muskarynowych i nikotynowych w obwodowym, a także ośrodkowym układzie nerwowym.

Jak wynika z badań prowadzonych przez wielu autorów, insektycydy fosforoorganiczne, zarówno w zatruciach ostrych, jak i przy narażeniu przewlekłym, zaburzają także układ redoks w wielu komórkach i narządach organizmu. Prowadzi to do zmian aktywności enzymów antyoksydacyjnych oraz stężenia nieenzymatycznych antyoksydantów, co w efekcie powoduje peroksydację lipidów błon komórkowych i zaburzenia ich funkcji. Wśród narządów, które mogą ulec uszkodzeniu w wyniku tego mechanizmu działania, można wymienić: wątrobę, nerki, mózg, mięśnie, trzustkę, a także inne tkanki (7–11).

W badaniach doświadczalnych, a także w obserwacjach u ludzi eksponowanych na te insektycydy stwierdzono brak korelacji lub niewielką korelację między stopniem uszkodzenia tych narządów a stopniem zahamowania aktywności AChE oznaczanej w erytrocytach (7–9).

W zatruciach ostrych insektycydami fosforoorganicznymi istnieje też możliwość wystąpienia cech ostrego zapalenia trzustki, kwasicy metabolicznej lub mieszanej oraz hiperglikemii (12,13).

WPŁYW INSEKTYCYDÓW FOSFOROORGANICZNYCH NA TRZUSTKĘ

Związki fosforoorganiczne, poza hamowaniem aktywności AChE, o czym już wspomiano, powodują także hamowanie aktywności innych enzymów zawierających serynę w centrum aktywnym, m.in. lipazy, trypsyny i chymotrypsyny. Stopień hamowania jest jednak znacznie mniejszy niż obserwowany w przypadku AChE i nie ma znaczenia toksykologicznego (12,13).

W ostrych zatruciach insektycydami fosforoorganicznymi obserwowano m.in. wzrost aktywności amylazy w surowicy krwi (12,13). Jego przyczyną może być znaczna stymulacja gruczołów ślinowych, do której dochodzi w zatruciu ostrym tymi insektycydami, a także kwasica metaboliczna (12). Wykazano również, że insektycydy te powodują zaburzenie funkcji endokrynej i biochemicznej trzustki oraz zaburzenia procesu wydzielania insuliny (14–16).

Prac dotyczących zmian aktywności enzymów trzustkowych w zatruciach insektycydami fosforoorganicznymi jest stosunkowo niewiele (17–19). Wzrost

aktywności amylazy (nawet ponad 10 razy w stosunku do normy) obserwowano m.in. w przypadkach ostrych zatruc tymi związkami u ludzi, a aktywność tego enzymu szybko wracała do normy (18–20). W badaniach tych hiperamylazemię stwierdzano u 31% osób zatrutych, a wzrost aktywności lipazy u 10%. Aktywność lipazy w momencie przyjęcia do szpitala była dwukrotnie wyższa w stosunku do normy, a w badaniach powtórzonych po 30 godzinach od przyjęcia do szpitala jej aktywność była już 4-krotnie wyższa (19,20). Przykładem wpływu insektycydów fosforoorganicznych na trzustkę mogą być też badania Hsiao i wsp. (15). U pacjenta zatrutego (zatrucie samobójcze) mevinfosom — insektycydem fosforoorganicznym — stwierdzili oni wzrost aktywności w surowicy lipazy i amylazy (izoenzym trzustkowy), a w badaniu przy użyciu tomografu komputerowego obserwowali obrzmienie dyfuzyjne trzustki (15). Zmiany obserwowane w trzustce znalazły potwierdzenie w badaniach prowadzonych na zwierzętach doświadczalnych, u których w podoстрыm zatruciu endosulfanem zanotowano zmiany ultrastrukturalne w trzustce w postaci obrzmienia mitochondriów oraz wakuolizacji cytoplazmy komórek β wysepek Largenhansa (18).

Także zmiany aktywności enzymów trzustkowych, obserwowane u ludzi w zatruciach insektycydami fosforoorganicznymi, znalazły potwierdzenie w badaniach prowadzonych na zwierzętach doświadczalnych (14). U szczurów, którym podawano dimeatoat w dawce 20 mg/kg m.c. i 40 mg/kg m.c. przez okres 30 dni, obserwowano wzrost aktywności lipazy i amylazy w surowicy z jednoczesnym obniżeniem aktywności tych enzymów w trzustce. W cytowanej pracy obserwowano także w trzustce wzrost stężenia substancji reagujących z kwasem tiobarbiturowym (thiobarbituric acid reactive substances — TBARS) — wskaźnika peroksydacji lipidów i reaktywnych form tlenu (RFT), obniżenie stężenia (wyższa badana dawka) glutationu zredukowanego (reduced glutathione — GSH), wzrost aktywności enzymów antyoksydacyjnych, takich jak dysmutaza ponadtlenkowa (superoxide dismutase — SOD), katalaza (catalase — KAT), peroksydaza glutationowa (glutathione peroxidase — GPx), reduktaza glutationowa (glutathione reductase — GR), transferaza-S-glutationowa (glutathione-S-transferase — GST) — tylko wyższa dawka, a także zahamowanie aktywności AChE oraz wzrost stężenia glukozy w surowicy (14). Autorzy obserwowali także redukcję masy ciała u szczurów otrzymujących wyższą dawkę insektycydu, co jest prawdopodobnie związa-

ne ze zmniejszeniem ilości przyjmowanego pokarmu, a jednocześnie stwierdzono wzrost masy trzustki (14). Wzrost stężenia TBARS w trzustce obserwowano także w zatruciu diazinonem, co sugeruje, że w narządzie tym dochodzi do stresu oksydacyjnego, a obserwowane zmiany występowały przy narażeniu na insektycyd w dawce niższej niż dopuszczalne dzienne pobranie u ludzi (21).

Zdaniem niektórych autorów zapalenie trzustki jako komplikacja zatrucia ostrego insektycydem fosforoorganicznym wynika z nadmiernego stymulowania nerwów trzustkowych przez ACh (acetylcholine — ACh) (20,22). Badania dotyczące ostrego zatrucia szczurów dwoma różnymi insektycydami fosforoorganicznymi wykazały, że ich wpływ na aktywność enzymów trzustkowych może być zależny od budowy insektycydu fosforoorganicznego (23).

ZABURZENIA GOSPODARKI WĘGLOWODANOWEJ USTROJU W ZATRUCIACH PESTYCYDAMI FOSFOROORGANICZNYMI — BADANIA NA ZWIERZĘTACH

Mechanizmy prowadzące do hiperglikemii w zatruciach insektycydami fosforoorganicznymi są badane od wielu lat, ponieważ hiperglikemia jest jednym z najważniejszych ubocznych skutków zdrowotnych powodowanych działaniem tych związków u ludzi (14,16). Zdolność wywoływania hiperglikemii potwierdzona została także w badaniach doświadczalnych prowadzonych na zwierzętach, a jej pojawianie się obserwowano zarówno w ostrych zatruciach, jak i w przypadkach przewlekłej ekspozycji na te insektycydy (14,15,24–27). Z jednej strony w procesy glikogenezy, glikogenolizy, glukoneogenezy i glikolizy zaangażowana jest wątroba, mięśnie i mózg, a z drugiej — hormonalną kontrolę nad homeostazą glukozy w tych narządach, poprzez wydzielanie insuliny i glukagonu, pełni trzustka (16). Uszkodzenie trzustki w zatruciach pestycydami fosforoorganicznymi może prowadzić do zaburzeń w wydzielaniu insuliny przez ten narząd (16).

Zmiany stężenia glukozy i insuliny w surowicy oraz glikogenu w wątrobie i mięśniach, a także zmiany aktywności enzymów związanych z metabolizmem glukozy obserwowano zarówno w ostrych zatruciach pestycydami fosforoorganicznymi, jak i w badaniach dotyczących narażenia podostrego zwierząt doświadczalnych (25–29). W badaniach dotyczących zatrucia ostrego malationem (dawka 3 mg/kg, 15 mg/kg i 75 mg/kg podawana dootrzewnowo) i podostrego tym

związkiem (dawka 100 ppm, 200 ppm i 400 ppm, podawana doustnie przez 4 tygodnie) stwierdzono wzrost stężenia, zarówno glukozy, jak i insuliny w surowicy krwi. Stężenie tej ostatniej wzrastało jedynie po podaniu insektycydu w wyższych badanych dawkach. Zarówno ostre, jak i podostre zatrucie tym insektycydem prowadziło do wzrostu aktywności dehydrogenazy glutaminianowej w mitochondriach oraz wzrostu aktywności glukokinazy w wysepkach trzustkowych przy narażeniu na wyższe badane dawki (28).

Autorzy cytowanej powyżej pracy sugerują, że ostre i podostre zatrucie malationem stymuluje enzymy wysp trzustkowych oraz wzrost wydzielania insuliny (aktywacja receptorów muskarynowych wysepek trzustkowych). Stymulacja ta jest jednak niewystarczająca, aby zapobiec hiperglikemii. Zdaniem autorów wzrost produkcji glukozy poprzez nasilenie procesu glikogenolizy jest spowodowany koniecznością zapobiegania stresowi oksydacyjnemu indukowanemu przez malation (28). Jak już bowiem pisano w niniejszej pracy, w zatruciach insektycydami fosforoorganicznymi dochodzi do stresu oksydacyjnego, a w przeciwdziałaniu mu bardzo ważną rolę odgrywa peroksydaza glutationowa (7,9,10,14). Enzym ten wykorzystuje glutation zredukowany, który w efekcie jego działania przekształca się do formy utlenionej. Jego powtórne przejście w formę zredukowaną zachodzi natomiast przy udziale reduktazy glutationowej, która do swego działania potrzebuje NADPH. Powstaje on w szlaku pentozofosforanowym. Pierwszym enzymem tego szlaku jest dehydrogenaza glukozy-6-fosforanowa, której substratem jest glukoza (16,30). Glukoza jest więc źródłem równoważników redukcyjnych — NADH i NADPH, które uczestniczą w przejściu utlenionych komórkowych antyoksydantów w ich formy zredukowane. Tak więc do wzrostu produkcji glukozy w zatruciu związkami fosforoorganicznymi może dochodzić poprzez stymulację dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej.

Wzrost stężenia glukozy jest więc czynnikiem, który może zwiększać zdolności antyoksydacyjne organizmu. Z innej jednak strony hiperglikemia zwiększa nieenzymatyczną glikację, czyli powoduje wiązanie glukozy do grup aminowych białek. Reakcja ta prowadzi do tworzenia produktów końcowych glikacji, a w wyniku tego procesu białka zmieniają swoją strukturę i funkcję (16).

Rozważane są także inne przyczyny hiperglikemii w zatruciach insektycydami fosforoorganicznymi (27,31–34). Zdaniem niektórych autorów hiperglikemia w zatruciach tymi związkami jest konsekwencją

kumulacji ACh na zakończeniach nerwowych wskutek zahamowania aktywności AChE przez insektycyd fosforoorganiczny (27). Główny neurotransmitter układu parasympatycznego — ACh — działa na trzustkę poprzez pobudzenie trzustkowych receptorów muskarynowych (32). Zmniejszenie ich liczby może potencjalnie zmniejszyć produkcję insuliny, a dodatkowo nadmierna stymulacja receptorów przez acetylocholiny może redukować wrażliwość komórek β trzustki na glukozę (29,32,35).

Jak wykazano, podawanie szczurom subletalnych dawek disulfotonu w zatruciu przewlekłym zmniejsza liczbę receptorów muskarynowych w trzustce (33). Zmniejszenie liczby receptorów muskarynowych prowadzi, o czym już pisano w niniejszym artykule, do obniżenia ilości insuliny wydzielanej przez trzustkę, co obserwowano u myszy genetycznie modyfikowanych (34). Indukcję hiperglikemii obserwowano także w badaniach na ptakach eksponowanych na bardzo niskie dawki qinalfosu. Zdaniem autorów badań jest ona pośrednim lub bezpośrednim wynikiem hamowania aktywności AChE w OUN i/lub w trzustce (31).

Zaburzenia gospodarki węglowodanowej prowadzące do wzrostu stężenia glukozy w surowicy obserwowano także w mózgu szczurów w przewlekłym zatruciu dichlorfosem (29). Obserwowane zmiany w mózgu wynikały z zahamowania aktywności AChE w tym narządzie. Autorzy cytowanej pracy obserwowali także zmniejszenie stężenia glikogenu i wzrost aktywności fosforylasy glikogenu oraz obniżenie aktywności heksokinazy — enzymu, który stanowi łącznik między procesami tlenowej glikolizy a tlenowej fosforylacji. Obniżenie jego aktywności może być więc wskaźnikiem zaburzenia równowagi między procesem generacji ATP a jego zużyciem (29). W zatruciu dichlorfosem dochodzi również do zmniejszenia zużycia glukozy w mózgu (29).

W badaniach prowadzonych na szczurach otrzymujących malation doustnie w dawkach 100 ppm, 200 ppm i 400 ppm przez 4 tygodnie stwierdzono wpływ tego insektycydu na stężenie glukozy (wzrost stężenia) w surowicy oraz aktywność enzymów związanych z wątrobowymi procesami glikogenolizy i glukoneogenezy (24). W wątrobie aktywność fosforylasy glikogenu (glycogen phosphorylase — GP) i karboksykinazy fosfoenolopirogronianowej (phosphoenolpyruvate carboxykinase — PEPCK) wzrastała w sposób zależny od dawki. W podsumowaniu autorzy artykułu stwierdzają, że ekspozycja na malation może powodować cukrzycę wynikającą ze stymulacji

procesów glikogenolizy i glukoneogenezy w kierunku wzrostu uwalniania glukozy do krwi, a mechanizm tych zmian może być związany z koniecznością wzrostu produkcji cyklicznych nukleotydów niezbędnych w przeciwdziałaniu stresowi oksydacyjnemu, o czym już pisano wcześniej (16,30). Dawki 100 ppm, 200 ppm i 400 ppm, stosowane w cytowanej pracy, są równoważne dawkom 5 mg/kg/dzień, 10 mg/kg/dzień i 20 mg/kg/dzień, i są niższe niż dawka, którą przyjęto za podstawę ustalenia akceptowanego dziennego pobrania tego związku dla ludzi. Tak więc zaburzony metabolizm glukozy może pojawić się przy dawkach, które są niższe od akceptowanego dziennego pobrania dla ludzi, a wyniki badań potwierdzają tezę, że insektycydy fosforoorganiczne mogą być czynnikiem sprzyjającym rozwojowi cukrzycy u ludzi eksponowanych na te związki (24).

Procesy glikogenolizy i glukoneogenezy w wątrobie mogą być nasilone w wyniku stresu oksydacyjnego, do którego dochodzi w zatruciach OP (organophosphate pesticide — OP). Przeciwdziałanie skutkom stresu oksydacyjnego zwiększa zapotrzebowanie energetyczne organizmu, a to przyczynia się do nasilenia glikogenolizy i glukoneogenezy. Przypuszczenie to potwierdzają liczni autorzy (26–31). Wzrost poziomu glukozy i mleczanu, a obniżenie stężenia glikogenu w wątrobie i mięśniach oraz indukcję enzymów związanych z metabolizmem węglowodanów (dehydrogenazy mleczanowej i fosforylasy glikogenu) obserwowano w ostrym zatruciu dimetoatem u ryb. Zdaniem cytowanych autorów sugeruje to, że insektycyd ten powoduje ostry niedobór energii na poziomie komórkowym (26,27). Również w zatruciach quinalfosem u ptaków stwierdzono hiperglikemię wynikającą ze wzrostu rozkładu glikogenu w wątrobie. W mięśniach stężenie glikogenu się nie zmieniało (31).

Wzrost zapotrzebowania energetycznego organizmu może wynikać także z głównego mechanizmu działania toksycznego omawianych związków. W wyniku bowiem zahamowania aktywności AChE — głównego mechanizmu działania toksycznego pestycydów fosforoorganicznych — dochodzi do drżeń mięśniowych i drgawek, a w efekcie do zwiększenia zapotrzebowania energetycznego organizmu. Zwiększenie uwalniania glukozy poprzez stymulację glikogenolizy pozwala na sprostanie zapotrzebowaniu energetycznemu organizmu (16).

Uzyskanie energii jest możliwe dzięki szybkiej przemianie glikogenu do glukozy, a kluczowym krokiem w tym procesie jest wytworzenie glukozo-1-fosforanu poprzez działanie fosforylasy glikogenu. Obserwowa-

no także wzrost aktywności dehydrogenazy glutamianu w podostrym zatruciu karbofuranem, insektycydem karbaminianowymi (taki sam mechanizm działania toksycznego jak OP), w wątrobie i mięśniach ryb. Wzrost jej aktywności wskazuje, że dochodzi do wzrostu utlenienia glutamianu, czego efektem jest zwiększenie produkcji α -ketoglutaranu i amoniaku (27).

Zmiany aktywności dehydrogenazy glutamianu obserwowali także Jamshidi i wsp. (36) w ostrym zatruciu diazinonem u szczurów. Jak stwierdzają autorzy, zmianom aktywności tego enzymu towarzyszy wzrost produkcji glutamianu i wydzielanie insuliny o zmienionych właściwościach, a mianowicie insuliny niestabilnej, która nie może pełnić swojej normalnej roli. Uzyskane wyniki potwierdzają też inni autorzy, którzy w zatruciu diazinonem obserwowali wzrost stężenia glukozy w surowicy, a obniżenie stężenia insuliny w sposób zależny od dawki związku (21).

W badaniach prowadzonych na szczurach otrzymujących paration w wieku noworodkowym stwierdzono, że prowadził on do zaburzeń metabolicznych oraz wzrostu pobierania tłuszczów z diety w wieku dorosłym (37). W badaniach prowadzonych na zwierzętach doświadczalnych wykazano także, że podawanie noworodkom szczurzym (w wieku 1–4 dni) 1 mg/kg/m.c. chlorpyrifosu powoduje, że po osiągnięciu dorosłości wykazują one podwyższony poziom triglicerydów i cholesterolu w surowicy (38). Autorzy tych badań stwierdzają, że ekspozycja na chlorpyrifos we wczesnym okresie powoduje powstanie zaburzeń metabolicznych dotyczących tłuszczów w surowicy, które są charakterystyczne dla cukrzycy i sprzyjają rozwojowi cukrzycy typu 2. w wieku dorosłym.

NARAŻENIE NA PESTYCYDY FOSFOROORGANICZNE A RYZYKO CUKRZYCY U LUDZI

Częstość występowania cukrzycy wzrosła z 4,9% w 1990 roku do 7,3% w roku 2000. Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne (American Diabetes Association) podaje, że w USA jest 17 mln osób z cukrzycą, z czego 11,1 mln to cukrzyca rozpoznana, a 5,9 mln nierozpoznana. Szacuje się też, że 1 mln ludzi ma stan przedcukrzycowy, tzn. wykazuje nieprawidłową tolerancję glukozy lub nieprawidłowy poziom glukozy na czczo. Liczba chorych na cukrzycę typu 2. wzrasta o 11% rocznie (3). Chorzy na cukrzycę w Polsce stanowią 9,1% populacji, a prognozy na 2025 r. dla naszego kraju to 11% (39).

Za przyczynę wzrostu zachorowań na cukrzycę uważa się styl życia, dietę bogatą w tłuszcze, otyłość, a także czynniki środowiskowe, wśród których na czołowe miejsce, ze względu na częstość stosowania i ryzyko kontaktu z nimi, wysuwają się insektycydy fosforoorganiczne (1–3). Z badań prowadzonych w ostatnich latach wynika, że insektycydy tej grupy obecne w środowisku oraz zanieczyszczające żywność mogą być przyczyną obserwowanego wzrostu zachorowań na cukrzycę, w tym cukrzycę typu 2. (1–3).

Cukrzycę typu 2. charakteryzuje insulinooporność, czyli zmniejszona reaktywność tkanek na działanie insuliny. W początkowym stadium choroby zmniejszoną wrażliwość tkanek na działanie insuliny kompensuje wzrost jej produkcji. Z czasem jednak trzustka nie jest w stanie wytwarzać dostatecznej ilości insuliny, aby stymulować tkankę tłuszczową i mięśniową do wychwytu glukozy. Prowadzi to do hiperglikemii i cukrzycy typu 2. (40).

Z obserwacji prowadzonych u ludzi wynika, że u osób ekspozowanych na OP dochodzi do przejściowego wzrostu stężenia glukozy we krwi i do glikozurii, a więc objawów charakterystycznych dla osób, u których rozpoznano cukrzycę (41,42). Z badań epidemiologicznych wynika także, że osoby ekspozowane na OP wykazują hiperlipidemię i hiperinsulinemię — stany prowadzące do cukrzycy. Przewlekła lub powtarzana ekspozycja na te związki powoduje przejściową hiperglikemię i kompensacyjną insulinemię, co powoduje, że układ kontroli metabolizmu staje się niewydolny i dochodzi do utraty fizjologicznej zdolności odpowiedzi na insulinę i do rozwoju cukrzycy typu 2. (3,35,41,43,44). W badaniach epidemiologicznych (Australia) u osób narażonych na OP (zatrudnionych w rolnictwie) zaobserwowano, że śmiertelność z powodu cukrzycy typu 2. była wyższa w porównaniu do populacji generalnej (45). W badaniach prowadzonych u kobiet w ciąży (żon pracowników rolnych — udział w mieszaniu pestycydów) stwierdzono wzrost ryzyka pojawienia się cukrzycy ciążowej (46).

Insulina zmniejsza produkcję glukozy w hepatocytach i powoduje wzrost jej wychwytu przez komórki mięśniowe i tłuszczowe. W ostatnich latach podnoszona jest kwestia toksyczności glukozy na poziomie trzustkowych wysepek β , co dotyczy przede wszystkim osób z rozpoznaną cukrzycą typu 2. (47). Chorzy z tym typem cukrzycy cierpią na chorobę, która powoduje upośledzenie funkcji komórek β skutkujące wzrostem stężenia glukozy, co w konsekwencji doprowadza do ciągłego uszkodzania pozostałych komórek β .

U pacjentów z cukrzycą dochodzi do chronicznego stresu oksydacyjnego (47). Jest on zjawiskiem towarzyszącym zarówno ostremu zatruciu, jak i przewlekłej ekspozycji na insektycydy fosforoorganiczne (7,9,10).

Na uwagę zasługuje też to, że chociaż wszystkie insektycydy fosforoorganiczne mają ten sam mechanizm działania toksycznego — hamowanie aktywności AChE — to niekorzystne efekty metaboliczne, do których prowadzi narażenie na te substancje, może być odmienne w zależności od związku (48).

Z przeglądu piśmiennictwa wynika, że subpopulacje, u których obserwuje się wyższy odsetek osób otyłych, to te, które były bardziej ekspozowane na OP i inne pestycydy (49), a jak wiadomo wśród osób cierpiących na cukrzycę 80% to osoby otyłe. Zdaniem wielu autorów otyłość jest głównym czynnikiem ryzyka rozwoju cukrzycy typu 2. (50). Większość osób otyłych, u których rozpoznano tę chorobę, wykazuje insulinooporność komórek wątroby, mięśni i tkanki tłuszczowej (51,52).

Otyłości towarzyszy wzrost stężenia wolnych kwasów tłuszczowych (WKT) we krwi (źródło energii dla wielu tkanek, takich jak mięśnie szkieletowe, mięsień sercowy, wątroba czy nerki). Wzrost ich stężenia odgrywa istotną rolę w rozwoju wątrobowej insulinooporności i jest stwierdzany w przypadku cukrzycy typu 2. (53). U osób otyłych wrażliwość hepatocytów na insulinę jest wyraźnie mniejsza.

U osób chorych na cukrzycę obserwuje się także dyslipidemię. Dyslipidemia cukrzycowa charakteryzuje się niskim poziomem cholesterolu związanego z frakcją lipidów wysokiej gęstości (high density lipoprotein — HDL) w surowicy, a wysokim poziomem niskocząsteczkowych lipoprotein (low density lipoprotein — LDL). Spowodowane jest to tym, że w przypadkach insulinooporności dochodzi do zwiększonego napływu WKT do wątroby, co skutkuje wzrostem stężenia triglicerydów w surowicy krwi (3). Wzrost ich stężenia obserwowano także w zatruciach u zwierząt doświadczalnych, o czym już pisano w niniejszym artykule.

Cytowane wcześniej wyniki badań na zwierzętach dotyczące skutków zdrowotnych, które powstały w wyniku ekspozycji na OP we wczesnym okresie, są szczególnie niepokojące. Z obserwacji u ludzi wynika bowiem, że ekspozycja na pestycydy fosforoorganiczne jest dwukrotnie wyższa u dzieci niż osób dorosłych. Wynika to m.in. z tego, że związki te u matek ekspozowanych na nie łatwo przenikają przez łożysko do płodu. Źródłem ich może być także dieta i zanie-

czyszczona woda. Metabolity tych związków (m.in. takich jak chlorpyrifos, chlorothalonil, dichlorfos, endosulfan) znajdowano także w moczu osób, w tym dzieci zamieszkujących tereny miejskie (3,4,54). Biorąc pod uwagę powyższe dane, można przypuszczać, że w związku z tym wzrasta u nich ryzyko rozwoju cukrzycy w wieku dorosłym.

Z przeglądu piśmiennictwa wynika, że narażenie na pestycydy fosforoorganiczne może być jednym z czynników niosących ze sobą ryzyko pojawienia się cukrzycy i otyłości u osób ekspozowanych na te związki zawodowo. Ryzyko jej rozwoju może być większe także u osób ekspozowanych środowiskowo czy spożywających zanieczyszczoną żywność, a szczególnie tych, u których występują predyspozycje genetyczne do rozwoju tej choroby.

PIŚMIENNICTWO

1. Casida J.E., Quistad G.B.: Organophosphate toxicology: safety aspects of nonacetylcholinesterase secondary targets. *Chem. Res. Toxicol.* 2004;17(8):983–998
2. Morgan M.K., Sheldon L.S., Croghan C.W., Jones P.A., Robertson G.L., Chuang J.C.: Exposures of preschool children to chlorpyrifos and its degradation product 3,5,6-trichloro-2-pyridinol in their every day environments. *J. Expo. Anal. Environ. Epidemiol.* 2005;15(4):297–309
3. Rezg R., Mornagui B., El-Fazaa S., Garbi N.: Organophosphorus pesticides as food chain contaminants and type 2 diabetes: a review. *Trends Food Sci. Technol.* 2010;21:345–357
4. Lu C., Fenske R.A., Simcox N.J., Kalman D.: Pesticide exposure of children in an agricultural community: evidence of household proximity to farmland and take home exposure pathways. *Environ. Res.* 2000;84(3):290–302
5. Aprea C., Strambi M., Novell M.T., Lunghini L., Bozzi N.: Biologic monitoring exposure to organophosphorus pesticides in 195 Italian children. *Environ. Health Perspect.* 2000;108(6):521–525
6. Łukaszewicz-Hussain A.: Narażenie zawodowe i środowiskowe na insektycydy fosforoorganiczne. Wskaźniki narażenia i skutki zdrowotne. *Med. Pr.* 2007;58(4):345–351
7. Łukaszewicz-Hussain A.: Role of oxidative stress in organophosphates insecticide toxicity — short review. *Pestic. Biochem. Physiol.* 2010;98(2):145–150
8. Gomes J., Dawodu A.H., Lloyd O., Revitt D.M., Anilan S.W.: Hepatic injury and disturbed amino acid metabolism in mice following prolonged exposure to organophosphorus pesticides. *Hum. Exp. Toxicol.* 1999;18:33–37

9. Shadnia S., Azizi E., Hosseini R., Khoei S., Fouladdel S., Pajoumand A. i wsp.: Evaluation of oxidative stress and genotoxicity in organophosphorus insecticide formulations. *Hum. Exp. Toxicol.* 2005;24:439–445
10. Possamai F.P., Fortunato J.J., Feier G., Agostinho F.R., Quevedo J., Filho D.W. i wsp.: Oxidative stress after acute and sub-chronic malathion intoxication in Wistar rats. *Environ. Toxicol. Pharmacol.* 2007;23:198–204
11. Abdollahi M., Rainba A., Shadnia S., Nikfar S., Rezaie A.: Pesticide and oxidative stress: a review. *Med. Sci. Mon.*, 2004;10:RA141–RA147
12. Lotti M.: Clinical toxicology of anticholinesterase agents in humans. W: Krieger R. [red.]. *Handbook of pesticide toxicology*. Academic Press, San Diego 2001, ss. 1043–1086
13. Rzepecki J., Kruszewska S., Szymańska S.: Ostre zatrucie. *Pestycydy. T. 2*. Instytut Medycyny Pracy, Łódź 2002, ss. 15–125
14. Kamath V., Rajini P.S.: Altered glucose homeostasis and oxidative impairment in pancreas of rats subjected to dimethoate intoxication. *Toxicology* 2007;231:137–146
15. Hsiao C.T., Yang C.C., Deng J.F., Bullard M.J., Liaw S.J.: Acute pancreatitis following organophosphate intoxication. *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* 1996;34(3):343–347
16. Rahimi R., Abdollahi M.: A review on the mechanisms involved in hyperglycemia induced by organophosphorus pesticide. *Pestic. Biochem. Physiol.* 2007;88:115–121
17. Harputluoglu M., Demirel U., Alan H., Ates F., Aladag M., Karıncaoglu M. i wsp.: Pancreatic pseudocyst development due to organophosphate poisoning. *Turk. J. Gastroenterol.* 2007;18:122–125
18. Kalender Y., Kalender S., Uzunhisarcikli M., Ogutcu A., Acikgoz F., Durak D.: Effects of endosulfan on B cells of Langerhans islets in rat pancreas. *Toxicology* 2004;200:205–211
19. Lee H.S.: Acute pancreatitis and organophosphate poisoning — a case report and review. *Singapore Med. J.* 1989;30:599–601
20. Singh S.: Hyperamylasemia and acute pancreatitis following anticholinesterase poisoning. *Hum. Exp. Toxicol.* 2007;26:467–471
21. Ghafour-Rashidi Z., Dermenaki-Farahani E., Aliahmadi A., Esmaily H., Mohammadirad A., Ostad S.N. i wsp.: Protection by cAMP and cGMP phosphodiesterase inhibitors of diazinon-induced hyperglycemia and oxidative/nitrosative stress in rat Langerhans islets cells: molecular evidence for involvement of non-cholinergic mechanisms. *Pestic. Biochem. Physiol.* 2007;87:261–270
22. Kaplan J.G., Kessler J., Rosenberg N., Pack D., Schaumburg H.: Sensory neuropathy associated with Dursban (chlorpyrifos) exposure. *Neurology* 1993;43:2193–2196
23. Pawłowska D.: The effect of acute intoxication with organophosphorus compound on amylase and lipase activity in rats. *Acta Pol. Toxicol.* 1995;3:167–172
24. Abdollahi M., Donyavi M., Pournourmohammadi S., Saadat M.: Hyperglycemia associated with increased hepatic glycogen phosphorylase and phosphoenol pyruvate carboxykinase in rats following sub-chronic exposure to malathion. *Comp. Biochem. Physiol. C: Toxicol. Pharmacol.* 2004;137:343–347
25. Pournourmohammadi S., Fazami B., Ostad S.N., Azizi E., Abdollahi M.: Effects of malathion sub chronic exposure on rat skeletal muscle glucose metabolism. *Environ. Toxicol. Pharmacol.* 2005;19:191–196
26. Begum G., Vijayaraghavan S.: Effect of acute exposure of the organophosphate insecticide rogor on some biochemical aspects of *Clarias batrachus (Linnaeus)*. *Environ. Res.* 1999;80A:80–83
27. Begum G.: Carbofuran insecticide induced biochemical alterations in liver and muscle tissues of the fish *Clarias batrachus* (linn) and recovery response. *Aquat. Toxicol.* 2004;66:83–92
28. Panahi P., Pournourmohammadi S., Ostad S.N., Nikfar S., Minaie B., Abdollahi M.: Stimulatory effects of malathion on the key enzymes activities of insulin secretion in Langerhans Islets, glutamate dehydrogenase and glucokinase. *Toxicol. Mech. Methods* 2006;16:161–167
29. Sarin S., Gill K.D.: Dichlorvos induced alterations in glucose homeostasis: Possible implications on the state of neuronal function in rats. *Mol. Cell. Biochem.* 1999;199:87–92
30. Łukaszewicz-Hussain A.: Rola glutationu i enzymów z nim związanych w procesach antyoksydacyjnych organizmu. *Med. Pr.* 2003;5:473–479
31. Anam K.K., Maitra S.K.: Impact of quinalphos on blood glucose and acetylcholinesterase (AChE) activity in brain and pancreas in a roseringed parakeet (*Psittacula krameri Boralis: Newmann*). *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 1995;29:20–23
32. Gilon P., Henquin J.C.: Mechanisms and physiological significance of the cholinergic control of pancreatic beta-cell function. *Endocr. Rev.* 2001;22:565–604
33. Costa L.G., Shao M., Basker K., Murphy S.D.: Chronic administration of an organophosphorus insecticide to rats alters cholinergic muscarinic receptors in the pancreas. *Chem. Biol. Interact.* 1984;48:261–269
34. Duttaroy A., Zimlikli C.L., Gautam D.: Muscarinic stimulation of pancreatic insulin and glucagon release is abolished in M3 muscarinic acetylcholine receptor-deficient mice. *Diabetes* 2004;53:1714–1720
35. Montgomery M.P., Kamel F., Saldana T.M., Alavanja M.C.R., Handler D.P.: Incident diabetes and pesti-

- cide exposure among licensed pesticide applicators: Agricultural health study, 1993–2003. *Am. J. Epidemiol.* 2008;167:1235–1246
36. Jamshidi H.R., Ghahremani M.H., Ostad S.N., Sharifzadeh M., Dehpour A.R., Abdollahi M.: Effects of diazinon on the activity and gene expression of mitochondrial glutamate dehydrogenase from rat pancreatic Langerhans islets. *Pest. Biochem. Physiol.* 2009;93:23–27
37. Lassiter T.L., Ryde I.T., Levin E.D., Seidler F.J., Slotkin T.A.: Neonatal exposure to parathion alters lipid metabolism in adulthood: Interactions with dietary fat intake and implications for neurodevelopmental deficits. *Brain Res. Bull.* 2010;81:85–91
38. Slotkin T.A., Brown K.K., Seidler F.J.: Developmental exposure of rats to chlorpyrifos elicits sex — selective hyperlipidemia and hyperinsulinemia in adulthood. *Environ. Health Perspect.* 2005;113:1291–1294
39. Sieradzki J.: *Cukrzyca*. Wydawnictwo Medyczne Via medica, Gdańsk 2007
40. Mutschler E.: *Farmakologia i toksykologia*. Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner, Wrocław 2004
41. Moatamedi A.R., Anand C.V.: Glycosuria in organophosphate and carbamate poisoning. *J. Assoc. Physicians India* 2003;51:91–98
42. Shobha T.R., Prakash O.: Glycosuria in organophosphate and carbamate poisoning. *J. Assoc. Physicians India* 2000;48:1197–1199
43. Montgomery M.P., Kamel F., Saldana T.M., Alavanja M.C., Sandler D.P.: Incident diabetes and pesticide exposure among licensed pesticide applicators: agricultural health study, 1993–2003. *Am. J. Epidemiol.* 2008;167(10):1235–1246
44. Beard J., Sladden T., Morgan G., Berry G., Brooks L., McMichael A.: Health impacts of pesticide exposure in a cohort of outdoor workers. *Environ. Health Perspect.* 2003;111(5):724–730
45. Bomser J.A., Quistad G.B., Casida J.E.: Chlorpyrifos oxon potentiates diacylglycerol-induced extracellular signal-regulated kinase (ERK 44/42) activation, possibly by diacylglycerol lipase inhibition. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 2002;178(1):29–36
46. Saldana T.M., Basso O., Hoppin J.A., Baird D.D., Knott C., Blair A. i wsp.: Pesticide exposure and self-reported gestational diabetes mellitus in the Agricultural Health Study. *Diabetes Care* 2007;30(3):529–534
47. Robertson R.P., Jamie S., Hormon J.S.: Diabetes, glucose toxicity, and oxidative stress: A case of double jeopardy for the pancreatic islet β cell. *Free Radic. Biol. Med.* 2006;41:177–184
48. Lassiter T.L., Ryde I.T., MacKillop E.A., Brown K.K., Levin E.D., Seidler F.J. i wsp.: Exposure of neonatal rats to parathion elicits sex-selective reprogramming of metabolism and alters the response to a high-fat diet in adulthood. *Environ. Health Perspect.* 2008;116:1456–1462
49. Lassiter T.L., Brimijoin S.: Rats gain excess weight after developmental exposure to the organophosphorothionate pesticide, chlorpyrifos. *Neurotoxicol. Teratol.* 2008;30(2):125–130
50. Lee W.J., Chong K., Lee Y.C., Ser K.H., Chen S.C., Chen J.C.: Effects of obesity surgery on type 2 diabetes mellitus Asian patients. *World J. Surg.* 2009;2:121–129
51. Shulman G.I., Shulman E.: Decreased muscle glucose transport/phosphorylation is an early defect in the pathogenesis of non-insulin dependent diabetes mellitus. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1995;92:983–987
52. Robertson R.P.: Oxidative stress and impaired insulin secretion in type 2 diabetes. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2006;6:615–619
53. Zwolak A., Jastrzębska I., Tomaszewski M., Kasztelan-Szczerbińska B., Skrzydło-Radomańska B., Daniluk J.: Rola wątroby w rozwoju insulinooporności. *Postępy Nauk Med.* 2010;1:75–80
54. Luo Y., Zhang M.: Multimedia transport and risk assessment of organophosphate pesticides and a case study in the northern San Joaquin Valley of California. *Chemosphere* 2009;75(7):969–978