



ZNACZENIE HORMONALNIE CZYNNYCH ZWIĄZKÓW ZE ŚRODOWISKA W ROZWOJU OTYŁOŚCI

*Katarzyna Iłowiecka¹, Wojciech Koch¹, Lidia Czernicka-Boś¹,
Justyna Zagórska¹*

¹Zakład Żywności i Żywienia, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Polska

Bromatologia i Chemia Toksykologiczna, ISSN (on-line) 2353-9054

Adres do korespondencji

Katarzyna Iłowiecka, Zakład Żywności i Żywienia,
Uniwersytet Medyczny w Lublinie, ul. Chodźki 4a,
20–093 Lublin, Polska; e-mail: katarzyna.ilowiec-
ka@umlub.pl

Źródła finansowania

Nie wskazano źródeł finansowania

Konflikt interesów

Nie istnieje konflikt interesów

Otrzymano: 2022.10.02

Zaakceptowano: 2022.12.05

Opublikowano on-line: 2022.12.30

DOI

10.32383/bct/157164

ORCID

Katarzyna Iłowiecka – 0000-0001-7776-2060

Wojciech Koch – 0000-0001-8749-9657

Lidia Czernicka-Boś – 0000-0002-2291-5370

Justyna Zagórska – 0000-0002-7869-2882

Copyright

© Polskie Towarzystwo Farmaceutyczne

To jest artykuł o otwartym dostępie,

na licencji CC BY NC

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

THE IMPORTANCE OF ENVIRONMENTAL ENDOCRINE DISRUPTING CHEMICALS ON THE OBESITY DEVELOPMENT

Obesity is a chronic disease resulting from an imbalance in the body's energy expenditure. It is estimated that overweight currently affects almost 2 billion people in the world, 650 million of whom are obese. Excessive body weight increases the risk of many non-communicable diseases, mainly cardiovascular disorders, cancer, and metabolic diseases. In addition, obesity is connected with economic, social, and psychological consequences. Obesity is caused by

excessive fat accumulation, which is a consequence of a long-term energy surplus. The causes of extensive body weight are seen in physiological, genetic, behavioral, and environmental determinants, which include active compounds - endocrine disrupting chemicals (EDC) more and more commonly in the environment. Regarding obesity, the subclass of EDC (so-called obesogens), disturbing the body's homeostasis and hormonal processes, was identified. The best-known obesogens that may occur in food include xenoestrogens (bisphenol A), polychlorinated biphenyls, phthalates (BBP – benzyl butyl phthalate; DBP - di-n-butyl phthalate; DEHP – di(2-ethylhexyl) phthalate), heavy metals (arsenic, cadmium, lead, mercury, nickel), and dioxins.

It has been proven that EDC can affect the control of appetite or disturb the energy balance of the body towards storing the kilocalories consumed (the thrifty phenotype hypothesis). Obesogens are believed to predispose individuals to weight gain, especially in the case of their exposure in an early period of life.

The impact of EDC on the development of obesity has been documented. Among the potential mechanisms of obesogens, the impact on adipogenesis, the influence on the PPAR receptor, and thyroid homeostasis disorders are most often mentioned. Further scientific research is needed, especially in assessing the dose-response relationship to develop an effective health policy that protects against the harmful effects of EDC.

This article reviews the current clinical studies on the potential relationship between exposure to EDC and the risk of developing obesity.

Keywords: obesity, endocrine disrupting chemicals, obesogenes, environment, Bisphenol A.

WSTĘP

Otyłość jest przewlekłą chorobą (5B81, Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD – 11) wynikającą z zaburzenia równowagi energetycznej organizmu, spowodowanego zbyt wysoką podażą energii z pożywieniem w stosunku do potrzeb energetycznych ustroju [1]. Otyłość charakteryzuje się nadmiernym nagromadzeniem tkanki tłuszczowej w organizmie ($\geq 35\%$ u kobiet oraz $\geq 25\%$ u mężczyzn), polegającym na zwiększeniu ilości tłuszczu w komórkach tłuszczowych (hipertrofia) i/lub zwiększeniu liczby komórek tłuszczowych (hiperplazja). Taki stan rzeczy prowadzi do uszkodzenia czynności i struktury poszczególnych narządów czy układów, zaburzeń fizjologicznych, biochemicznych lub psychologicznych, a ostatecznie do skrócenia oczekiwanego czasu życia.

Oprócz nadmiernie wysokiego otyłszczenia organizmu do typowych objawów otyłości można zaliczyć m.in.: rozstępy, ginekomastię – w przypadku mężczyzn, ograniczoną zdolność ruchu, przewlekły stan zapalny czy zaburzenia stężenia hormonów produkowanych przez adipocyty. Wraz z wiekiem wzrasta nagromadzenie tkanki tłuszczowej wisceralnej (w obrębie jamy brzusznej), nasileniu ulega również redystrybucja tłuszczu do tkanki mięśniowej, natomiast ilość podskórnej tkanki tłuszczowej (m.in. z okolic brzucha, ud i łydek) zmniejsza się [2]. Szacuje się, że problem nadmiernej masy ciała aktualnie dotyczy niemal 2 miliardów osób na świecie, spośród których 650 milionów cierpi na otyłość [3].

Według stanowiska Światowej Organizacji Zdrowia (ang. *World Health Organization*, WHO) główną przyczyną nadwagi i otyłości jest brak równowagi między wartością energetyczną spożywanego pokarmu a zapotrzebowaniem energetycznym organizmu, spowodowany przez zwiększone spożycie wysokokalorycznej żywności bogatej w tłuszcz oraz obniżenie aktywności fizycznej, wynikające z nieaktywnego trybu życia, siedzącej pracy, dostępności środków transportu i postępującej urbanizacji [4]. Na podstawie badań naukowych i obserwacji epidemiologicznych wykazano, że są to dwa najbardziej istotne i bezpośrednie czynniki powodujące nadmierny przyrost masy ciała. Jednak klasyfikacja otyłości jako choroby spowodowała, że oprócz wymienionych wyżej prostych zależności, zaczęto zwracać uwagę na bardziej złożone mechanizmy powiązane z determinantami fizjologicznymi, genetycznymi czy behawioralnymi, które sprzyjają występowaniu nadmiernej masy ciała oraz utrudniają próby jej redukcji [5, 6]. W tym kontekście bardzo często wymieniane są także czynniki środowiskowe, do których zalicza się coraz powszechniej występujące w otoczeniu hormonalnie czynne związki (ang. *endocrine disrupting chemicals*, EDC) [7].

Celem pracy był przegląd literatury dotyczącej potencjalnego związku między ekspozycją na obesogeny środowiskowe a ryzykiem rozwoju nadmiernej masy ciała. Podczas opracowywania artykułu korzystano z baz danych: Google Scholar, PubMed oraz ScienceDirect, wpisując ha-

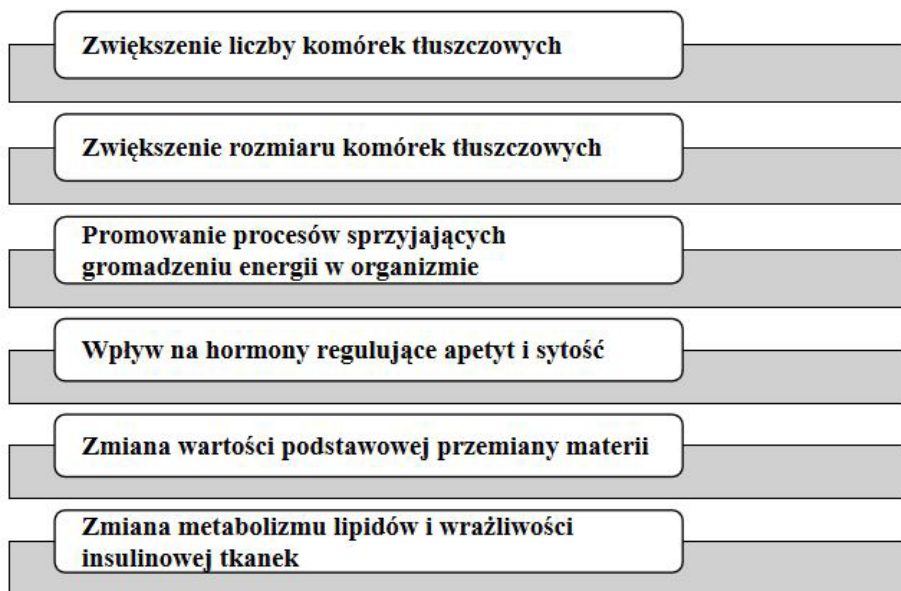
sła: „obesogeny”, „hormonalnie czynne związki otyłość”, „obesogenes”, oraz „endocrine disrupting chemicals obesity”.

HORMONALNIE CZYNNNE ZWIĄZKI W ŚRODOWISKU ZWIĄZANE Z OTYŁOŚCIĄ

W odniesieniu do otyłości, zidentyfikowano podklasę środowiskowych EDC (tzw. obesogenów), zakłócających homeostazę organizmu i procesy hormonalne poprzez zmianę metabolizmu lipidów, promowanie adipogenezy oraz akumulacji tłuszczu [8]. Dowiedziono, że EDC mogą także wpływać na kontrolę apetytu czy zaburzać równowagę energetyczną ustroju w kierunku gromadzenia spożytych kilokalorii (tzw. teoria oszczędnego fenotypu) [9]. Uważa się, że obesogeny mogą predysponować jednostki do przyrostu masy ciała, szczególnie w przypadku ekspozycji we wczesnym okresie życia. W tym kontekście często przytaczany jest przykład dietylostylbestrolu – wycofanego z użycia w 1997 r. niesteroidowego estrogenu, stosowanego w terapii hormonalnej i antykoncepcji, który przyczynia się do wystąpienia otyłości u zwierząt, gdy kontakt z nim występuje w czasie tzw. wrażliwego okresu rozwoju młodocianego osobnika (okres prenatalny i/lub noworodkowy) [10]. Podobnie, wykazano że wczesna ekspozycja na bisfenol A zmienia zarówno presynaptyczną, jak i postsynaptyczną aktywność dopaminy w obszarach mózgu, które odpowiadają za skłonność do uzależnień czy impulsywnego zachowania [11]. Zatem kompulsywne wzorce odżywiania, obserwowane u dorosłych osób z otyłością, mogą być częściowo spowodowane zmianami indukowanymi przez EDC w programowaniu neuronowym we wczesnym okresie życia.

Działanie obesogenów nie jest w pełni wyjaśnione i aktualnie stanowi przedmiot wielu badań naukowych. Wśród najczęściej przedstawianych mechanizmów wymienia się oddziaływanie EDC na receptor aktywowany przez proliferatory peroksosomów gamma (PPAR γ). Jest on głównym regulatorem stymulującym adipogenezę. Poprzez wpływ na macierzyste komórki multipotentjalne w procesie różnicowania i rozwoju adipocytów

zwiększa ryzyko wystąpienia otyłości [12]. Oprócz wpływu na szlak PPAR, obesogeny mogą współdziałać z receptorami hormonów steroidowych, np. androgenów, estrogenów czy progesteronu, powodując nieprawidłowości w regulacji metabolizmu [13]. Zauważono również podobieństwo w budowie pomiędzy niektórymi EDC (np. pestycydami chloroorganicznymi) a hormonami tarczycy. Z tego względu obesogeny mogą mieć związek z zaburzeniami homeostazy tarczycy i tym samym sprzyjać przyrostowi masy ciała [14]. Wymienione wyżej informacje podsumowuje rycina 1.



Rycina. 1. Potencjalne mechanizmy działania obesogenów.

Figure. 1. Potential obesogenic mechanisms of EDC.

Chociaż zaproponowana w 2002 r. hipoteza toksyn chemicznych wyjaśniających globalną epidemię otyłości [15] początkowo wzbudzała wiele kontrowersji w środowisku naukowym, na przestrzeni ostatnich lat odkryto i scharakteryzowano kilkadziesiąt środowiskowych substancji i związków potencjalnie sprzyjających rozwojowi nadmiernej masy ciała. Do najlepiej poznanych obesogenów, które mogą występować w żywności należą:

bisfenol A, polichlorowane bifenyle, ftalany (sole i estry kwasu ftalowego), metale ciężkie oraz dioksyny.

Bisfenol A

Bisfenol A (BPA) jest odkrytym w 1891 r. organicznym związkiem z rodziny fenoli, szeroko wykorzystywanym w produkcji tworzyw sztucznych, żywic epoksydowych, poliestrów czy polieterów. BPA znajduje także zastosowanie jako przeciwutleniacz w środkach kosmetycznych i spożywczych oraz jest składnikiem plastików i powłok pokrywających metalowe puszki, będące opakowaniami żywności [16]. Niewielkie ilości BPA mogą uwalniać się z wielkocząsteczkowych polimerów i zanieczyszczać żywność lub napoje. Skala tej migracji jest uzależniona od kilku czynników, do których należą m.in.: temperatura, pH, czas kontaktu z produktem spożywczym czy rodzaj produktu.

BPA może wpływać na homeostazę organizmu w tym na pracę układu hormonalnego poprzez zdolność łączenia się z innymi związkami, a także z uwagi na strukturę chemiczną, która umożliwia dopasowanie się do miejsca wiązania receptora estrogenowego. Sugeruje się, że bisfenol A przyczynia się do zmian strukturalnych w obrębie adipocytów, predysponując do rozwoju zwiększonych ilości tkanki tłuszczowej [17]. W kilku pracach dowiedziono także, że BPA zmienia niektóre funkcje metaboliczne. Jednak głównym ograniczeniem tych badań jest wykorzystanie w nich mikromolowych (μM) dawek BPA, podczas gdy w środowisku obserwuje się występowanie tego związku na poziomie nanomoli (nM). Dopóki bisfenolowi A nie zostanie udowodnione aktywne działanie w organizmie ludzkim w stężeniach zbliżonych do środowiskowych, pozostanie niejasnym, czy związek ten stanowi realne ryzyko dla zdrowia. Powyższa kwestia wymaga doprecyzowania, gdyż BPA często wykazuje nieliniowy efekt działania, zależny od dawki – w kształcie „U” lub odwróconym kształcie „U” [18].

Liczne badania epidemiologiczne potwierdzają powszechną ekspozycję ludzi na BPA. Jako związek lipofilny może gromadzić się w tłuszczu, m.in. jego obecność stwierdzono w próbkach pobranych z tkanki tłuszczo-

wej piersi. Dodatkowo poziomy bisfenolu A w zakresie od 0,2 do 10 ng/mL wykryto w osoczu ludzkich płodów i osobników dorosłych, a także w mleku kobiet karmiących [19]. W jednym z badań dowiedziono obecności BPA w surowicy krwi pępowinowej (0,026–2,569 ng/mL), co potwierdza narażenie nienarodzonych organizmów na ten związek. W niedawno opublikowanej metaanalizie obejmującej 10 badań przekrojowych (n = 27 993 osób) wszyscy uczestnicy charakteryzowali się oznaczalnymi poziomami BPA w pobranych próbkach moczu [17]. Podobnie jak inne obesogeny, BPA może przedostać się do organizmu przez układ pokarmowy, oddechowy lub drogą dermalną.

Związek pomiędzy wpływem narażenia na bisfenol A a występowaniem otyłości u dzieci był badany przez Vafeiadi i wsp. [20], stężenie BPA w moczu było mierzone u pięciuset kobiet w I trymestrze ciąży, a następnie u dzieci w wieku 2,5 oraz 4 lat. Uzyskane wyniki dowiodły, że wyższe stężenie bisfenolu A w próbkach moczu czteroletnich dzieci było związane ze wzrostem wartości Wskaźnika Masy Ciała (*Body Mass Index*, BMI), obwodu tali oraz grubości fałdu skórno-tłuszczowego [20]. Li i wsp. [21] wykazali, że stężenie BPA w moczu dodatnio korelowało z wystąpieniem nadmiernej masy ciała u dziewczynek w wieku 9–12 lat, nie wykazano natomiast takiej zależności u chłopców oraz starszych dziewcząt. Również w przypadku dorosłych stwierdzono dodatnią korelację pomiędzy poziomem BPA w organizmie a ryzykiem otyłości. Zależność dawka-odpowiedź wykazała, że wzrost stężenia BPA o 1 ng/mL zwiększał ryzyko wystąpienia otyłości o 11% niezależnie od płci i wieku [17]. Z drugiej strony, istnieją doniesienia naukowe dotyczące zarówno modeli ludzkich, jak i zwierzęcych, gdzie nie znaleziono bezpośrednich powiązań między ekspozycją na bisfenol A i przyrostem masy ciała, co sugeruje potrzebę dodatkowych badań w celu jednoznacznego określenia wpływu BPA na organizm [22].

W literaturze naukowej wskazuje się na brak danych umożliwiających ocenę związku czasowego między ekspozycją na BPA a rozwojem otyłości. Z tego względu konieczne jest prowadzenie dalszych badań prospektywnych.

Ftalany

Ftalany to estry i sole kwasu ftalowego (1,2-benzodikarboksyłowego). Do najpopularniejszych związków z tej grupy zalicza się: ftalan benzylo-butylu (BBP), ftalan di-n-butylu (DBP) czy ftalan di-2-etyloheksylu (DEHP). Są one wykorzystywane w wielu gałęziach przemysłu, głównie w celu nadania elastyczności i miękkości wyrobom z tworzyw sztucznych, przez co stają się one bardziej wytrzymałe oraz wykazują lepsze cechy użytkowe. Ftalany stosuje się przy produkcji np. odzieży przeciwdeszczowej, wykładzin winylowych czy plastików samochodowych. Związki te wchodzi również w skład produktów z polichlorku winylu PVC (plastikowe woreczki, zabawki), kosmetyków, detergentów czy odświeżaczy powietrza [23]. Pod wpływem wysokiej temperatury ($> 50^{\circ}\text{C}$) lub promieniowania UV, ftalany mogą uwalniać się z zawierających je produktów i tym samym migrować do środowiska – atmosfery i wody. Dowiedziono, że skażona w procesie technologicznym żywność jest głównym źródłem narażenia na ftalany. Do narażenia może dojść także przez kontakt ze skórą oraz wdychanie zanieczyszczonego powietrza [24].

Ftalany podobnie jak BPA wykazują właściwości lipofilne. Cecha ta umożliwia im przenikanie przez błony biologiczne komórek i docieranie do ich wnętrza. Łatwo także przedostają się przez barierę krew-łożysko, przez co już w okresie prenatalnym może dojść do narażenia organizmu na szkodliwe działanie związków. Dodatkowo lipofilność predysponuje je do kumulowania w pokarmach tłuszczowych, np. maśle, serach, mięsie czy rybach [25].

Sugeruje się, że ftalany mogą wpływać na adipogenezę, oddziałując na receptory $\text{PPAR}\alpha$ i $\text{PPAR}\gamma$, a także regulują homeostazę lipidów i glukozy w tkance tłuszczowej oraz wątrobie. Badanie zależności pomiędzy występowaniem otyłości u 707 amerykańskich dzieci w wieku 4–7 lat a prenatalnym narażeniem na ftalany wykazało, że stężenie ftalanu (mono(3-karboksypropylu)) w próbkach moczu matek istotnie korelowało z występowaniem nadmiernej masy ciała u dzieci [26]. Podobnie Stahlhut i wsp. [27] dowiedli, że stężenie metabolitów monobenzylu (MBzP)

i mono-etylo-heksylu (MEHP) w moczu dorosłych mężczyzn statystycznie istotnie było związane ze zwiększonym obwodem pasa u uczestników i zmniejszoną wrażliwością tkanek na insulinę.

Zagrożenia związane z ekspozycją na ftalany wynikają głównie z ich wpływu na układ hormonalny. Związki te zostały sklasyfikowane jako predysponujące do zaburzeń endokrynych oraz toksyczne dla rozrodczości. Należy podkreślić, że większość aktualnie dostępnych badań dotyczących skutków narażenia na działanie ftalanów została przeprowadzona na modelach zwierzęcych [22].

Polichlorowane bifenyle

Polichlorowane bifenyle (PCB) należą do związków organicznych powstałych w wyniku podstawienia niektórych atomów wodoru w pierścieniach bifenylu, atomami chloru. PCB są określane jako trudno usuwalne zanieczyszczenia powietrza, powstałe przede wszystkim na skutek spalania odpadów przemysłowych, zawierających tworzywa sztuczne. Polichlorowane bifenyle charakteryzuje dobra rozpuszczalność w rozpuszczalnikach organicznych, tłuszczach oraz umiarkowana w wodzie, przez co powszechnie zanieczyszczają atmosferę (znaczne ilości odkryto w kurzu i powietrzu) oraz kolejne ogniwa łańcucha pokarmowego [23]. W 2010 r. zakazano stosowania PCB w Polsce, jednak ich odporność na biodegradację sprawia, że w dalszym ciągu stanowią jedną z głównych grup związków zanieczyszczających środowisko. Do głównych żywnościowych źródeł polichlorowanych bifenyli zalicza się ryby morskie, zwłaszcza ze zbiorników z zamkniętą lub z ograniczoną wymianą wody.

Istnieją dowody naukowe wskazujące, że PCB gromadzą się w tkance tłuszczowej ludzi i mogą być czynnikiem związanym z wystąpieniem nadmiernej masy ciała. Udowodniono związek pomiędzy obwodem talii i wartością wskaźnika BMI a poziomem trwałych zanieczyszczeń organicznych w organizmie, co sugeruje udział PCB w trwającej epidemii otyłości [22]. Aktualnie publikowane są dane dokumentujące związek między polichlorowanymi bifenylami a zespołem metabolicznym. Doniesienia

z ostatnich kilku lat wskazują, że narażenie na polichlorowane bifenyle w okresie prenatalnym jest ściśle związane z rozwojem otyłości w dzieciństwie [28].

Wśród potencjalnych mechanizmów wpływu PCB na przyrost masy ciała wymienia się ich bezpośrednie oddziaływanie na tarczycę. Polichlorowane bifenyle mogą obniżać stężenie tyroksyny i trijodotyroniny (hormonów tarczycy), doprowadzając do hipertrofii lub hiperplazji. Mogą również zaburzać wydzielanie hormonów przysadki mózgowej (hormon tyreotropowy, TSH) lub neurohormonów podwzgórza (tyreoliberyna, TRH), przyczyniając się do wystąpienia niedoczynności tarczycy. Zbliżona budowa przestrzenna hormonów tarczycy oraz PCB może zaburzać homeostazę tyroksyny i trijodotyroniny, w wyniku oddziaływania PCB na ich receptory. Wykazano także, że hydroksylowane metabolity PCB charakteryzują się nawet 4–8 krotnie większym powinowactwem do białka przenoszącego hormony tarczycy [29].

Dioksyny

Dioksyny i związki dioksynopodobne (ang. *dioxin-like compounds*, DLCs) są jednymi z najlepiej poznanych kontaminantów. Podobnie jak PCB, zaliczane są do trwałych zanieczyszczeń organicznych. Przedostają się do środowiska w wyniku spopielenia i spalania odpadów (np. szlamów z oczyszczalni ścieków), produkcji stali, przetwarzania chloru czy chloroorganicznych herbicydów. Związki te do atmosfery dostają się także w wyniku naturalnych reakcji, np. podczas wybuchów wulkanów lub pożarów lasów. Podobnie jak wcześniej opisane ECD, dioksyny do organizmu dostają się drogą oddechową, pokarmową oraz przezskórną. Kumulują się w tkance tłuszczowej i wątrobie [30].

Wpływ dioksyn na przyrost masy ciała nie został w pełni wyjaśniony, a wyniki uzyskane z nielicznych badań epidemiologicznych określających związek pomiędzy narażeniem na dioksyny a rozwojem otyłości są niejednoznaczne. W ostatnich latach wykazano m.in., że ekspozycja okołoporodowa na dioksyny i DLCs była związana z przyspieszonym wzrostem

niemowląt i zwiększoną wartością BMI u dziewcząt w wieku szkolnym [31]. Istnieją także prace potwierdzające wpływ dioksyn na rozwój otyłości brzusznej oraz insulinooporności [32].

Mechanizm działania dioksyn jako obesogenów jest zbliżony do PCB. Niekorzystne efekty narażenia na dioksyny mogą skutkować m.in. podwyższonym stężeniem TSH czy zaburzeniami czynności tarczycy, spowodowanymi podobieństwem w budowie dioksyn i hormonów tarczycy [33].

Dioksyny w żywności zidentyfikowano w niemal wszystkich rejonach świata. Najwyższe poziomy tych związków występują w produktach mlecznych, mięsach, rybach i skorupiakach [34].

Metale ciężkie

Obecność metali ciężkich w żywności jest powszechnym zjawiskiem i niebezpieczeństwem mającym bezpośredni wpływ na zdrowie [35]. Udokumentowano powiązania pomiędzy narażeniem na arsen, kadm, ołów, rtęć czy nikiel a wystąpieniem zaburzeń, które mogą w konsekwencji powodować rozwój nadmiernej masy ciała [36].

Wyniki przeprowadzonych badań nie są jednoznaczne. Eksperymentalne próby *in vivo* wykazały istotny wpływ ekspozycji na rtęć, kadm i ołów w kontekście wystąpienia otyłości. Z kolei badania *in vitro* ujawniły zarówno nasilenie, jak i obniżenie adipogenezy. Porównanie istniejących badań pod kątem dawki i drogi narażenia wykazało, że wpływ ekspozycji na metale ciężkie na rozwój tkanki tłuszczowej może być zależny od dawki. Paradoksalnie udowodniono, że nasiloną adipogenezę można zaobserwować przy niskiej ekspozycji na kontaminant, podczas gdy hamowanie różnicowania się komórek tłuszczowych odnotowano przy wysokim narażeniu na metale ciężkie [37]. Jednak bezpośrednia zależność dawka-odpowiedź została opisana tylko w jednym badaniu dotyczącym arsenu [38]. Należy podkreślić, że obie wymienione wyżej sytuacje mogą znacząco przyczynić się do zaburzeń metabolicznych z powodu zaburzenia homeostazy organizmu. Hamowanie adipogenezy prowadzi do nasilonej lipolizy i zwiększonego wydzielania wolnych kwasów tłuszczowych, co często określane

jest mianem ektopowego gromadzenia się lipidów. W takiej sytuacji tkanka tłuszczowa staje się niewydolna w zakresie magazynowania energii. Z kolei stymulacja adipogenezy indukowana przez metale ciężkie może powodować zwiększenie akumulacji tkanki tłuszczowej i rozwój otyłości [37].

PODSUMOWANIE

Istnieje coraz więcej dowodów naukowych potwierdzających wpływ hormonalnie czynnych związków ze środowiska na rozwój otyłości. Wśród potencjalnych mechanizmów działania obesogenów najczęściej wymienia się wpływ na proces adipogenezy, oddziaływanie na receptor PPAR γ oraz zaburzenia homeostazy pracy tarczycy. Konieczne są dalsze badania naukowe, szczególnie oceniające zależność dawka-odpowiedź w celu opracowania skutecznej polityki zdrowotnej, chroniącej przed szkodliwym działaniem ECD.

PIŚMIENNICTWO

1. International Classification of Diseases (ICD) (online) 2022. Dostępny w Internecie: <https://www.who.int/standards/classifications/classification-of-diseases>. Dostęp 27.09.2022.
2. Zamboni M, Mazzali G, Zoico E, et al. Health consequences of obesity in the elderly: a review of four unresolved questions. *Int J Obes* 2005; 29(9): 1011–1029. doi:10.1038/sj.ijo.0803005.
3. World Health Organization, Obesity. (online) 2022. Dostępny w Internecie: https://www.who.int/health-topics/obesity#tab=tab_1. Dostęp: 11.08.2022 r.
4. World Health Organization Consultation on Obesity: preventing and managing the global epidemic : report of a WHO consultation. (online) 2000. Dostępny w Internecie: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42330>. Dostęp 27.09.2022.
5. Safaei M, Sundararajan EA, Driss M, Boulila W, Shapi'i A. A systematic literature review on obesity: Understanding the causes & consequences of obesity and reviewing various machine learning approaches used to predict obesity. *Comput Biol Med*. 2021; 136: 104754. doi:10.1016/j.compbiomed.2021.104754.
6. Wright SM, Aronne LJ. Causes of obesity. *Abdom Imaging* 2012; 37(5): 730–732. doi:10.1007/s00261-012-9862-x.
7. Gore AC, Chappell VA, Fenton SE, et al. EDC-2: The Endocrine Society's Second Scientific Statement on Endocrine-Disrupting Chemicals. *Endocr Rev*. 2015; 36(6): E1-E150. doi:10.1210/er.2015-1010.
8. Grün F, Blumberg B. Endocrine disruptors as obesogens. *Mol Cell Endocrinol*. 2009; 304(1–2): 19–29. doi:10.1016/j.mce.2009.02.018.
9. Nadal A, Quesada I, Tudurí E, Nogueiras R, Alonso-Magdalena P. Endocrine-disrupting chemicals and the regulation of energy balance. *Nat Rev Endocrinol*. 2017; 13(9): 536–546. doi:10.1038/nrendo.2017.51.
10. Newbold RR. Developmental exposure to endocrine-disrupting chemicals programs for reproductive tract alterations and obesity later in life1234. *Am J Clin Nutr*. 2011; 94(6): 1939–1942. doi:10.3945/ajcn.110.001057.

11. Adriani W, Seta DD, Dessi-Fulgheri F, Farabollini F, Laviola G. Altered profiles of spontaneous novelty seeking, impulsive behavior, and response to D-amphetamine in rats perinatally exposed to bisphenol A. *Environ Health Perspect.* 2003; 111(4): 395–401.
12. Janesick A, Blumberg B. Minireview: PPAR γ as the target of obesogens. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2011; 127(1–2): 4–8. doi:10.1016/j.jsbmb.2011.01.005.
13. Clegg DJ. Minireview: The Year in Review of Estrogen Regulation of Metabolism. *Mol Endocrinol.* 2012; 26(12): 1957–1960. doi:10.1210/me.2012–1284.
14. Liu C, Shi Y, Li H, Wang Y, Yang K. p,p'-DDE disturbs the homeostasis of thyroid hormones via thyroid hormone receptors, transthyretin, and hepatic enzymes. *Horm Metab Res.* 2011; 43(6): 391–396. doi:10.1055/s-0031-1277135.
15. Baillie-Hamilton PF. Chemical toxins: a hypothesis to explain the global obesity epidemic. *J Altern Complement Med.* 2002; 8(2): 185–192. doi:10.1089/107555302317371479.
16. Mikołajewska K, Stragierowicz J, Gromadzińska J. Bisphenol A – Application, sources of exposure and potential risks in infants, children and pregnant women. *Int J Occup Med Environ Health.* 2015; 28(2): 209–241. doi:10.13075/ijomeh.1896.00343.
17. Wu W, Li M, Liu A, et al. Bisphenol A and the Risk of Obesity a Systematic Review With Meta-Analysis of the Epidemiological Evidence. *Dose-Response.* 2020; 18(2) doi:10.1177/1559325820916949.
18. Alonso-Magdalena P, Rivera FJ, Guerrero-Bosagna C. Bisphenol-A and metabolic diseases: epigenetic, developmental and transgenerational basis. *Environ Epigenetics.* 2016; 2(3). doi:10.1093/eep/dvw022.
19. Fernandez SV, Huang Y, Snider KE, Zhou Y, Pogash TJ, Russo J. Expression and DNA methylation changes in human breast epithelial cells after bisphenol A exposure. *Int J Oncol.* 2012; 41(1): 369–377. doi:10.3892/ijo.2012.1444.
20. Vafeiadi M, Roumeliotaki T, Myridakis A, et al. Association of early life exposure to bisphenol A with obesity and cardiometabolic traits in childhood. *Environ Res.* 2016; 146: 379–387. doi:10.1016/j.envres.2016.01.017.
21. Li DK, Miao M, Zhou, et al. Urine bisphenol-A level in relation to obesity and overweight in school-age children. *PLoS One* 2013; 8(6): e65399. doi:10.1371/journal.pone.0065399.
22. Heindel JJ, Newbold R, Schug TT. Endocrine disruptors and obesity. *Nat Rev Endocrinol.* 2015; 11(11): 653–661. doi:10.1038/nrendo.2015.163.
23. Kulik-Kupka K, Nowak J, Korzonek-Szlacheta I, Zubelewicz-Szkodzińska B. Wpływ dysruptorów endokrynych na funkcje organizmu. *Postępy Hig Med Dosw.* 2017; 71: 1231–1238. doi:10.5604/01.3001.0010.7748.
24. Sobczak A. Czynniki Chemiczne w Środowisku zagrażające zdrowiu ludzi. *Med Śr.* 2012; 15(1): 7–17.
25. Chmielewski J, Rutkowski A, Wójtowicz B, et al. Uwalnianie ftalanów do środowiska i związane z tym zagrożenia zdrowotne. *Przemysł Chem.* 2019; 98(1): 41–45.
26. Buckley JP, Engel SM, Braun JM, et al. Prenatal Phthalate Exposures and Body Mass Index Among 4- to 7-Year-old Children: A Pooled Analysis. *Epidemiol Camb Mass.* 2016; 27(3): 449–458. doi:10.1097/EDE.0000000000000436.
27. 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): 876–882. doi:10.1289/ehp.9882.
28. Tang-Péronard JL, Heitmann BL, Andersen HR, et al. Association between prenatal polychlorinated biphenyl exposure and obesity development at ages 5 and 7 y: a prospective cohort study of 656 children from the Faroe Islands 1234. *Am J Clin Nutr.* 2014; 99(1): 5–13. doi:10.3945/ajcn.113.066720.
29. Stec M, Kurzeja E, Kościółek A, Pawłowska-Góral K. Zagrożenia wynikające z narażenia na dioksyny i dioksynopodobne polichlorowane bifenyle. *Probl Hig Epidemiol.* 2012; 93(4): 639–646.
30. Zukiewicz-Sobczak W, Chmielewska-Badora J, Krasowska E, Wojtyła A, Piątek J. Wpływ dioksyn na środowisko i organizm człowieka. *Med Ogólna Nauki O Zdrowiu.* 2012; 18(1): 59–63.
31. Iszatt N, Stigum H, Govarts E, et al. Perinatal exposure to dioxins and dioxin-like compounds and infant growth and body mass index at seven years: A pooled analysis of three European birth cohorts. *Environ Int.* 2016; 94: 399–407. doi:10.1016/j.envint.2016.04.040.
32. Chang JW, Chen HL, Su HJ, Lee CC. Abdominal Obesity and Insulin Resistance in People Exposed to Moderate-to-High Levels of Dioxin. *PLoS One* 2016; 11(1). doi:10.1371/journal.pone.0145818.

33. Goodman JE, Kerper LE, Boyce CP, Prueitt RL, Rhomberg LR. Weight-of-evidence analysis of human exposures to dioxins and dioxin-like compounds and associations with thyroid hormone levels during early development. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2010; 58(1): 79–99. doi:10.1016/j.yrtph.2010.04.008.
34. Malisch R, Kotz A. Dioxins and PCBs in feed and food--review from European perspective. *Sci Total Environ.* 2014; 491–492: 2–10. doi:10.1016/j.scitotenv.2014.03.022.
35. Koch W, Czop M, Howiecka K, Nawrocka A, Wiącek D. Dietary Intake of Toxic Heavy Metals with Major Groups of Food Products-Results of Analytical Determinations. *Nutrients* 2022; 14(8). doi:10.3390/nu14081626.
36. Wang X, Mukherjee B, Park SK. Associations of cumulative exposure to heavy metal mixtures with obesity and its comorbidities among U.S. adults in NHANES 2003–2014. *Environ Int.* 2018; 121(1): 683–694. doi:10.1016/j.envint.2018.09.035.
37. Tinkov AA, Aschner M, Ke T, et al. Adipotropic effects of heavy metals and their potential role in obesity. *Fac Rev.* 2021; 10: 32. doi:10.12703/r/10-32.
38. Shearer JJ, Figueiredo Neto M, Umbaugh CS, Figueiredo ML. In Vivo Exposure to Inorganic Arsenic Alters Differentiation-Specific Gene Expression of Adipose-Derived Mesenchymal Stem/Stromal Cells in C57BL/6J Mouse Model. *Toxicol Sci.* 2017; 157(1): 172–182. doi:10.1093/toxsci/kfx026.