



Aleksandra Zyska, Weronika Gawrys, Andrzej Ślęzak

Politechnika Częstochowska

Instytut Nauk o Zdrowiu i Żywieniu

al. Armii Krajowej 36b, 42–200 Częstochowa

WPŁYW TOKSYN PRZEMYSŁOWYCH I SUBSTANCJI SZKODLIWYCH NA ORGANIZM CZŁOWIEKA

Streszczenie. Problemy zdrowotne w krajach wysoko uprzemysłowionych zarówno wśród dzieci, jak i dorosłych są wynikiem działania toksyn przemysłowych oraz substancji szkodliwych na organizm człowieka. Jednym z najważniejszych i niepożądanych efektów występowania toksyn przemysłowych jest wpływ na powstawanie nadwagi i otyłości, która została uznana przez Światową Organizację Zdrowia (WHO) za epidemię XXI wieku. Podłoże obecnej epidemii otyłości jest kontrowersyjne. Istniejąca hipoteza, iż otyłość jest konsekwencją braku równowagi pomiędzy spożyciem energii a brakiem aktywności fizycznej jest kwestionowana poprzez obserwacje i badania naukowe. Wysuwanych jest coraz więcej teorii na temat etiologii otyłości, nie związanych ze stylem życia, do których zalicza się między innymi: toksyny środowiskowe, substancje dodawane do żywności czy interakcję pomiędzy czynnikami genetycznymi i środowiskowymi.

Artykuł przedstawia aktualny stan wiedzy na temat ryzyka zdrowotnego związanego z otyłością a czynnikami zewnętrznymi środowiskowymi wpływającymi na jej rozwój.

Słowa kluczowe: toksyny przemysłowe, substancje endokrynnie czynne, czynniki otylogenne, zaburzenia metabolizmu.

THE IMPACT OF INDUSTRIAL TOXINS AND HARMFUL SUBSTANCES ON THE HUMAN BODY

Abstract. The health problems in highly developed countries' among children as well as adults are the results of industrial toxins and harmful substances on human body. One of the most important and most unwanted effects of occurrence of industrial toxins is the impact on becoming overweight and obesity, which recognized by the World Health Organization (WHO) as the epidemics of the XX. The basis of the ongoing obesity epidemic is controversial. The existing hypothesis that obesity is the consequence of the

lack of balance between the energy intake and the lack of physical activity is challenged by observations and scientific research. More and more theories on the etiology of obesity not connected with lifestyle are proposed. According to these theories obesity may be attributed to other factors such as: environmental toxins, food additives or the interaction between genetic and environmental agents.

The article presents the current state of knowledge on health risk connected to obesity and external factors – environmental agents facilitating the emergence of obesity.

Keywords: industrial toxins, endocrine active substances, obesity causing agents, metabolic disorders.

Wprowadzenie

Panuje powszechny pogląd, że jednym z najważniejszych czynników służących zachowaniu dobrego zdrowia proporcjonalnego do wieku, jest prawidłowa masa ciała, której przykładami ilustrującymi są wskaźniki antropometryczne BMI (body mass index), WCR (wist-hip ratio), ABSI (a body shape index), etc. [3, 15]. Dla prawidłowej masy ciała wartość BMI jest zawarty w przedziale od 18,5 do 24,9 kg/m², a w przypadku nadwagi - od 25 do 29,9 kg/m². Otyłość występuje wtedy, gdy BMI ≥ 30 kg /m² [19].

Natomiast w ostatnich latach nastąpił dramatyczny wzrost liczby otyłych osób. Nadwaga i otyłość stanowią poważny problem epidemiologiczny na świecie, jak również i w Polsce. Problem ten dotyka nie tylko ludzi, ale wg E. Lange niepokój budzi coraz częściej występująca nadwaga wśród dzieci i młodzieży [17]. Wg raportu WHO z 2005 roku nadwaga i otyłość dotyka ok. 1,6 mln ludzi na świecie. Jest ona problemem nie tylko ludzi w krajach rozwiniętych, ale dotyczy również mieszkańców krajów rozwijających się [32], także Polski. Według wyników badań antropometrycznych BMI przeprowadzonych podczas Wieloośrodkowego Ogólnopolskiego Badania Stanu Zdrowia Ludności w latach 2003–2005 oraz 2013–2014, wynika, iż odsetek osób z nadwagą w Polsce w grupie wieku 20–74 lat wzrósł w przypadku mężczyzn z 40,2% do 43,1%, a u kobiet z 27,7% do 29,5%. Natomiast porównując występowanie otyłości wśród mężczyzn i kobiet, odsetek osób otyłych wśród mężczyzn wzrósł z 20,0% do 24,2%, a wśród kobiet z 22,3% do 23,4% [28].

Przyczyną nadwagi i otyłości jest zachwianie bilansu energetycznego, który uwarunkowany jest różnorodnymi czynnikami etiologicznymi oraz/bądź patogenetycznymi. Osoby otyłe cierpią na zaburzenia wtórne zwiększające ryzyko występowania zespołu metabolicznego związanego z nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą typu 2 i dyslipidemią, chorobami układu pokarmowego: chorobą refluksową, kamicą żółciową, rakiem gruczołu krokowego czy niealkoholowym stłuszczeniem wątroby [12]. Wśród osób otyłych znacznie częściej występują choroby układu krążenia: choroba niedokrwienna serca, niewydolność

serca, zatorowość płucna i żylaki kończyn dolnych [5, 20]. Najpoważniejszą konsekwencją otyłości jest cukrzyca typu 2 oraz zwiększenie ryzyka wystąpienia chorób nowotworowych, do których zalicza się: raka sutka, jelita grubego, śluzówki macicy, jajnika, pęcherza żółciowego, przełyku, trzustki, nerki [11, 12, 14].

Otyłość jest również uwarunkowana wieloma czynnikami: genetycznymi, metabolicznymi, endokrynologicznymi, środowiskowymi, psychologicznymi i behawioralnymi. Wraz z niekontrolowanym uprzemysłowieniem wzrosło zanieczyszczenie powietrza, wody i gleby. W związku z tym ludzie nieświadomie zostali narażeni na nieustanne wdychanie i przyjmowanie toksyn będących w ich otoczeniu. Wiele toksycznych substancji chemicznych występujących w żywności i środowisku naturalnym w efekcie zmieniło naturalne mechanizmy kontroli masy ciała, co wyjaśnia różnice w przyroście masy ciała u ludzi pomimo zmniejszenia spożycia pokarmu i wzrostu aktywności fizycznej [1]. W odniesieniu do otyłości ekspozycja na środowiskowe endokrynnie aktywne modulatory hormonalne (EDCs) może wpływać na kontrolę rozwoju tkanki tłuszczowej, liczbę komórek tłuszczowych i metabolizm [8].

Istotną rolę w powstaniu otyłości odgrywają również predyspozycje genetyczne i osobniczy typ metabolizmu, nawyki żywieniowe, przyjmowane leki, rodzaj aktywności fizycznej oraz toksyny środowiskowe (EDCs) [16]. W ostatnich latach w literaturze pojawiło się wiele hipotez objaśniających mechanizm kreowania otyłości. Za jedną z przyczyn występowania otyłości uważa się czynnik genetyczny, który koduje zaburzenia metaboliczne sprzyjające jej powstawaniu. Otyłość uwarunkowana genetycznie może mieć podłoże wielogenowe lub monogenowe. W przypadku dziedziczenia monogenowego, powstającego w wyniku mutacji pojedynczego genu, możemy wyróżnić zespół Laurence'a-Moona, zespół Cohena i Carpentera oraz zespół Pradera-Willego [29]. Czynniki genetyczne w znaczący sposób wpływają na zaburzenia w termogenezie, w tym termogenezie poposiłkowej, w podstawowej przemianie materii, w występowaniu metabolicznie aktywnych substancji, takich jak rezystyna, leptyna, TNF α , w zaburzeniach w wydzielaniu hormonów: hormon wzrostu, kortyzol, wrażliwość tkanek na insulinę. Czynniki genetyczne regulują preferencje żywieniowe (wybór produktów obfitujących w tłuszcz lub/i w cukier) oraz mogą prowadzić do powstawania efektu jo-jo po kuracji odchudzającej [33]. Otyłość powiązana jest również z dysfunkcją i chorobami innych gruczołów wydzielania wewnętrznego, np. z rzekomą niedoczynnością przytarczyc, nadczynnością tarczycy, zespołem Cushinga, zespołem policystycznych jajników, hipogonadyzmem [26].

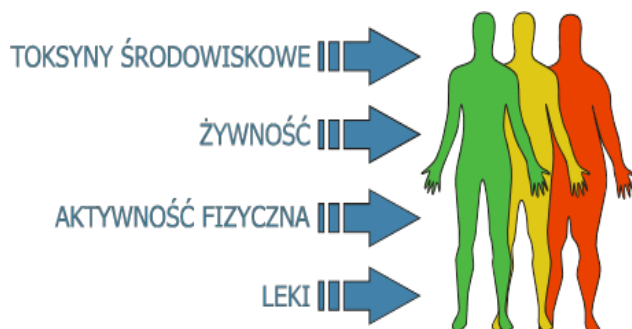
Z uwagi na coraz większe zagrożenie występowania związków toksycznych tzw. obesogenów – czynników „otylogennych” w środowisku życia ludzi, w niniejszym opracowaniu, w oparciu o dane literaturowe, omówiono rolę nie-

których toksyn środowiskowych, metali ciężkich i ich wpływ na powstawanie nadwagi i otyłości oraz przybliżono negatywny wpływ na zdrowie człowieka.

Narażenie środowiskowe a substancje wpływające na otyłość

W roku 2006 opracowano „hipotezę obesogenu” („*obesogen hypothesis*”), w której zaproponowano istnienie chemikaliów zakłócających procesy hormonalne (EDCs), wpływające na adipogenezę i powstawanie otyłości [7]. Endokrynnie aktywne modulatory hormonalne (EDCs), lub inaczej związki zakłócające działanie endokryne, mogą być ważnymi substancjami powodującymi występowanie otyłości. „Obesogeny”, czyli czynniki „otyłogenne”, są zdefiniowane funkcjonalnie jako chemikalia (naturalne, farmaceutyczne lub ksenobiotyczne), które promują otyłość poprzez zwiększenie liczby komórek tłuszczowych lub magazynowanie tłuszczu w już istniejących komórkach tłuszczowych. Obesogeny mogą również działać w adipocytach pośrednio przez zmianę podstawowej przemiany materii poprzez przesunięcie bilansu energii w kierunku przechowywania kalorii, zmieniając hormonalną kontrolę nad ośrodkiem głodu i sytości [6]. Chociaż hipoteza obesogenu początkowo budziła wiele kontrowersyjnych spostrzeżeń, w ostatnich latach zidentyfikowano i opisano wiele chemikaliów sprzyjających otyłości. Obecnie liczba zbadanych i zdefiniowanych związków zaliczanych do EDCs waha się od kilkudziesięciu do kilkuset. Substancje te wykazują podobne działanie do naturalnych estrogenów. Do tej grupy związków zalicza się fitoestrogeny (genisteinę, kumestrol, resweratrol) występujące na przykład w czerwonym winie, liściach zielonej herbaty czy nasionach soi [16]. Innymi związkami należącymi do grupy EDCs są ksenoestrogeny, które znajdują zastosowanie w przemyśle, np. bisfenol A, oraz: ftalany – sole i estry kwasu ftalowego, fenole, nonylofenol, oktynofenol i ich pochodne. W rolnictwie do takich substancji zaliczamy preparat DDT (**Dichlorodifenylo-trichloroetan**) oraz jego metabolity (p,p'-DDE, p,p'-DDD). Wśród środków farmaceutycznych wskazano na estrogeny, takie jak dietylostilbesterol (DES) wchodzący w skład leków hormonalnych i antykoncepcyjnych [16]. Na wzrost masy ciała wpływają również metale ciężkie do których zalicza się kadm, ołów, arsen czy rtęć [1, 6].

Z badań nad epidemiologią otyłości wynika, iż występuje wiele czynników odpowiedzialnych za rozwój nadwagi i otyłości. Otyłość dotyczy ludzi w każdym przedziale wiekowym począwszy od wieku dziecięcego. Rozpatruje się różne czynniki wpływające na zmianę metabolizmu, do których można zaliczyć m.in. dietę, uwarunkowania genetyczne, leki i czynniki środowiskowe oraz sposób życia (Rys. 1.)



Rys. 1. Czynniki wpływające na zmianę masy ciała: żywność, aktywność fizyczna, leki, toksyny środowiskowe (opracowanie własne)

P.F. Baille-Hamilton w publikacji *Chemical toxins a hypothesis to explain the global obesity epidemic* [1], przedstawiła hipotezę, iż obecny poziom narażenia ludzi na substancje chemiczne mógł negatywnie wpłynąć na wiele naturalnych mechanizmów kontroli masy ciała. Wykazała, że epidemia otyłości występująca wśród ludzi zbiegła się wraz ze wzrostem przemysłu i ogólnie stosowanych toksycznych substancji wykorzystywanych w życiu codziennym [1].

Z substancjami tymi mamy styczność każdego dnia. Obecne czasy to era plastiku, który wyparł materiały naturalne i znalazł szerokie zastosowanie w produkcji użytkowej, np. w telefonii i telewizji, samochodach, meblach, materiałach budowlanych, ubraniach, sprzęcie gospodarstwa domowego, butelkach czy zabawkach, czyli we wszystkich przedmiotach codziennego użytku. Odpady z tworzyw sztucznych stały się globalnym zagrożeniem ekologicznym. Należą do tanich w produkcji i eksploatacji, a recykling jest źródłem ponownego użytku tego surowca do wyrobu innych pochodnych towarów. Produkty plastikowe są źródłem wszechobecnie występującego bisfenolu A (BPA) – należącego do organochloryn i odpowiadającego za zaburzenia hormonalne sprzyjające powstawaniu nadwagi i otyłości [4].

Bisfenol A (BPA)

Bisfenol A wchodzący w skład żywic epoksydowych wykorzystywany jest do wyrobu m.in. opakowań plastikowych codziennego użytku, butelek dla dzieci, lakierów powlekających wnętrza metalowych puszek do konserw, jak również wykorzystywany jest do kompozytów dentystrycznych [4].

Wykazano negatywny wpływ na zdrowie oraz występowanie zaburzeń hormonalnych spowodowanych występowaniem BPA w organizmie ludzi. Eksperymentalne badania na zwierzętach donoszą, że nawet niskie dawki $<5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{dobę}$ są związane z wieloma zaburzeniami o charakterze estrogen-

nym, mogą zakłócić funkcjonowanie komórek β trzustki i zahamować funkcjonowanie hormonów tarczycy [15]. Wykazano, że w hodowlach *in vitro* BPA zwiększa transport glukozy w preadipocytach, a w połączeniu z insuliną zwiększa aktywność lipazy lipoproteinowej i akumulację triacyloglicerolu, co wpływa na powstawanie otyłości [25]. Również BPA jako obesogen powodujący otyłość opisali T.M. Wang i wsp. [31], wskazując, iż dorośli o podwyższonym stężeniu BPA w moczu posiadają wysoki wskaźnik BMI i WHR oraz wykazują cechy insulinooporności [31].

Badania kliniczne, epidemiologiczne i eksperymentalne pokazują, że niektóre symptomy z początków otyłości zaczynają być widoczne już w okresie prenatalnym. Rozwijający się płód reaguje na niezadowalające warunki w trakcie zmian strukturalnych i funkcjonalnych rozwijających się komórek i tkanek, a zwłaszcza adipocytów, co może być konsekwencją ekspozycji płodu lub noworodka na niskie dawki BPA, zwiększającego tempo wzrostu i poporodowej otyłości, co zbadano u myszy i szczurów [8]. Ponadto, gdy osobnik staje się otyły, ma trudności z utratą nadmiernej masy ciała, jak również z późniejszym utrzymaniem odpowiedniej wagi, ze względu na zaburzenie homeostazy regulującej bilans energii w okresie prenatalnym [31]. BPA wywołuje również wśród nowonarodzonych dzieci zaburzenia związane z brakiem odporności, co wykryto na podstawie badania poziomu przeciwciał p-CMV, jak również zwiększonej częstotliwości występowania kataru siennego i alergii oraz zaburzeń wydzielania i transportu hormonów tarczycy wpływających na metabolizm [21, 30].

Diethylstilbestrol (DES)

Do czynników otyłogennych zalicza się również dietylostilbesterol (DES), ksenoestrogen zaliczany do leków, a stosowany w terapii hormonalnej i antykoncepcji.

Dietylostilbesterol w krwi pępowinowej był związany z podwyższonym BMI u dzieci, a efekt ten pogarszało palenie papierosów przez matkę [10].

Brak możliwości przeprowadzania badań doświadczalnych na ludziach przyczynia się do ostrożności w ocenie toksykologicznej badanych związków będących w grupie obesogenów. Podkreśla się, że przeprowadzane są liczne badania *in vivo* i *in vitro*, dzięki którym można potwierdzić toksyczne podłoże działania związków otyłogennych.

Newbold i in. przeprowadzili badania eksperymentalne na myszach z użyciem DES i badali wpływ tejże substancji na wzrost masy ciała. Dowiedli, iż niskie dawki DES (1 μ g/kg/dzień), podawane w okresie prenatalnym lub noworodkowym, spowodowały nieznaczny wzrost masy ciała u myszy eksperymentalnych (CD-1), jednakże od 6 tygodnia życia waga myszy znacznie się zwiększyła. W wieku 16 tygodni, eksponowane na DES zwierzęta miały 27,6% tkanki tłuszczowej w porównaniu z grupą kontrolną - 20,9% tkanki tłuszczowej.

Tak więc, u myszy traktowanych lekami DES wystąpił nadmiar tkanki tłuszczowej w obrębie jamy brzusznej. Zwierzęta te wykazywały tendencję do nadwagi i otyłości. Takie rozmieszczenie tkanki tłuszczowej oraz nadmierna masa ciała występująca u ludzi są powiązane z chorobami układu krążenia i cukrzycą [23]. Myszy poddane badaniom eksperymentalnym miały również podwyższony poziom leptyny, adiponektyny, IL-6 (interleukiny-6) i trójglicerydów, osiągnięty jeszcze zanim uwidoczniła się otyłość. Zwiększony poziom leptyny mógł być spowodowany zmianą w programowaniu leptyny w wyniku ekspozycji chemicznej. W badaniach nad działaniem DES na rozwój otyłości wśród myszy wzięto również pod uwagę ekspresję genów zaangażowanych w rozwój i programowanie powstawania i różnicowania adipocytów. Geny zaangażowane w różnicowanie adipocytów podczas życia prenatalnego nie wykazywały różnic, natomiast geny zaangażowane w rozmieszczenie tkanki tłuszczowej zostały zmienione [22]. Trwają nadal badania nad szkodliwością DES, wiele prac poświęconych toksycznemu działaniu tej substancji wskazuje, że jest to związek działający w okresie rozwojowym organizmu i sprzyja pojawieniu się otyłości u dorosłych [10, 22, 23].

Fitoestrogeny

Do najlepiej poznanej i zbadanej grupy EDCs zalicza się fitoestrogeny, które przyjmowane są w postaci produktów sojowych, suplementów sojowych, orzechów, większości owoców i warzyw, jak również w liściach zielonej herbaty i czerwonym winie [16].

Fitoestrogeny znajdujące się w tak zdrowych produktach zastępują wysokokaloryczne tłuszcze zwierzęce. W produktach uzupełniających braki witamin i soli mineralnych, zostały uznane za substancje pozytywnie wpływające na organizm i działające przeciwko występowaniu otyłości. Należące do tej grupy genisteina i daizeina są najobficiej występującymi substancjami w diecie i wpływają na homeostazę – regulując gospodarkę węglowodanową i lipidową. Jednakże M. Penza i wsp. wykazali, że genisteina w małych dawkach podobnych do tych znajdujących się w mleku sojowym czy suplementach diety zawierających soję powoduje wzrost tkanki tłuszczowej zwłaszcza u mężczyzn, oraz koreluje z łagodną formą obwodowej insulinooporności. Autorzy wskazują, iż potrzebne są dalsze badania na potwierdzenie obesogennego działania genisteiny oraz innych fitosteroli, które zależą od dawki, płci oraz czasu ekspozycji [24].

Inne związki

Badania epidemiologiczne na ludziach powiązały obecność ksenobiotycznych substancji chemicznych ze zwiększoną masą ciała u człowieka. Trwale zanieczyszczenia organiczne (POPs), to związki organiczne, które mogą utrzymywać i gromadzić się w tkance tłuszczowej w wyniku ich litofilności

oraz odporności na biodegradację. Choć użycie DDT (1,1,1-trichloro-2,2-bis(p-chlorofenyl)etan) zostało ograniczone kilka dekad temu z powodu potencjalnie szkodliwych skutków dla zdrowia ludzkiego i środowiska, nadal wpływają na zaburzony metabolizm i homeostazę. Wynik ten został również poparty eksperymentami przeprowadzonymi na myszach, mianowicie wyższe stężenie DDE - metabolitu DDT, w surowicy matki było związane ze zwiększeniem masy i BMI u dorosłych samic, jak i u potomstwa [13]. Ostatnie badania wykazały, że u szczurów karmionych olejem surowych ryb zawierającym niskie dawki POPs rozwinęła się otyłość trzewna, stłuszczenie wątroby i odporność insulinowa. Uogólniając, wielonienasycone kwasy tłuszczowe w oleju rybnym mają korzystne efekty, poprawiając dyslipidemię u chorych na cukrzycę, natomiast POPs, znajdujące się również w oleju rybnym podnoszą całkowity poziom cholesterolu i potęgują odporność insulinową [13].

Z badań R.W. Stahihut wynika, iż obecność metabolitów ftalanów monobenzylu i mono-etylo-heksylu w moczu, jako dystrybutorów endokrynych powodujących liczne zaburzenia zdrowia u mężczyzn, jest związana ze zwiększoną średnicą talii u mężczyzn [27]. Ftalany są aktywatorami receptorów α i γ , aktywowanych przez proliferatory peroksydów i regulują homeostazę glukozy i lipidów w wątrobie oraz tkance tłuszczowej [13].

E.P. Hines i wsp. stwierdzili, iż jednym z najpoważniejszych problemów jest stosowanie kwasu perfurooctanowego (PFOA) należącego do fluoropolimerów i wykorzystanego w produkcji m.in. teflonu, wosków do konserwacji podłóg czy wodoodpornych tkanin. Wskazali, że zanieczyszczenie żywności i wody (PFOA) wpływa na powstawanie otyłości oraz zaburza homeostazę i metabolizm tłuszczowy oraz podnosi frakcję LDL cholesterolu [9].

Metale ciężkie

Istnieje wiele dowodów na związek metali ciężkich z ryzykiem otyłości i cukrzycy. Metale ciężkie: Fe, Zn, As są związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia cukrzycy typu II (T2D). Niedobór cynku może być potencjalnym czynnikiem ryzyka insulinooporności i powstawania T2D w późniejszych etapach życia [2]. Arsen jest powiązany z rakiem i chorobami naczyń obwodowych. Na obszarach o wysokiej ekspozycji na arsen częstość występowania cukrzycy typu II była dwu- do pięciokrotnie wyższa w porównaniu z mieszkańcami mieszkającymi na obszarach o niskiej ekspozycji. Osoby narażone na wysokie poziomy skumulowanego arsenu były bardziej otyłe. Arsen może być związany z odpornością insulinową i zaburzeniami komórek β , głównymi elementami składowymi patogenezy cukrzycy typu II [13].

Również zaobserwowano, iż kadm i rtęć należą do pierwiastków wpływających na zaburzenie gospodarki węglowodanowej, wywołując hiperglikemię. Kadm zakłóca działanie trzustkowych komórek β i zwiększa odporność na

insulinę, powodując zmniejszenie wydzielania adiponektyny i wyłączenie transdukcyjnej kaskady sygnalizacyjnej insuliny. Rtęć natomiast wywołuje cukromocz wśród chorych na chorobę Minamata, a także wpływa na zaburzenia trzustkowych komórek β i oddziałuje na szlak sygnalizacji insuliny [13].

Podsumowanie

Do prawidłowego funkcjonowania w zdrowiu, od narodzin aż do późnej starości, człowiek potrzebuje „dobrych” białek, tłuszczów, węglowodanów, witamin czy spokojnego snu. Nie potrzebuje ksenobiotyków, a szczególnie związków endokrynnie czynnych, obesogenów, negatywnego stresu, czyli czynników, które przyczyniają się do nadwagi i otyłości, a w konsekwencji do grupy chorób metabolicznie zależnych, takich jak cukrzyca typu II, przewlekłe choroby sercowo-naczyniowe, udary, niektóre nowotwory czy zapalenie stawów itd.

Ludzie poprzez odpowiedni styl życia, poprzez spożywanie zdrowej, mało przetworzonej żywności, odpowiednią aktywność fizyczną i unikanie sytuacji stresogennych mogą dodatkowo wpływać na zachowanie zdrowia. Optymistyczne założenie, poparte wieloma badaniami i publikacjami, że chemikalia związane z epidemią otyłości powinny być usunięte z produktów spożywczych i codziennego użytku, pozwalałoby mieć nadzieję, że obecny trend rosnącej otyłości mógłby zostać spowolniony.

Literatura

- [1] Baillie-Hamilton PF, *Chemical toxins a hypothesis to explain the global obesity epidemic*, J Altern Complem Med; 8, 2002, p. 185–192.
- [2] Burgio E, Lopomo A, Migliore L, *Obesity and diabetes: from genetics to epigenetics*, Mol Biol Rep. 42(4):, 2015, p. 799–818.
- [3] Gawrys W, Zyska A, Ślęzak A. *Anthropometric indicators and their applications for assessing population's health condition*, Hygeia Public Health 52(1), 2017, p. 41–47.
- [4] Georgescu B, Georgescu C, Daraban S i wsp.; *Heavy metals acting as endocrine disrupters*, Animal Science and Biotechnologies, 44(2), 2011, p. 89–93.
- [5] Greiner T Backhed F., *Effects of the gut microbiota on obesity and glucose homeostasis*, Trends Endocrinol. Metab. 22, 2011, p. 117–123.
- [6] Grun F, Blumberg B, *Endocrine disrupters as obesogens*, Mol Cell Endocrinol, 304, 2009a, p. 19–29.

- [7] Grun F, Blumberg B., *Environmental obesogens: organizations and endocrine distributions via nuclear receptor signaling*, *Endocrinology*, 147 (6 Suppl), 2006, p. 50–55.
- [8] Heindel JJ, vom Saal FS, *Role of nutrition and environmental endocrine disrupting chemicals during the perinatal period on the aetiology of obesity*, *Molecular and Cellular Endocrinology* 304, 2009, p. 90–96.
- [9] Hines EP, White SS, Stanko JP i wsp., *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.* 304(1–2), 2009, p. 97–105.
- [10] Hiroi T, Okada K, Imacka S, Osada M, Funae Y, *Bisphenol A binds to protein disulfide isomerase and inhibits its enzymatic and hormone – binding activities*. *Endocrinology*, 147 (6), 2006, p.2773–2780.
- [11] Irigaray P., Newby JA, Lacomme S, Belpomme D, *Overweight/obesity and cancer genesis: more than a biological link*, *Biomed Pharmacother*, 61, 2007, p. 665–678.
- [12] Jaworski P., Binda A., Tarnowski W. *Wpływ otyłości na rozwój choroby nowotworowej*. *Postępy Nauk Medycznych*, 9, 2015, p. 675.
- [13] Ja Yong Jae, Kyung Hwa H, Dae Jung K, *New risk factors for obesity and diabetes: Environmental chemicals*. *J Diabetes Invest* 6(2), 2015 p. 109–111.
- [14] Kirenko J., Wiatrowska A. *Otyłość. Przystosowanie i uwarunkowanie*, Wydawnictwo UMCS, Lublin 2015 p. 53.
- [15] Krakauer NY, Krakauer JC., *New body shape index predicts mortality hazard independently of body mass index*. *PLoS One*, 7, 2012 Ap. 39504
- [16] Langauer–Lewowicka H, Pawlas K.: *Związki endokrynnie czynne – prawdopodobieństwo niepożądanego działania środowiskowego*, *Medycyna środowiskowa* 18(1), 2015, p. 7–11.
- [17] Lange E., *Dietoterapia i dietoprofilaktyka otyłości*, [w:] *Dietoterapia*, red. Włodarek D., Lange E., Kozłowska L i wsp. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa, 2014.
- [18] Łaszczyca D, Paradowska K, Makarova K, *Zanieczyszczenie środowiska bisfenolem A*, *Biul. Wydz. Farm. WUM*, 1, 2015, p. 1–5.
- [19] Małecka – Tendera E., Mazur A., *Definicja otyłości* [w:] *Otyłości u dzieci i młodzieży*, red. Małecka – Tendera E., Socha P., Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2011, p. 9.
- [20] Mark D. H., *Deaths attributable to obesity*. *JAMA*, 293, 2005, p. 1918–1919.
- [21] Muhlhauser B, Smith SR, *Early-life origins of metabolic dysfunction: role of the adipocyte*. *Trends Endocrinol Metab.* 20, 2009, p. 51–57.
- [22] Newbold RR, Jefferson WN, Grisson SF i wsp., *Developmental exposure to diethylstilbestrol alters uterine gene expression that may be associ-*

- ated with uterine neoplasia later in life, *Mol Carcinog*, 46, 2007, p. 783–796.
- [23] Newbold RR, Padilla-Banks E, Snyder RJ, Jefferson WN. *Perinatal exposure to environmental estrogens and development of obesity*. *Mol Nutr Food Res*, 51, 2007, p. 912–917.
- [24] Penza M, Montani C, Romani A i wsp., *Ganistein affects adipose tissue deposition in a dose – dependent and gender – specific manner*. *Endocrinology*, 147, 2006, p. 5740–5751
- [25] Ropero AB, Alonso- Magdalena P, Garcia – Garcia E i wsp. *Bisfenol A distribution of the endocrine pancreas and blood glucose homeostasis*. *Int J Androl.*; 31(2) , 2008, p.194–200.
- [26] Sipe J., Scott M., Murray S. i wsp. *Biomarkers of Endocannabinoid System Activation in Severe Obesity*. *Plos One*;1. 2010
- [27] Stahihut RW, van Wijgaarden E, Dye TD, i wsp. *Concentrations of urinary phthalate metabolites are associated with increased waist circumference and insulin resistance in adult U.S. males*. *Environ Health Perspect.*, 11, 5, 2007, p. 876–882.
- [28] Stępniaak U. Micek A. Waśkiewicz A., i wsp., *Prevalence of general and abdominal obesity and overweight among adults in Poland. Results of the WOBASZ II study (2013–2014) and comparison with the WOBASZ study (2003–2005)*, *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej*, 126(9), 2016, p. 662–671.
- [29] Tatoń J., Czech A., Bernas M.: *Otyłość zespół metaboliczny*. PZWL, Warszawa, 2007p. 69-94
- [30] Trasande L, Attina TM, Blustein J, *Association between urinary bisphenol A concentration and obesity prevalence in children and adolescents*. *Jama* 308(11), 2012, p. 1113–1121.
- [31] Wang T.M, Li B, Chen M Xu i wsp. . *Urinary bisfenol A (BPA) concentration associates with obesity and insulin resistance*. *J. of Clin. Endocrin. Metabol* 97(2), 2012, p. 223–227.
- [32] Wąsowski M., Walicka M., Marcinkowski – Suchowierska E., *Otyłość – definicja, epidemiologia, patogeneza*, *Postępy Nauk Medycznych*, 4, 2013, p. 302.
- [33] Yang W., Kelly T., He J., *Genetic epidemiology of obesity*. *Epidemiol Rev*, 2007, 29, p. 4961.